

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАДЖАБОВА ДИЛОРОМ ДЖАЛИЛОВНА

**АМБУЛАТОР ПОЛИКЛИНИКА ШАРОИТИДА ХОЛЕСТАТИК
СИНДРОМНИНГ ИММУНО-БИОКИМЁВИЙ ДИАГНОСТИКАСИДА
ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Раджабова Дилором Джалиловна

Амбулатор поликлиника шароитида холестатик синдромни иммуно-
биокимёвий диагностикасида инновацион ёндашув3

Раджабова Дилором Джалиловна

Инновационный подход к иммуно-биохимической диагностике
холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники31

Radjabova Dilorom Jalilovna

Innovative approach to immuno-biochemical diagnostics of cholestatic syndrome
in an outpatient clinic59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works64

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАДЖАБОВА ДИЛОРОМ ДЖАЛИЛОВНА

**АМБУЛАТОР ПОЛИКЛИНИКА ШАРОИТИДА ХОЛЕСТАТИК
СИНДРОМНИНГ ИММУНО-БИОКИМЁВИЙ ДИАГНОСТИКАСИДА
ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.2.PhD/Tib3658 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: **Наврүзова Шакар Истамовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Зиёдуллаев Шухрат Худайбердиевич,**
тиббиёт фанлари доктори, профессор.
Татаурщикова Наталья Станиславовна,
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Етакчи ташкилот: **Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти хузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил « ____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс: +99871-207-08-30.

Диссертация автореферати 2025 йил « ____ » _____ кунни тарқатилди.
(2025 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У. Арипова

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

Х.М. Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А. Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда жигар касалликлари ва уларнинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва оғир оқибатлари билан фарқланади. Жигарнинг холестатик касалликлари турли патоген сабаблардан келиб чиқадиган бир қатор органик шикастланишлар, метаболик бузилишлар ва гепатобилиар тизимдаги дисфункцияларни қамраб олади. Жигар касалликларини эрта ташхислашда ёрдам берадиган, айниқса холестаза синдромида жигар циррози маркерларини амбулатория шароитида аниқлаш катта аҳамиятга эга. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, «... иммунологик натижаларнинг диагностика аҳамияти, иммун-биокимёвий мезон сифатида ишлатиладиган янги биомаркерларни ишлаб чиқиш долзарб муаммолардан бири ҳисобланади»¹. Жигар касалликларининг оғир кечиши ва оқибатларининг кўплиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида гепатобилиар касалликлари натижасида юзага келадиган асоратлар, жумладан жигар циррозининг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада холестаза этиопатогенезининг хусусиятларини аниқлаш, холестаза синдромида жигар циррози келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, беморларда иммун тизим цитокинлари миқдорини аниқлаш, турли цитокин генларининг молекуляр-генетик полиморфизминини аниқлаш, амбулатор шароитида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги ва сифатини ошириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда холестатик синдромда патологик ҳолатларни эрта ташхислаш, олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисининг ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимининг такомиллаштириш, жумладан гепатобилиар касалликлари ва уларнинг салбий оқибатларга олиб келадиган омилларни аниқлаш, эрта ташхислаш ва асоратларининг камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти таъсирдор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасининг босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатининг яхшилаш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигининг

¹Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция Первишко О. В., Соболева Н. Г., Баум Т. Г., Волик Д. В., Калиновская Д. Ю. // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 20-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.003

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

мустаҳкамлаш, айниқса, амбулатор шароитида холестатик синдромни ташхислаш, ривожланишига таъсир қилувчи омилларнинг янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислоҳатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЦМВ гепатитидаги холестатик синдром узок давом этади ва тўлқинсимон характерга эга. Давомий холестаз синдромининг шаклланишига билирубин алмашинуви бузилиши билан боғлиқ ирсий касалликлар ҳам таъсир кўрсатади (хусусан, Жильбер синдроми) [Первишко О. В.,2022]. Холестазнинг дифференциал диагностикасига услубий изчил ёндашув қисқа вақт ичида тўғри ташхис қўйиш ва ўз вақтида адекват терапияни бошлаш имконини беради [Винницкая Е.В.,2019]. Холестаз синдромининг патогенезида генетик омиллар муҳим рол ўйнаши кўрсатилган. Оксил ташувчи генларининг аҳамияти аниқланган: ABCB4 (мутация ўт кислоталари билан боғланиш учун мавжуд бўлган фосфолипидларнинг етишмаслигига олиб келади), ABCB11 (жигар таркибидаги оксил синтези учун жавобгар бўлиб, унинг асосий роли жигар ҳужайраларидан ўт кислоталарини ташишни амалга ошириш) ва ATR8B1 (ўт кислоталари мувозанатини ва уларнинг интрагепатик холестаз синдроми билан алоқасини сақлашга ёрдам берадиган оксил учун жавобгар) [Д.Х. Калимуллина, Э.Т., 2014]

Жигар ичи оилавий холестази (ЖИОХ) - ўт кислоталари оқимининг бузилишига олиб келадиган аутосом рецессив ирсий касалликларнинг гетероген гуруҳига мансуб ҳисобланади. ЖИОХнинг частотаси, турли манбаларга кўра 1:50 000 дан 1:100 000 гача аниқланган. ATR8B1, ABCB11, ABCB4 оксил ташувчи генлар мутацияси I, II и III типдаги ЖИОХ ривожланишига олиб келади. II тип ЖИОХ тахминан 50% ҳолатларда аниқланади. Ушбу касаллик агрессив кечиши оқибатида жигар циррози гепатоцеллюляр карцинома хавфлари мавжуд[М.Е. Поляк, 2015].

Гаммаглутамилтранспептидаза фаоллиги 1 ва 2 турдаги прогрессияланувчи жигар ичи холестази (ПЖИХ) бўлган беморларда ўзгармайди, аммо 3 турдаги ПЖИХ бўлган беморларда сезиларли даражада ошади. Молекуляр генетик текширув натижасида АРТ8В1 ва АВСВ11 генларидаги гомозигот ҳолатидаги мутациялар аниқланди. 2-тоифа ПЖИХ билан оғриган беморларда жигар ўсмалари хавфи юқори бўлганлиги сабабли, эрта болаликдан кузатиб бориш тавсия этилади [Вольнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С., 2016]. ПЖИХ билан оғриган беморларнинг аксарияти жигар трансплантациясига мухтож бўлади, чунки циррозга ўтиш билан жигарда тез ривожланадиган фибротик ўзгаришлар оқибатида гепатоцеллюляр карцинома каби асорат келиб чиқиши мумкин. Бу болаларда эрта ёшдан бошлаб ушбу патология шаклланишини инобатга олиб доимий равишда назорат қилиш зарурлигини белгилайди [Mali V.P., 2016, Охотников О.И., Яковлева М.В. 2017]. Жигар холестатик касалликлари (ЖХК) гепатобилиар тизимида ўт суюқлиги ишлаб чиқарилиши ва оқими бузилиши натижасида юзага келади. Узоқ муддатли доимий холестаз (бир неча ой ёки йиллар давомида) жигар циррозининг ривожланишига олиб келиши мумкин [Sherlock S, Dooley J. 2019].

Муаммо бўйича илмий-тадқиқот ишлари бажарилган бўлса ҳам, аммо улар тарқоқ, масалага мажмуавий ёндошиш кузатилмаган, ХС бўлган беморларда иммун тизимга боғлиқ ҳолатлар қиёсий ўрганилмаган, айниқса цитокинлар профили ва ўсиш омилларига оид маълумотлар камлиги боис, ушбу мавзу бўйича бажариладиган илмий-тадқиқот ишлари ўз долзарблиги ва заруратини йўқотгани йўқ.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №10.2022 PhD 204-сонли «COVID-19 инфекциясидан кейин Бухоро минтақаси аҳолиси соғлиғига таъсир қилувчи организмнинг патологик ҳолатини эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олишга янги ёндашувларни ишлаб чиқиш (2022-2026 йй.)» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади амбулатор поликлиника шароитида холестатик синдромни иммуно-биокимёвий диагностикасида инновацион ёндашувни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

беморлар ёши ва жинсини инобатга олган ҳолда холестатик синдромда тана масса индексини аниқлаш;

беморлар жинсини инобатга олган ҳолда билирубин алмашинуви кўрсаткичлари таҳлили асосида биокимёвий статусни баҳолаш;

холестатик синдромда ўсиш омиллари ва цитокинлар синтези ҳолатини аниқлаш;

беморлар жинсини инобатга олган ҳолда холестатик синдром оқибати ва оғирлик даражаси индикаторларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро шаҳар 1-сонли поликлиникаси назоратида бўлган 40-74 ёшдаги 3500 нафар беморлар

проспектив тахлили, улардан холестатик синдром ташхиси билан 120 нафар беморлар ва 120 нафар соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар ва соғлом шахслар вена қони ва қон зардоби иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, антропометрик, иммунологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор аёллар экстрагепатик холестазида ПЗЛП, умумий холестерин, гамма-глутамил трансептидаза (ГГТП), АСТ миқдорлари ва Ритис коэффицентининг ортиши фонида АЛТ ферменти миқдорининг ишонарли пасайиши, жигар ичи холестазида гамма-глутамил трансептидаза (ГГТП) ва ишқорий фосфатаза миқдорининг ортиши фонида жигар ферментлари АЛТ ва АСТ миқдорларининг ишонарли камайиши аниқланган;

илк бор эркакларда холестаза шаклига боғлиқ бўлмаган ҳолатда умумий билирубин, ПЗЛП ва ЮЗЛП миқдорларининг ортиши сабабли АЛТ миқдори ва атерогенлик индексининг пасайиши ҳамда ишқорий фосфатаза миқдорининг ортиши аниқланган;

илк бор аёлларда холестазининг экстрагепатик шаклида IL-1, IL-10, TGF- β 1 цитокинлар миқдорининг ортиши фонида IL-6 миқдорининг ишонарли камайиши, жигар ичи холестазида IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β 1 цитокинлар миқдорларининг кескин ортиши исботланган;

илк бор экстрагепатик холестаза билан касалланган эркакларда цитокинлар (IL-1 ва IL-6) ва ўсиш омиллари (TGF- β 1 ва VEGF) миқдорлари ишонарли ортиши, жигар ичи холестазида цитокинлар (IL-1 ва IL-10) ва ўсиш омиллари (TGF- β 1 ва VEGF) ортиши фонида ва IL-6 концентрациясининг кескин камайиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

семизлик ва ортиқча вазни бўлган беморларда ҳаёт тарзи, биокимёвий ва иммун тизими фаолиятини мониторинг қилиш асосланган;

жигар циррози ва гепатобилиар тизими онкопатологияларини олдини олиш мақсадида ХС бўлган беморларда VEGFни динамикада аниқлаш асосланган;

ХС бўлган беморларда жигар циррозини олдини олиш учун ўсиш омиллари (TGF- β 1, VEGF) фаоллиги ва цитокинлар (IL-1, IL-6, IL-10) миқдорини тавсия этилган;

ХС бўлган беморларда жинсига боғлиқ касаллик оғирлик даражаси ва оқибатини аниқловчи индикаторлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ҳомиладор ва эмизикли аёллар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик, ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар

томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти амбулатор поликлиника шароитида холестатик синдромни иммуно-биокимёвий диагностикасида инновацион ёндашув ишлаб чиқиш натижасида аёллар экстрагепатик ва жигар ичи холестазида ПЗЛП, умумий холестерин, гамма-глутамил трансептидаза (ГГТП), АСТ миқдорлари ва Ритис коэффициентининг ортиши фонида АЛТ ферменти миқдорининг ишонарли пасайиши, эркакларда холестаза шаклига боғлиқ бўлмаган холатда умумий билирубин, ПЗЛП ва ЮЗЛП миқдорларининг ортиши сабабли АЛТ миқдори ва атерогенлик индексининг пасайиши ҳамда ишқорий фосфатаза миқдорининг ортиши аниқланганлиги, холестазда цитокинлар (IL-1 ва IL-6) ва ўсиш омиллари (TGF-β1 ва VEGF) миқдорлари ишонарли исботланганлиги ва IL-6 концентрациясининг кескин камайиши аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ХС бўлган беморларда семизлик ва ортиқча вазни, хаёт тарзи, биокимёвий ва иммун тизими фаолиятини мониторинг қилиш асосланганлиги, жигар циррози ва гепатобилиар тизими онкопатологияларини олдини олиш мақсадида VEGFни динамикада аниқлаш асосланганлиги, жигар циррозини олдини олиш учун ўсиш омиллари (TGF-β1, VEGF) фаоллиги ва цитокинлар (IL-1, IL-6, IL-10) миқдорини тавсия этилганлиги ва ХС бўлган беморларда жинсига боғлиқ касаллик оғирлик даражаси ва оқибатини аниқловчи индикаторлар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши.

Амбулатор поликлиника шароитида холестатик синдромни иммунобиокимёвий диагностикасида инновацион ёндашув бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор аёллар экстрагепатик холестазида ПЗЛП, умумий холестерин, гамма-глутамил трансептидаза (ГГТП), АСТ миқдорлари ва Ритис коэффициентининг ортиши фонида АЛТ ферменти миқдорининг ишонарли пасайиши, жигар ичи холестазида гамма-глутамил трансептидаза (ГГТП) ва ишқорий фосфатаза миқдорининг ортиши фонида жигар ферментлари АЛТ ва АСТ миқдорларининг ишонарли камайиши аниқланганлиги бўйича «Амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2024-йил 2-февралдаги №24-м/015 сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 26.04.2024 йилдаги 458-2-33-ТВ/2024-сонли ва Бухоро вилояти Когон туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 01.05.2024 йилдаги 819-2-3-6-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *иккинчи самарадорлиги:* олинган натижалар

амбулатория шароитида холестатик синдромни ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Бухоро вилояти Вобкент ва Когон туманлари тиббиёт бирлашмалари амалий фаолиятларига жорий этилиши амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усулларини қўллаш хар бир беморга нисбатан 19173300 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса*: аёллар экстрагепатик холестазида ПЗЛП, умумий холестерин, гамма-глутамил транспептидаза (ГГТП), АСТ, АЛТ миқдорлари ва Ритис коэффициенти миқдорлари ўзгаришларига боғлиқлиги асосланган.

иккинчи илмий янгилиги: илк бор эркакларда холестаз шаклига боғлиқ бўлмаган холатда умумий билирубин, ПЗЛП ва ЮЗЛП миқдорларининг ортиши сабабли АЛТ миқдори ва атерогенлик индексининг пасайиши ҳамда ишқорий фосфатаза миқдорининг ортиши аниқланган;

бўйича «Амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2024-йил 2-февралдаги №24-м/015 сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 26.04.2024 йилдаги 458-2-33-ТВ/2024-сонли ва Бухоро вилояти Когон туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 01.05.2024 йилдаги 819-2-3-6-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: олинган натижалар амбулатория шароитида холестатик синдромни ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Бухоро вилояти Вобкент ва Когон туманлари тиббиёт бирлашмалари амалий фаолиятларига жорий этилиши амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усулларини қўллаш хар бир беморга нисбатан 19173300 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса*: эркакларда холестаз шаклига боғлиқ бўлмаган холатда умумий билирубин, ПЗЛП, ЮЗЛП миқдорлари, АЛТ миқдори ва атерогенлик индекси ҳамда ишқорий фосфатаза миқдорлари ўзгаришларига боғлиқлиги асосланган.

учинчи илмий янгилиги: илк бор аёлларда холестазнинг экстрагепатик шаклида IL-1, IL-10, TGF-β1 цитокинлар миқдорининг ортиши фонида IL-6

микдорининг ишонарли камайиши, жигар ичи холестазида IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β 1 цитокинлар микдорларининг кескин ортиши исботланган;

бўйича «Амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2024-йил 2-февралдаги №24-м/015 сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 26.04.2024 йилдаги 458-2-33-ТВ/2024-сонли ва Бухоро вилояти Когон туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 01.05.2024 йилдаги 819-2-3-6-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар амбулатория шароитида холестатик синдромни ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Бухоро вилояти Вобкент ва Когон туманлари тиббиёт бирлашмалари амалий фаолиятларига жорий этилиши амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усулларини қўллаш хар бир беморга нисбатан 19173300 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса:* аёлларда холестазнинг экстрагепатик ва жигар ичи холестазида шаклида IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β 1 цитокинлар микдорлари ўзгаришларига боғлиқлиги асосланган.

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор экстрагепатик холестаз билан касалланган эркакларда цитокинлар (IL-1 ва IL-6) ва ўсиш омиллари (TGF- β 1 ва VEGF) микдорлари ишонарли ортиши, жигар ичи холестазида цитокинлар (IL-1 ва IL-10) ва ўсиш омиллари (TGF- β 1 ва VEGF) ортиши фонида ва IL-6 концентрациясининг кескин камайиши аниқланганлиги бўйича «Амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2024-йил 2-февралдаги №24-м/015 сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Бухоро вилояти Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 26.04.2024 йилдаги 458-2-33-ТВ/2024-сонли ва Бухоро вилояти Когон туман тиббиёт бирлашмаси бўйича 01.05.2024 йилдаги 819-2-3-6-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 22-октябрдаги №7-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар амбулатория шароитида холестатик синдромни ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий

натижаларнинг Бухоро вилояти Вобкент ва Когон туманлари тиббиёт бирлашмалари амалий фаолиятларига жорий этилиши амбулатория шароитида холестатик синдромни ташхислашга янги ёндашув усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усулларини қўллаш ҳар бир беморга нисбатан 19173300 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса:* экстрагепатик ва жигар ичи холестази билан касалланган эркакларда цитокинлар (IL-1, IL-6 ва IL-10) ва ўсиш омиллари (TGF-β1 ва VEGF) миқдорлари ўзгаришларига боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 3 та, жумладан 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларга мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари таърифланган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш тизимининг амалиётига тадбиқ қилиш бўйича, эълон қилинган ишлар ҳамда диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Холестатик синдром диагностикасига дифференциал ёндашув**» деб номланган биринчи бобида замонавий адабиётлар таҳлили, шу жумладан лаборатория диагностикасининг турли жиҳатлари, холестатик синдром ривожланишининг хавф омиллари ва холестатик синдромнинг шаклланишида жигар патологиясининг аҳамияти ўрганилган. Кейинги тадқиқотларни талаб қиладиган мунозарали масалалар келтирилган.

Диссертациянинг «**Клиник материал ва тадқиқот усулларининг хусусиятлари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий хусусиятлари ва махсус тадқиқот усуллари тавсифланган.

Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ, тадқиқотга Бухоро шаҳар 1-сонли поликлиникаси ҳудудида истиқомат қилувчи 40-74 ёшдаги 3500 нафар киши жалб этилди ва режали профилактик кўрикдан ўтказилди. Барча текширилган беморларнинг 774 (22,2%) нафарида холестатик синдром (ХС) аниқланди. Амбулатор поликлиникада барча беморларда антропометрик,

умумий клиник, лаборатор, биокимёвий ва иммунологик текширишлар ўтказилди.

Касаллик давомийлиги $7,0 \pm 0,8$ йил (4 дан 12 гача). Ташхис халқаро касалликлар таснифига мувофиқ қўйилган ва беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ: 315 нафар жигардан ташқари холестази (40,7%). Шулардан - 169 нафар аёллар (53,6%); - 226 нафар эркеклар (46,4%); 2-гуруҳ: 459 нафар (59,3%) жигар ичи холестази бўлган беморлар, шулардан: 104 нафар (40,1%) аёллар; - 275 нафар (59,9%) эркекларни ташкил этган. Олинган антропометрик ўлчовлар маълумотлари асосида жисмоний ўсишнинг ўртача кўрсаткичлари белгиланган:

- ХС билан касалланган аёлларнинг бўйи ўртача 167,2 см, вазни -96,2 кг, бел айланаси - 95,4 см, сон айланаси -104,5 см;

- ХС билан касалланган эркекларнинг бўйи ўртача 176,2 см, вазни-99,4 кг, бел айланаси - 92,8 см, сон айланаси -88,8 см га тенг бўлган.

Беморларнинг ХС шаклига қараб БМИ бўйича тақсимланиши қуйидагиларни кўрсатган: 40-44 ёшдаги 1 гуруҳ эркеклариди БМИ ўртача-35,0 бўлиб, 1 даражали семизлик ташхиси қўйилган, бошқа ёш гуруҳларида БМИ 25 дан 30 гача бўлиб, ортиқча вазн ёки семизлик олди ҳолати мавжудлигини тасдиқлайди; 45-74 (45-59 ва 60-74) ёшдаги 2-гуруҳ эркекларда БМИ=30,1 ва 30,2 ни ташкил этган; ХС билан касалланган барча 1-гуруҳ аёлларда ортиқча вазн (семизлик олди ҳолати) БМИ = 25-29 аниқланган; 2-гуруҳ аёлларда 1-даражали семизлик ташхиси қўйилган: 45-59 ва 60-74 ёшда БМИ=30,4, 40- 44 ёшда БМИ=30,1 га тенг бўлган. Шундай қилиб, ортиқча вазн ва семизлик негизида кечадиган ХС хусусиятлари ўрганиб чиқилган. Гендер таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, 40 ёшдан бошлаб эркекларда метаболик синдром белгилари намоён бўлиши, ва мазкур ҳолат 1-гуруҳ аёлларда ҳам кузатилган. Метаболик синдром шаклланиши 2-гуруҳ беморларида аёлларда 40 ёшда, эркекларда эса 45 ёшдан бошлаб аниқланган.

Иммунологик таҳлиллар ЎР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтининг репродуктив иммунология лабораториясида ва Бухоро шаҳридаги “Стандарт диагностика” МЧЖ лабораториясида текширилган. Қонда цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-10) ҳамда ўсиш ва зараланиш омиллари кўрсаткичлари (VEGF-томир эндотелини, TGF- β 1-фибробласт трансформацияловчи ўсиш омили- β 1) аниқланган. Қон таҳлиллари беморларнинг поликлиникага муружаат қилган пайтида олинган.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика услублари ёрдамида бажарилди. Фарқлар ишончилиги Стъюдент мезони асосида, асосий дисперсияларни меъёрий тақсимлаш ва тенглаштириш текширувида (F – Фишер мезони) хатолик эҳтимолининг ҳисобга олиниши (P) билан баҳоланди. Сведения считали достоверными при условии, когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$.

Корреляцион таҳлиллар Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усулларини қўллаш орқали бажарилди. Чизикли корреляцион таҳлил абсолют белгилари бўйича қон кўрсаткичлари орасида тўғридан тўғри алоқани ўрнатиш имконини

берган. Боғлиқлик мезонлари Чеддок шкаласи бўйича баҳоланган (2015).

Диссертациянинг «Холестатик синдромда иммун-биокимёвий кўрсаткичлар» деб номланган учинчи бобида жинсни ҳисобга олган ҳолда беморлар ҳолатининг клиник хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

ХС билан оғриган беморларнинг биокимёвий статусини ўрганиш учун углевод ва липид алмашинувининг кўрсаткичлари ўрганилган. Тадқиқот гуруҳларини 60 нафар бемор аёллар ва 60 нафар бемор эркеклар, назорат гуруҳини эса 30 нафар соғлом аёллар (1-назорат гуруҳи) ва 30 нафар соғлом эркеклар (2-назорат гуруҳи) ташкил этган. Тадқиқотдаги бемор аёллар 2 гуруҳга тақсимланган: 30-нафар жигардан ташқари ХС (1-аёллар гуруҳи), 30-нафар жигар ичи ХС (2-аёллар гуруҳи). Бемор эркеклар ҳам шу тарзда тақсимланди: 30-нафар жигардан ташқари ХС (1-эркеклар гуруҳи), 30-нафар жигар ичи ХС (2-эркеклар гуруҳи).

Қон липид спектрини ўрганиш жараёнида аёлларда умумий холестерин даражасининг 1-гуруҳда $5,9 \pm 0,08$ ммоль/л, ва 2-гуруҳда $6,6 \pm 0,16$ ммоль/л бўлганлиги, назорат гуруҳига нисбатан - $5,31 \pm 0,13$ ммоль/л ($P < 0,05$), ошишини кўрсатган (1-жадвал, 1-расм).

1-жадвал

ХС билан касалланган аёлларда қон биокимёвий спектри, ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	1-назорат гуруҳи n=30	Аёллар	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
Глюкоза, г/л	$4,8 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,13^*$	$5,2 \pm 0,13^*$
Умумий холестерин, ммоль/л	$5,31 \pm 0,13$	$5,9 \pm 0,08^*$	$6,6 \pm 0,16^*$
ПЗЛП, ммоль/л	$2,3 \pm 0,82$	$4,0 \pm 0,09^*$	$4,0 \pm 0,06$
ЮЗЛП, ммоль/л	$1,7 \pm 2,4$	$1,8 \pm 0,04$	$2,1 \pm 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,34 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,07$	$1,4 \pm 0,2$
Атерогенлик индекси (х.б.)	2,12	2,28	2,14

Изоҳ: * - соғломлар гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05 - 0,001$)

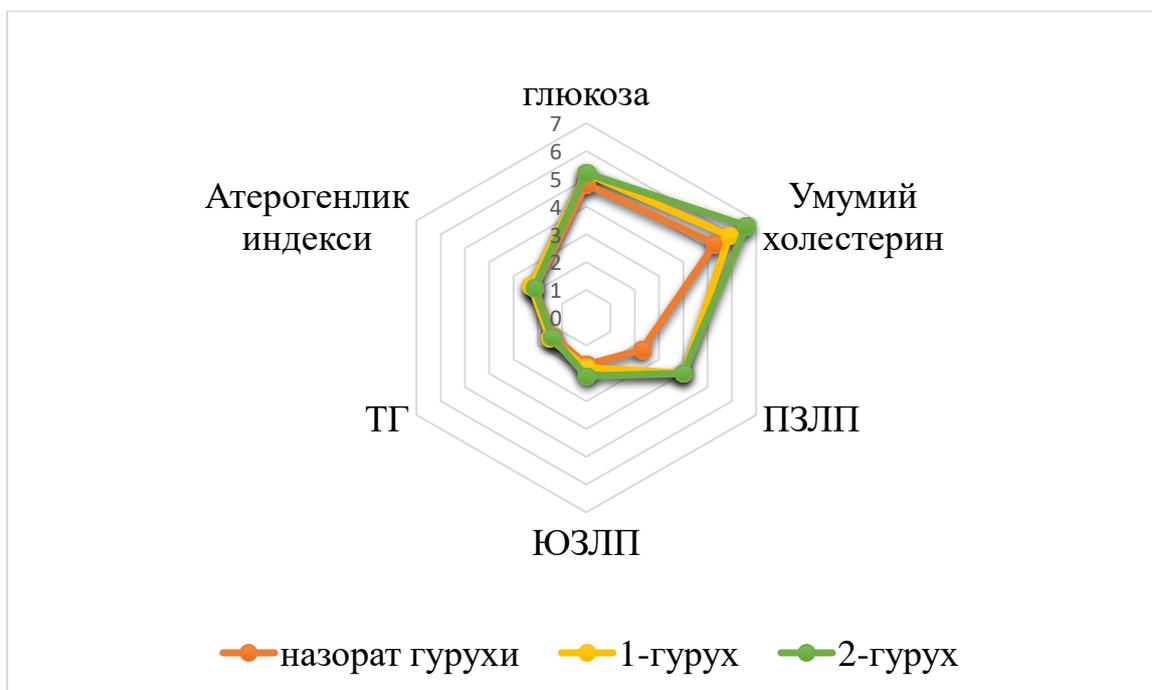
ХС билан касалланган аёлларда ПЗЛП тахлили натижасида 1 гуруҳда $4,0 \pm 0,09$ ммоль/л гача, $p < 0,05$, ва 2 гуруҳда $4,0 \pm 0,06$ ммоль/л гача, назорат гуруҳига нисбатан - $2,3 \pm 0,82$ ммоль/л ишончли равишда ошиши аниқланган.

Бинобарин, олинган маълумотлар аёлларда ХС ривожланишининг дастлабки босқичида холестерин ва липидларнинг хужайра ва тўқима даражасида фаол транспортироваканини кўрсатади.

ЮЗЛП даражасини ўрганиш давомида бемор аёлларда кўрсаткичлар назорат гуруҳи қийматларига яқин эканлиги кузатилган: 1-гуруҳда $1,8 \pm 0,04$ ммоль/л гача ва 2-гуруҳда - $2,1 \pm 0,05$ ммоль/л гача, назорат гуруҳида эса - $1,7 \pm 2,4$ ммоль/л.

Иккала гуруҳдаги аёлларда ўтказилган тадқиқотларда ТГ қийматларининг назорат гуруҳидан деярли фарқи кузатилмаган: 1 гуруҳда ушбу кўрсаткич $1,56 \pm 0,8$ ммоль/л ва 2 гуруҳда $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л, назорат гуруҳида эса $1,34 \pm 0,04$ ммоль/л, 1-расм.

Шу билан бирга, атерогенлик индекси (АИ) назорат қийматлари даражасида бўлиб, бу ХС бўлган аёлларда гиперхолестеринемия, ички аъзоларга липид транспортировкасининг фаоллашиши ва висцерал ёғнинг шаклланиши билан бирга келишини тасдиқлайди.



1-расм. ХС билан касалланган аёлларда қон липид спектри

Тадқиқотга жалб этилган эркакларнинг биокимёвий қон параметрлари натижаларини қиёсий таҳлили глюкозанинг сезиларли даражада ошганлигини кўрсатган: 1-гуруҳда $5,3 \pm 0,29$ г/л ва 2-гуруҳда $6,7 \pm 0,37$ г/л ($p < 0,05$) (2-жадвал.).

2-жадвал

ХС билан касалланган эркакларда қон биокимёвий спектри, (M ± m)

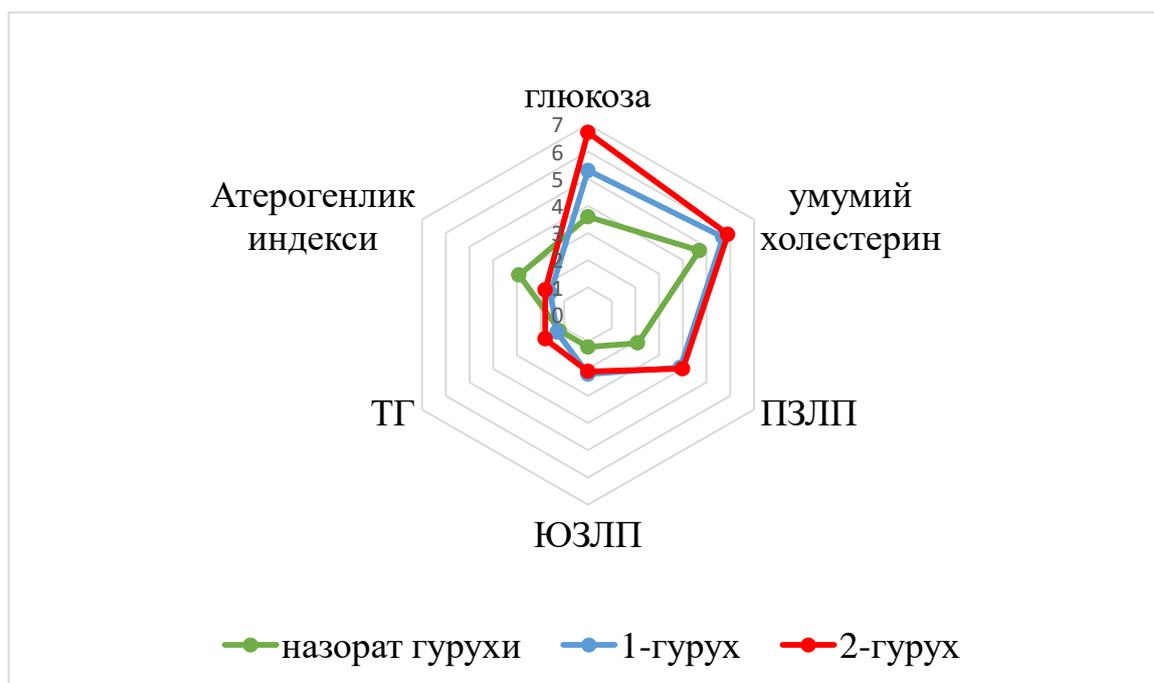
Кўрсаткичлар	2-назорат гуруҳи, n=30	Эркаклар	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
Глюкоза, г/л	$3,6 \pm 0,11$	$5,3 \pm 0,29^*$	$6,7 \pm 2,2^*$
Умумий холестерин, ммоль/л	$4,7 \pm 0,29$	$5,7 \pm 0,09^*$	$5,9 \pm 0,09^*$
ПЗЛП, ммоль/л	$2,1 \pm 0,12$	$3,9 \pm 0,07^{**}$	$4,0 \pm 0,06^{**}$
ЮЗЛП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,19$	$2,2 \pm 0,07^*$	$2,1 \pm 0,09^*$
ТГ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,06$	$1,8 \pm 0,14^*$
Атерогенлик индекси (х.б)	2,91	1,59	1,80

Изоҳ: * - соғломлар гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05$ - 0,001)

Эркакларда умумий холестериннинг ишончли даражада ошиши 1-гурухда $5,7 \pm 0,09$ ммоль/л ва 2-гурухда $5,9 \pm 0,09$ ммоль/л, назорат гурухида - $4,7 \pm 0,29$ ммоль/л кузатилган, $p < 0,05$, 2-расм.

ХС шаклидан қатъий назар, ПЗЛП нинг эркакларда 1 гурухда $3,9 \pm 0,07$ ммоль/л ва 2 гурухда $4,0 \pm 0,06$ ммоль/л эканлиги, назорат гурухига нисбатан - $2,1 \pm 0,12$ ммоль/л, ишончли равишда ошиши кузатилган ($p < 0,05$).

ПЗЛП қийматлари бўйича олинган натижалар эркакларда метаболик синдром ривожланиш хавфи юқори эканлигини кўрсатган.



2-расм. ХС билан касалланган эркакларда қон липид спектри

Бинобарин, эркакларда ХС метаболик синдром фонида содир бўлади. 1-гурух эркакларда ЮЗЛП даражаси $2,2 \pm 0,07$ ммоль/л ва 2-гурухда $2,1 \pm 0,09$ ммоль/л бўлганлиги ва назорат гурухига $1,2 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$ нисбатан ишончли даражада юқори эканлиги аниқланган.

Ушбу ўсиш тенденцияси 2-гурух эркакларида ТГ қийматларига нисбатан кузатилган: асосий гурухда $1,8 \pm 0,14$ ммоль/л, назорат гурухида эса - $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$.

Шундай қилиб, жигар ичи холестази бўлган эркакларда қонда ТГ даражасининг ошиши аниқланганлиги, таркибида ТГ кўп миқдорда бўлган озиқ овқат маҳсулотларини истеъмол қилиш мониторингини талаб қилади. Эркакларда ЮЗЛП даражаси юқори бўлганлиги сабабли ва шунинг ҳисобига атерогенлик индекси пасайган: 1-гурухда 1,59 х.б. ва 2-гурухда 1,80 х.б. гача, назорат гурухида эса - 2,91 х.б. ташкил этган.

Олинган маълумотлар диабет олди ҳолат (гипергликемия) ва дислипидемия фонида эркакларда ХС кечишини исботлайди, кўрсаткичлар эркакларнинг иккала гурухида ҳам статистик аҳамиятга эга бўлган.

Билирубин алмашинуви кўрсаткичларини таҳлил қилиш 2-гурух аёлларида умумий билирубиннинг ошиши билан тавсифланади ва ушбу

кўрсаткич беморларда $29,9 \pm 0,86$ ммоль/л, назорат гуруҳида эса $-20,2 \pm 0,59$ ммоль/л га тенг бўлган, 3-жадвал.

1-гуруҳ аёлларда умумий билирубин концентрацияси назорат гуруҳига анологик натижаларни кўрсатган: $19,0 \pm 0,87$ ммоль/л ва $20,2 \pm 0,59$ ммоль/л.

Шу билан бирга, аланин аминотрансфераза (АЛТ) ферменти даражасида статистик жиҳатдан сезиларли пасайиш мавжуд бўлиб назорат гуруҳига нисбатан ($32,0 \pm 0,2$ ммоль/л) 1-гуруҳда 2,13 баравар ($P < 0,001$), ва 2-гуруҳда 1,19 баравар камайганлиги аниқланган ($P < 0,001$) (3-расм).

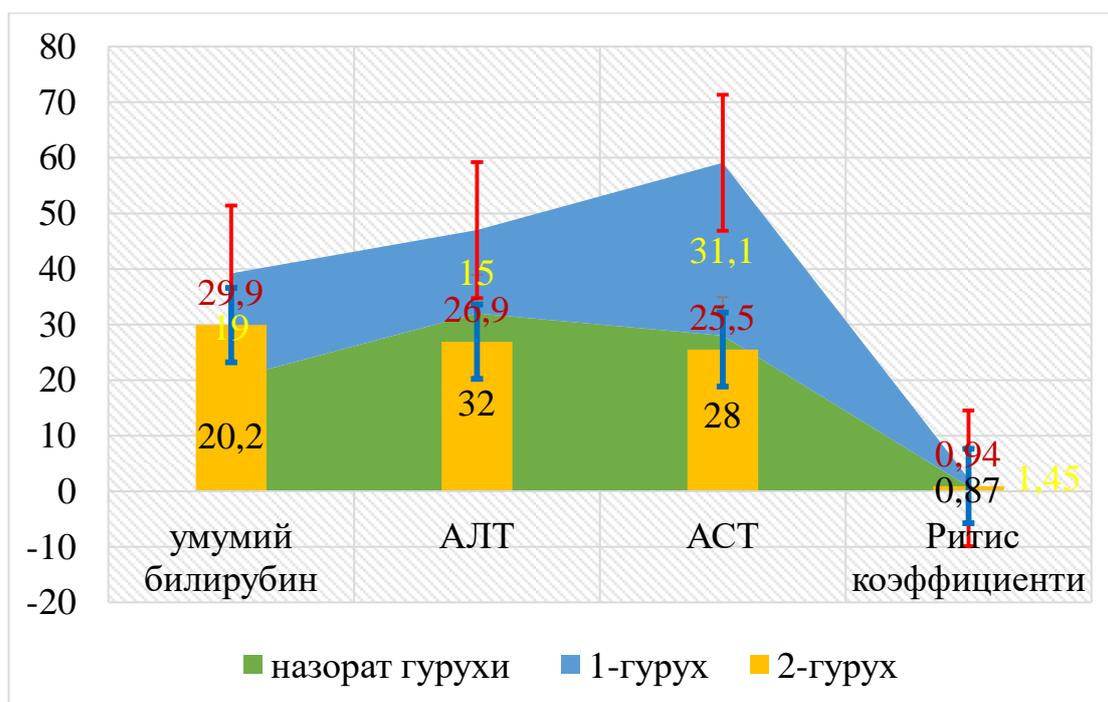
3-жадвал

ХС билан касалланган аёлларда қон биокимёвий спектри, (М ±m)

Кўрсаткичлар	1-назорат гуруҳи n=30	Аёллар	
		1-гуруҳ, n=30	2-гуруҳ, n=30
Умумий билирубин (ммоль/л)	$20,2 \pm 0,59$	$19,0 \pm 0,87$	$29,9 \pm 0,86^*$
АЛТ (ед/л)	$32,0 \pm 0,2$	$15,0 \pm 0,75^{***}$	$26,9 \pm 0,81^{**}$
АСТ (ед/л)	$28,0 \pm 0,08$	$31,1 \pm 0,73^{***}$	$25,5 \pm 0,94^*$
Ритис коэффиценти	0,87	1,45	0,94
ГГТП (ед/л)	$12,3 \pm 2,2$	$28,8 \pm 2,83^*$	$296,9 \pm 33,3^*$
Ишқорий фосфатаза (ед/л)	$40,1 \pm 1,3$	$43,5 \pm 3,45$	$246,1 \pm 33,3^*$

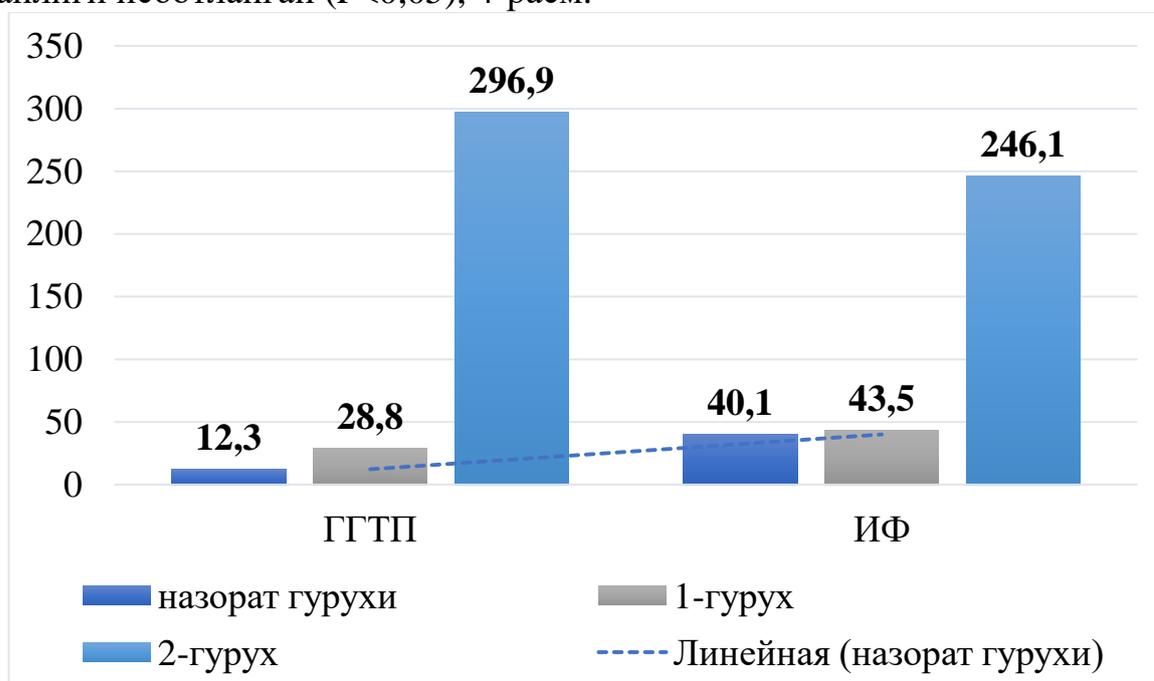
Изох:* - соғломлар гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05 - 0,001$)

Аёлларда аспартатаминотрансфераза (АСТ) 1-гуруҳда $31,1 \pm 0,73$ ед/л гача бўлиб, умумий билирубин концентрациясининг пасайиши билан бирга кузатилган ($P < 0,05$). 2-гуруҳ аёлларда АСТ кўрсаткичи $25,5 \pm 0,94$ ед/л ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳи натижаларига $-28,0 \pm 0,08$ ед/л нисбатан аҳамиятли пасайиши аниқланган ($P < 0,05$, 3-жадвал, 3-расм.)



3-расм. ХС билан касалланган аёлларда қон биокимёвий спектри

ХС келиб чиқишининг дифференциал диагностикаси учун жигар шикастланиши маркерларини таҳлил қилиш гамма-глутамил трансептидаза (ГГТП) даражасининг 1-гуруҳ аёлларида 2,34 маротаба, 2-гуруҳ ХС бўлган аёлларда эса 2,42 маротаба назорат гуруҳига нисбатан ($12,3 \pm 2,2$ ед/л) ошганлиги исботланган ($P < 0,05$), 4-расм.



4-расм. ХС билан касалланган аёлларда қон биокимёвий кўрсаткичлари

ХС билан касалланган аёлларда ишқорий фосфатаза (ИФ) нинг назорат гуруҳига нисбатан ($40,1 \pm 1,3$ ед/л) 2-гуруҳда 6,14 баравар ($P < 0,05$) баланд бўлганлиги аниқланган. 1-гуруҳ аёлларида эса ИФ назорат гуруҳи

қийматларига яқин бўлиб, ошиш тенденциясига мойил бўлган: $43,5 \pm 3,45$ ед/л ва $40,1 \pm 1,3$ ед/л.

Шундай қилиб, ХС бўлган аёлларда қон биокимёвий тахлили натижасида олинган маълумотлар ўрганилганда билирубин алмашинувиининг бузилиши ва жигардан ташқари ХС бўлган аёлларда (1 гурух) Ритис коэффицентининг 1,45 гача кўтарилиши аниқланган. Жигар ичи холестази бўлган аёлларда ГГТП ва ишқорий фосфатаза даражасининг кескин ўсиши кузатилади, бу ҳар қандай этиологияли жигар шикастланиши борлиги ҳақида далолат беради.

4-жадвал

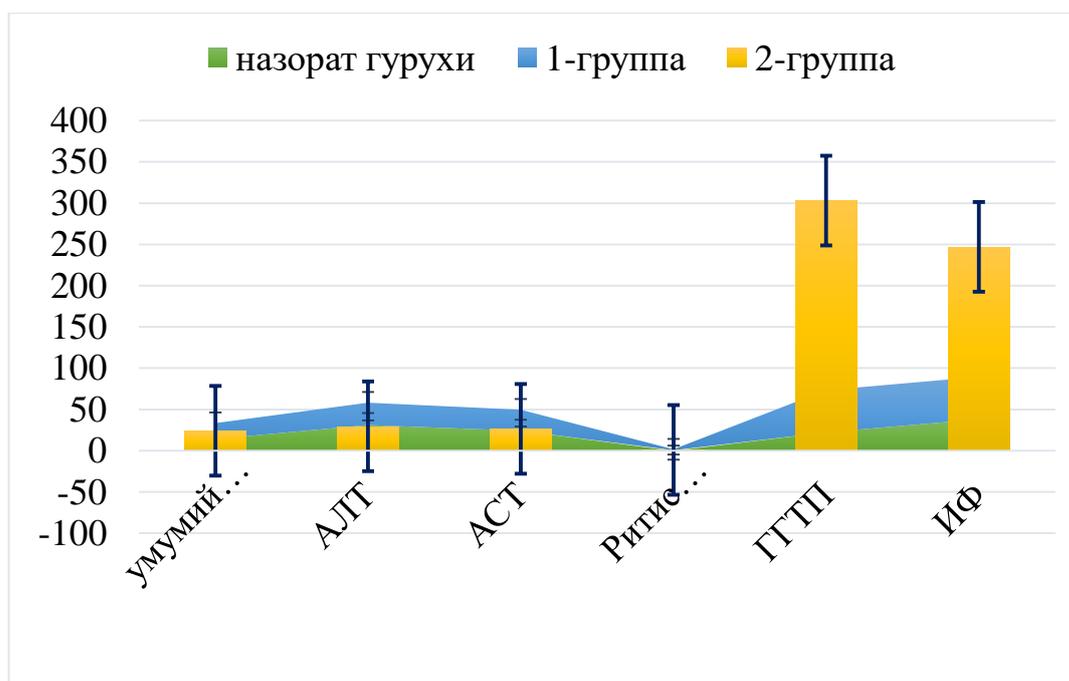
ХС билан касалланган эркакларда қон биокимёвий спектри, ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	1-назорат гуруҳи n=30	Эркаклар	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
Умумий билирубин (ммоль/л)	$14,2 \pm 0,66$	$19,6 \pm 0,77^*$	$24,0 \pm 0,43^{***}$
АЛТ (ед/л)	$31,2 \pm 0,2$	$27,2 \pm 1,10^*$	$29,4 \pm 0,86^*$
АСТ (ед/л)	$24,2 \pm 0,11$	$25,8 \pm 0,8$	$26,6 \pm 1,04^*$
Ритис коэффиценти	0,77	0,94	0,90
ГГТП (ед/л)	$22,3 \pm 1,2$	$51,1 \pm 5,95^*$	$303,3 \pm 36,4^*$
Ишқорий фосфатаза (ед/л)	$38,1 \pm 1,3$	$51,5 \pm 2,02^*$	$247,0 \pm 18,1^{***}$

Изох:* - соғломлар гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05 - 0,001$)

Тадқиқотга жалб этилган эркакларнинг қон параметрларини қиёсий баҳолаш умумий билирубин даражасининг 1-гуруҳда $19,6 \pm 0,77$ ммоль/л ва 2-гуруҳда $24,0 \pm 0,43$ ммоль/л назорат гуруҳига $14,2 \pm 0,66$ ммоль/л нисбатан сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди.

Беморларда умумий билирубин кўрсаткичлари референс қийматлари даражасида бўлса-да, улар назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган (4-жадвал). Шунда статистик аҳамиятга эга бўлган АЛТ ферменти даражасининг эркакларда 1-гуруҳда $27,2 \pm 1,10$ ед/л ($P < 0,05$) гача , 2-гуруҳда $29,4 \pm 0,86$ ед/л гача назорат гуруҳига нисбатан пасайиши $-31,2 \pm 0,2$ ед/л аниқланган, 5-расм.



5-расм. ХС билан касалланган эркекларда қон биокимёвий спектри

ХС билан касалланган 1-гурух эркекларда АСТ назорат кўрсаткичлари билан бир хил натижаларни кўрсатган, 2-гурухда эса $26,6 \pm 1,04$ ед/ л гача юқори даражани, назорага нисбатан $24,2 \pm 0,11$ ед/л, ишончли натижалар силжиши тасдиқланган $P < 0,05$ (4-жадвал, 5-расм).

Ритис коэффициенти (АСТ/АЛТ) иккала гуруҳдаги эркекларда нормал назорат гуруҳида (0,77), ва шунга мос равишда биринчи ва иккинчи асосий гуруҳларда 0,94 ва 0,90 қийматларини кўрсатган, бу ХС бўлган эркекларда жигар деструкцияси йўқлигини англатади.

1-гурух эркек беморларда ГГТП 2,29 маротаба ($P < 0,05$), ва 2-гурухда эса 13,6 маротаба соғлом кишилар кўрсаткичларига $22,3 \pm 1,2$ ед/л, $P < 0,05$ нисбатан ошганлиги аниқланган (5-расм).

Ишқорий фосфатаза фаоллиги 1-гурух эркекларда 1,35 маротаба ($P < 0,05$) 2-гурухда 6,48 маротаба ($P < 0,001$) юқори бўлганлиги кузатилган, 4-жадвал.

Шундай қилиб, жинсни инобатга олган ҳолда ХСда қоннинг биокимёвий кўрсаткичларини қиёсий таҳлил қилиш, аёлларда ПЗЛП ошиши ва висцерал ёғ ҳосил бўлиши билан органларга липид транспортировкаси фаоллашиши фонида содир бўлишини аниқлашга имкон берди.

Холестазаинг экстрагепатик шаклида ПЗЛП ҳисобига умумий холестерин миқдорининг кўпайиши, гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП) нинг 2,34 маротаба ошиши, АСТ концентрациясининг ошиши, АЛТ ферментининг 2,13 маротаба камайиши ва Ритис коэффициентининг 1,45 бараварга қўтарилиши кузатилган.

Аёл беморларда жигар ичи ХСда жигардан ташқари шаклидан фарқли ўлароқ, ГГТП нинг 24,2 маротаба, ИФ нинг 6,14 маротаба ошиши, АЛТ ва АСТ концентрациясининг эса 1,2 маротаба пасайиши аниқланган.

Эркакларда ХС ривожланиш механизми гипергликемия ва дислипидемия жараёнлари билан боғлиқ. Бу умумий билирубин даражасининг ошиши, АЛТ ферменти даражасининг пасайиши, ПЗЛП ва ЮЗЛП кўпайиши туфайли атерогенлик индексининг пасайиши, холестерин туридан қатъи назар, эркакларда ишқорий фосфатазанинг кўпайиши билан тавсифланади. Эркакларда ХС нинг жигар ичи шаклида ТГ даражасининг ошиши кузатилади, бу ўз навбатида таркибида ТГ кўп миқдорда бўлган озиқ овқат маҳсулотларини истеъмол қилиш мониторингини талаб қилади.

Яллиғланиш цитокинлари синтезини ўрганиш натижасида тадқиқот гуруҳларида IL-1 даражасининг назорат гуруҳи билан солиштирганда- $21,03 \pm 1,05$ пг/мл 1-гуруҳ аёлларида 2,76 маротаба ($P < 0,05$), 2-гуруҳ аёлларида эса 19,5 маротаба ошганлигини кўрсатган ($P < 0,01$), 5-жадвал.

5-жадвал

ХС билан касалланган аёлларда ўсиш ва зарарланиш омиллари

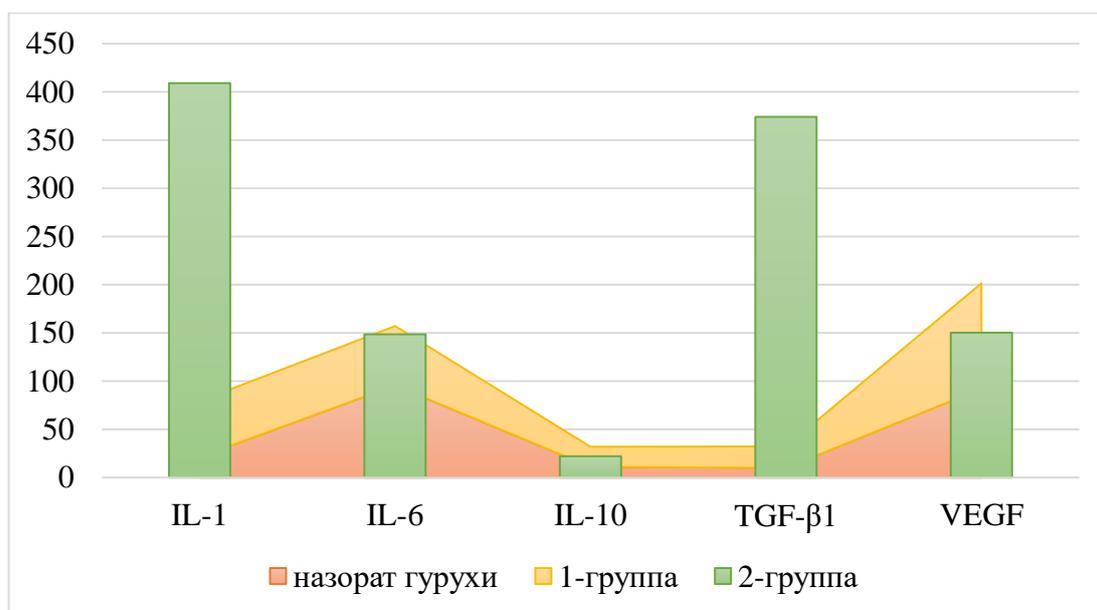
курстакичлар	Назорат гуруҳи n=30	Аёллар	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
IL-1, пг/мл	$21,03 \pm 1,05$	$58,2 \pm 3,78^*$	$409,2 \pm 38,7^{**}$
IL-6, пг/мл	$95,5 \pm 1,8$	$61,6 \pm 9,21^*$	$148,6 \pm 12,05^*$
IL-10, пг/мл	$11,0 \pm 1,1$	$21,1 \pm 1,5^*$	$22,1 \pm 1,58^*$
TGF- β 1, пг/мл	$10,0 \pm 1,5$	$22,3 \pm 1,94^*$	$374,2 \pm 35,6^{**}$
VEGF, пг/мл	$92,4 \pm 11,5$	$109,3 \pm 16,35$	$150,3 \pm 31,6$

Изоҳ: * - соғломлар гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05 - 0,001$)

Шунда IL-6 синтези 1-гуруҳ аёлларида 1,5 бараварга пасайган ($P < 0,05$), 2-гуруҳ аёлларида эса IL-6 аксинча 1,55 баравар ошган ($P < 0,05$), назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич - $95,5 \pm 1,8$ пг/мл ташкил этган, 6-расм.

Яллиғланишга қарши цитокинлар синтези ҳолатини ўрганиш учун беморларда ИЛ- таҳлил қилинди. Натижада, 1-гуруҳ аёлларида 1,9 баравар, 2-гуруҳ аёлларида назоратга қарши 2,0 бараварга статистик жиҳатдан сезиларли ўсиш аниқланган, ($P < 0,05$).

ХСда цитокинларни ўрганиш натижалари, унинг туридан қатъи назар, холестаза бўлган аёллар организмнинг яллиғланишга қарши фаол иммун жавобини кўрсатади.



6-расм. ХС билан касалланган аёлларда цитокин статуси

ХСда яллиғланиш реакциясининг табиати ва динамикасини ўрганиш учун TGF-β1 ўсиш омилининг 1-гурух аёл беморларда 2,23 баравар, 2-гурухда эса 3,74 баравар ошганлиги аниқланган ($P < 0,01$).

Бинобарин, холестазда қон томирлари ва ички органларнинг фиброзини ривожланиш хавфи юқори, айниқса жигар ичи холестази бўлган аёлларда яққол намоён бўлади. Коморбидликда ХС ривожланишининг патогенетик механизмларини ҳисобга олган ҳолда, артериал гипертензия (АГ) фонида кечган холестазда, тадқиқот гуруҳидаги беморларнинг қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF) даражаси аниқланган. Натижада, VEGF тегишли назорат гуруҳи қийматларининг жигардан ташқари холестази бўлган аёллар гуруҳи кўрсаткичларига деярли тенг бўлиши ва жигар ичи ХС шаклида назорат гуруҳи натижаларига нисбатан 1,6 баравар ошганлиги тасдиқланган (6-расм).

Шундай қилиб, аёлларда ХС кечиши ва касалликнинг истиқболи ички органлар фиброзининг юқори хавфи билан боғлиқ. Шу билан бирга, аёлларда фибрознинг ривожланишини кўрсатадиган TGF-β1 чегара даражаси экстрагепатик холестазда -22,3 пг/мл, интрагепатик шаклида эса 374,2 пг/мл ни ташкил этган.

Дунё олимлари томонидан олиб борилган тадқиқот натижаларини юқоридаги маълумотлар билан солиштирганда, ХСда юрак-қон томир касалликлари ва бошқа ички органларнинг фиброзли патологиясини ривожланиш хавфи юқори эканлиги исботланган. TGF-β1 концентрацияси аёлларда ХС турига боғлиқ эмас, шу билан бир қаторда TGF-β1 нинг юқори кўрсаткичлари холестазнинг жигар ичи шаклида қайд этилган.

Бинобарин, аёлларда ХС нинг кечиши ва оқибати ёндош касалликлар ва метаболик статусга боғлиқ бўлиши исботланган.

Шундай қилиб, аёлларда ХСнинг ривожланиш механизми яллиғланиш цитокинлари (IL-1, IL-6) ва TGF-β1нинг синтези кучайиши билан чамбарчас боғлиқ.

ХС билан касалланган постменопауза давридаги аёлларда юрак, буйрак

ва жигар фибросклерозини ривожланиш хавфи юқори ҳисобланади. ХС билан оғриган аёлларда ички органларнинг фибрози хавфини эрта аниқлаш, жигар циррози ва юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш учун ўсиш омиллари ва яллиғланиш маркерларининг фаоллигини мунтазам равишда текшириш ва ўрганиш муҳимдир.

ХС прогнози ва кечишидаги гендер хусусиятлари ҳамда фарқларини ўрганиш учун ХС билан оғриган эркакларда цитокин статуси баҳоланган.

Яллиғланиш цитокинлари синтези ҳолатини баҳолаш IL-1 концентрациясининг 1-гурух эркакларда назоратга нисбатан ($23,1 \pm 1,1$ пг/мл), 7,58 маротаба ($P < 0,001$), ва 2-гурухда $4,96$ маротаба ошиши кузатилган ($P < 0,001$) 6-жадвал.

6-жадвал

ХС билан касалланган эркакларда цитокинлар ҳамда ўсиш ва зарарланиш омиллари

Курсаткичлар	Назорат гурухи n=30	Эркаклар	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
IL-1, пг/мл	$23,1 \pm 1,1$	$175,3 \pm 3,37^{***}$	$114,6 \pm 5,4^{***}$
IL-6, пг/мл	$102,2 \pm 1,2$	$160,2 \pm 5,3^{**}$	$49,2 \pm 4,5^{**}$
IL-10, пг/мл	$14,4 \pm 1,3$	$15,8 \pm 0,55$	$24,6 \pm 1,08^*$
TGF- β 1, пг/мл	$18,0 \pm 1,5$	$225,1 \pm 28,2^*$	$266,3 \pm 39,3^*$
VEGF, пг/мл	$94,4 \pm 3,5$	$201,6 \pm 19,8^*$	$126,7 \pm 15,1^*$

Изоҳ: * - соғломлар гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05 - 0,001$)

ХС билан касалланган эркакларда дисцитокинемия аниқланган бўлиб, IL-6 синтези 1-гурухда 1,57 бараварга ошган ($P < 0,01$), 2-гурухда эса 2,1 баравар соғлом кишиларга нибатан пасайган ($P < 0,01$), назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич- $102,2 \pm 1,2$ пг/мл ташкил этган.

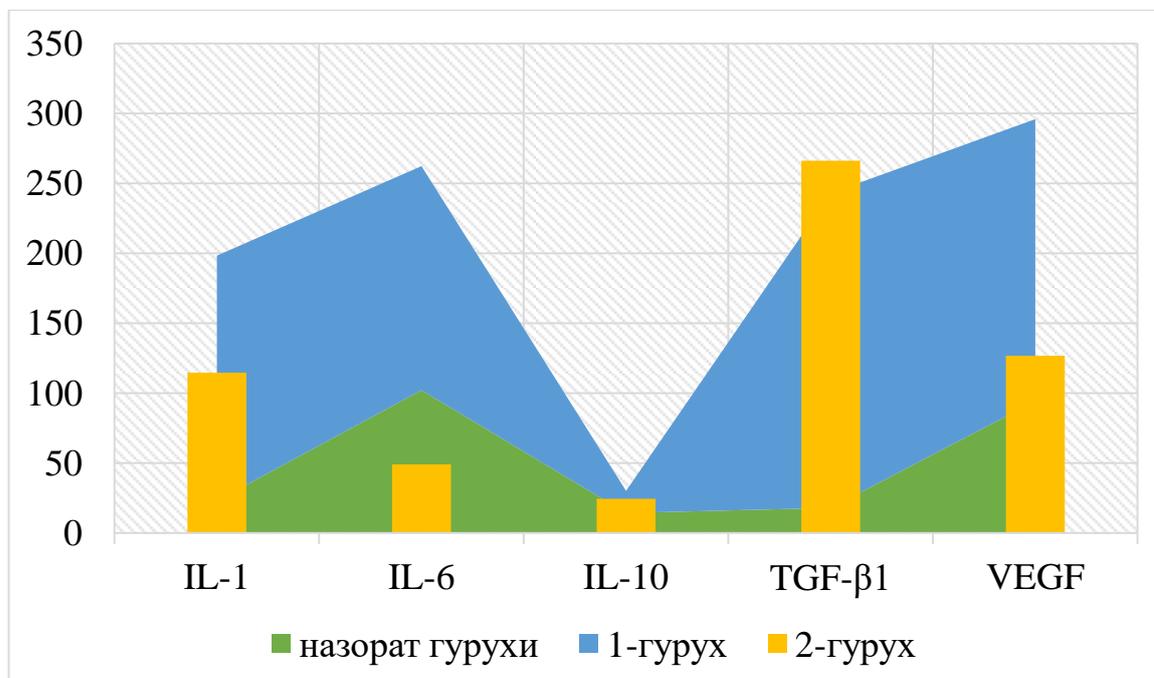
Бизнинг тадқиқотларимизда 1-гурух эркакларида (жигардан ташқари холестазда) IL-6 даражасининг ошиши фибросклероз ва жигар циррози хавфи юқори эканлиги тасдиқланган.

ХС нинг жигар ичи шакли бўлган эркакларда цитокин даражасининг пасайиши эндотелиоцитларнинг IL-6 га чидамлилиги ошиши натижасида бўлиши мумкин.

Мазкур хулосани тасдиқлаш борасида стаистик аҳамиятга эга бўлган қуйидаги натижалар олинган: IL-10 2-гурух эркакларда 1,7 маротаба ($24,6 \pm 1,08$ пг/мл) назорат гуруҳига нисбатан юқори кўрсаткичи кузатилган ($14,4 \pm 1,3$ пг/мл), ($P < 0,05$), 7-расм.

Ушбу ҳолатда IL-10 1-гурух эркакларда назорат гуруҳига яқин қийматларни кўрсатган: $15,8 \pm 0,55$ пг/мл ва $14,4 \pm 1,3$ пг/мл.

ХС коморбид кечишида TGF- β 1 кўрсаткичи натижалари 1-гурух эркакларда 12,5 баравар ($P < 0,05$), 2-гурухда - 14,8 баравар юқори бўлганлиги ($P < 0,05$), ички аъзолар фибросклерози ривожланиши ҳақида далолат беради.



7-расм. ХС билан касалланган эркакларда цитокинлар ҳамда ўсиш ва зарарланиш омиллари

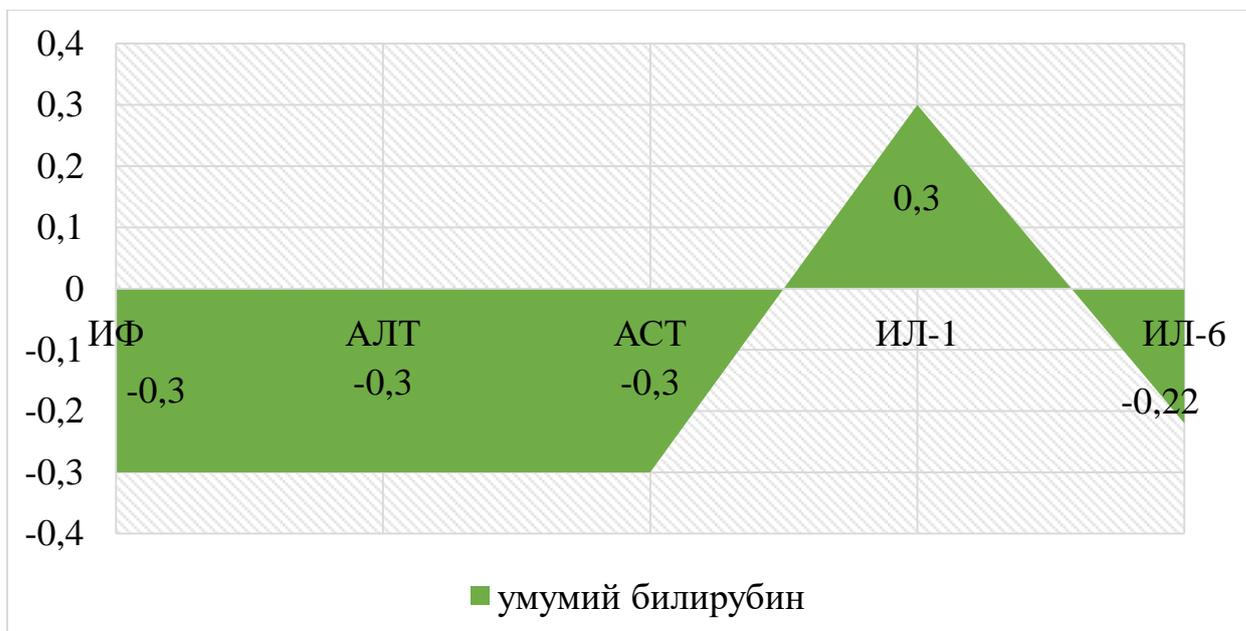
Склеротик холангит, фибросклероз ва жигар циррози ривожланишини башорат қилиш, шунингдек, ХС билан оғриган эркак беморларда жигар карциномасининг олдини олиш усуллари ишлаб чиқиш учун VEGF концентрацияси ўрганиб чиқилган бўлиб, 1-гуруҳда 2,2 мартаба, 2-гуруҳда эса 1,34 мартаба назоратга нисбатан ишончли равишда юқори бўлган (7-расм).

Шунинг учун гепатобилиар тизим органларининг циррози ва онкопатологияларининг олдини олиш учун VEGF динамикада ўрганиш тавсия этилади. ХС нинг жигар циррози ва/ёки гепатобилиар тизимнинг онкопатологиялари хавфини оширишини тасдиқловчи факт сифатида қонда VEGF нинг чегара қиймати ХС нинг жигардан ташқари шакли бўлган эркакларда 470,0 пг/мл, ХС нинг жигар ичи шаклида 250,0 пг/мл ни ташкил қилган.

Шундай қилиб, тадқиқот маълумотлари жинсни ҳисобга олган ҳолда ХС оқибатини башорат қилиш ва гепатобилиар тизим органларининг циррози ва онкопатологияси ривожланишининг инфор­мацион кўрсаткичларини аниқлаш имконини берди.

Диссертациянинг «Холестатик синдром прогнози ва оғирлик даражаси индикаторлари» деб номланган тўртинчи бобида билирубин метаболизмининг цитокинлар билан ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш натижалари ва холестазада ўсиш ва зарарланиш омиллари келтирилган.

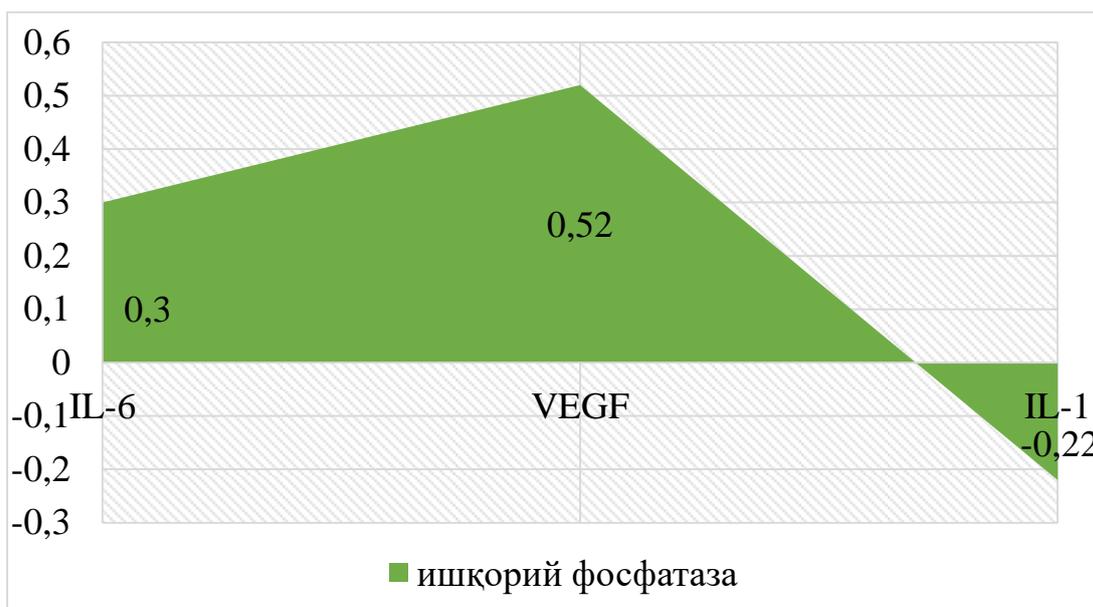
ХС да билирубин алмашинувини чуқур ўрганиш мақсадида корреляцион таҳлил ўтказилган, бунда 1-гуруҳ бемор аёлларда умумий билирубин ва IL-1 орасида сезиларли мусбат боғлиқлик $r=0,30$, умумий билирубин ва АСТ орасида манфий боғлиқлик $r=-0,30$ аниқланган, 8-расм.



8-расм. Аёлларда жигардан ташқари холестазда умумий билирубиннинг корреляцион боғлиқликлари

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, аёлларда ХСнинг жигардан ташқари шаклида АСТ даражасининг ошиши умумий билирубин ва ИЛ-1 цитокини даражасининг пасайиши билан бирга келади. Мазкур хулосани тасдиқловчи далил сифатида АСТ ва ИЛ-1 орасида сезиларли корреляцион алоқа $r=0,32$ аниқланган.

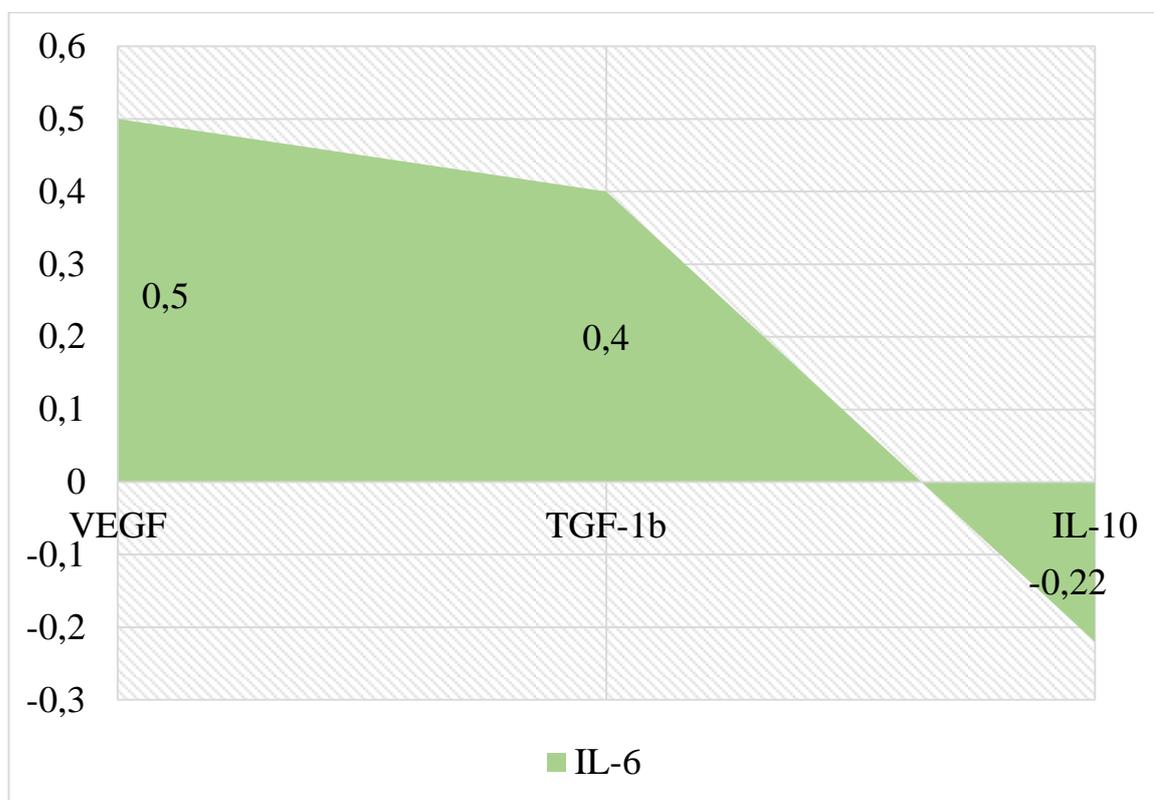
ХС этиологик омилларининг дифференциал диагностикаси учун жигар шикастланиши маркерларини таҳлил қилиш 1-гурух аёлларда гамма-глутамил трансептидаза (ГГТП) даражасининг 2,34 баравар ошганлигини кўрсатган ($P<0,05$).



9 расм. Аёлларда жигардан ташқари холестазда ишқорий фосфатаза ва цитокинларнинг корреляцион боғлиқликлари

Шу билан бирга, ХСнинг экстрагепатик шакли бўлган аёл беморларда (1-гурух) ўрганилган қон параметрлари ўртасидаги корреляцион муносабатни ўрганиш натижасида ГГТП ва ишқорий фосфатаза билан цитокинлар (IL-1, IL-6, IL-10), ҳамда ўсиш ва зарарланиш омиллари (TGF-1 β , VEGF), орасида боғлиқлик йўқлиги аниқланган. Экстрагепатик холестаз бўлган аёлларда ИФ ва VEGF орасида кучли мусбат алоқа $r=0,52$, ИФ ва IL-6 орасида ўртача мусбат алоқа $r=0,30$ аниқланган, 9-расм.

Шундай қилиб, 1-гурух аёлларида ХСда ишқорий фосфатаза даражасининг ошиши қон томир эндотелин омили (VEGF) ва IL-6 синтезини фаоллаштириш орқали содир бўлади. Цитокин яллиғланиш жараёнининг кучайиши билан интенсив равишда синтезланади, яъни ХС асоратлари ривожланиши билан биргаликда кечади. Ўз навбатида, IL-6 цитокини TGF-1 β $r=0,40$ ва VEGF $r=0,50$ билан юқори мусбат корреляцияга эга бўлиб, IL-10 билан кучсиз манфий боғлиқлиги $r=-0,22$ мавжуд, 10-расм.



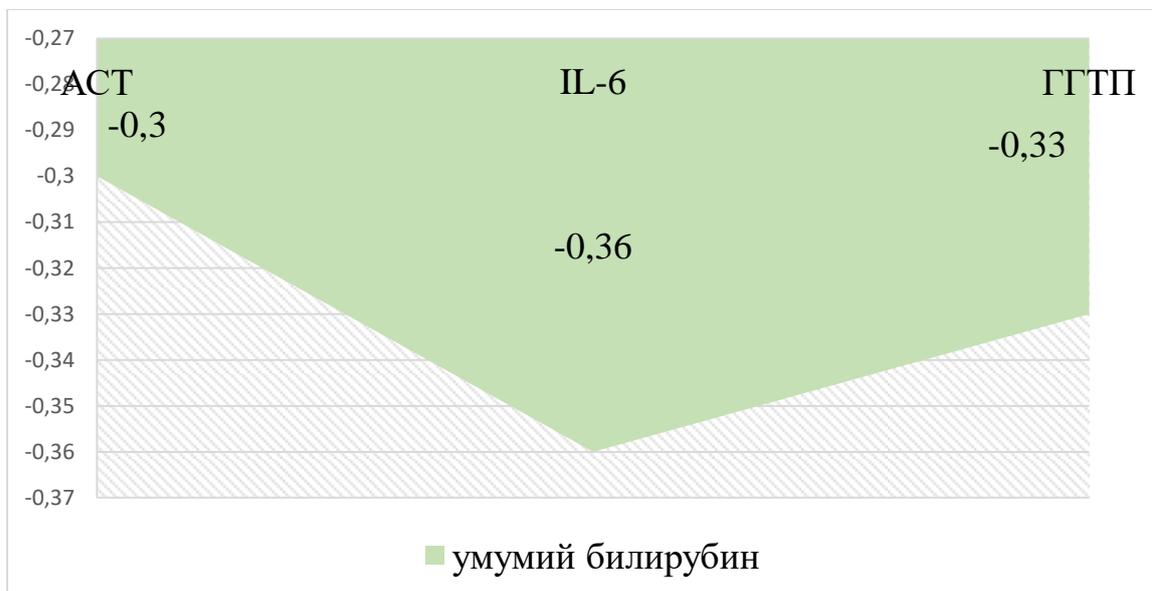
10-расм. Аёлларда жигардан ташқари холестазда IL-6 нинг корреляцион боғлиқликлари

Буларнинг барчаси ишқорий фосфатаза аёлларда жигардан ташқари ХС асоратлари прогнозининг ишончли кўрсаткичи эканлигини исботлайди.

ХС келиб чиқиши сабабларини дифференциал диагностикаси мақсадида жигар зарарланиш маркерлари таҳлили 2-гурух аёлларида ГГТП нинг 24,2 бараварга назорат гурухига ($12,3 \pm 2,2$ ед/л), нисбатан ошишини кўрсатган ($P < 0,05$).

ХС жигар ичи шакли билан касалланган аёлларда ўрганилган кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликларни қиёсий баҳолаш умумий

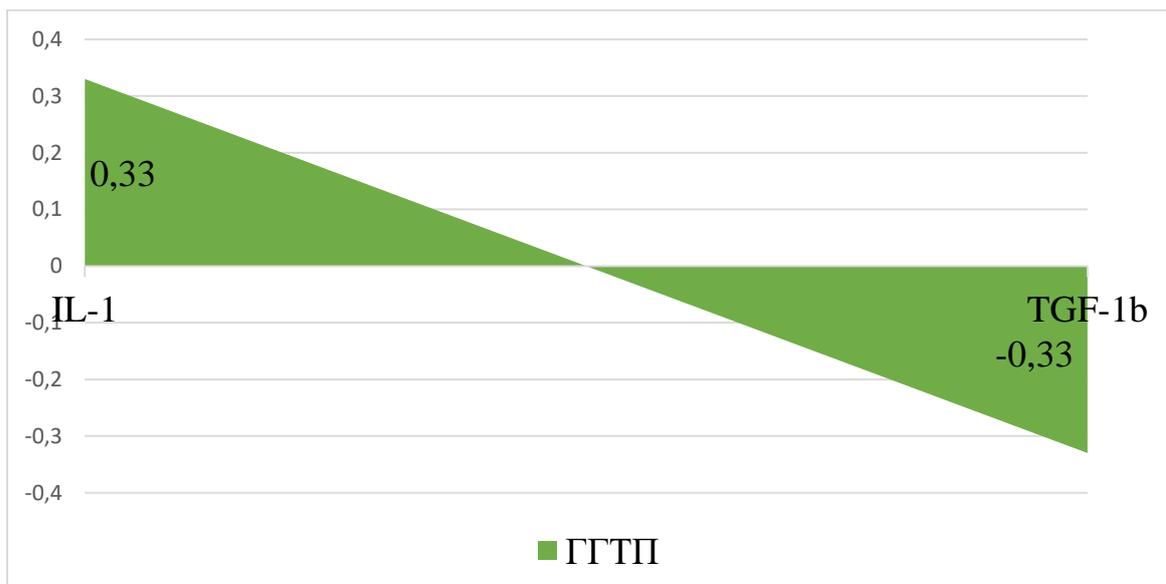
билирубин ва АСТ орасида $r=-0,30$, умумий билирубин ва ГГТП орасида $r=-0,33$, ҳамда умумий билирубин ва IL-6 орасида $r=-0,36$, ўртача кучга эга бўлган манфий алоқалар аниқланган 11-расм.



11-расм. Аёлларда жигар ичи холестазида умумий билирубиннинг корреляцион боғлиқликлари

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, аёлларда ХС нинг интрагепатик шаклида умумий билирубин даражасининг ошиши бир вақтнинг ўзида яллиғланиш ва жигар шикастланишини бартараф этишга қаратилган организмнинг компенсацион имкониятларини фаоллаштиришини кўрсатади.

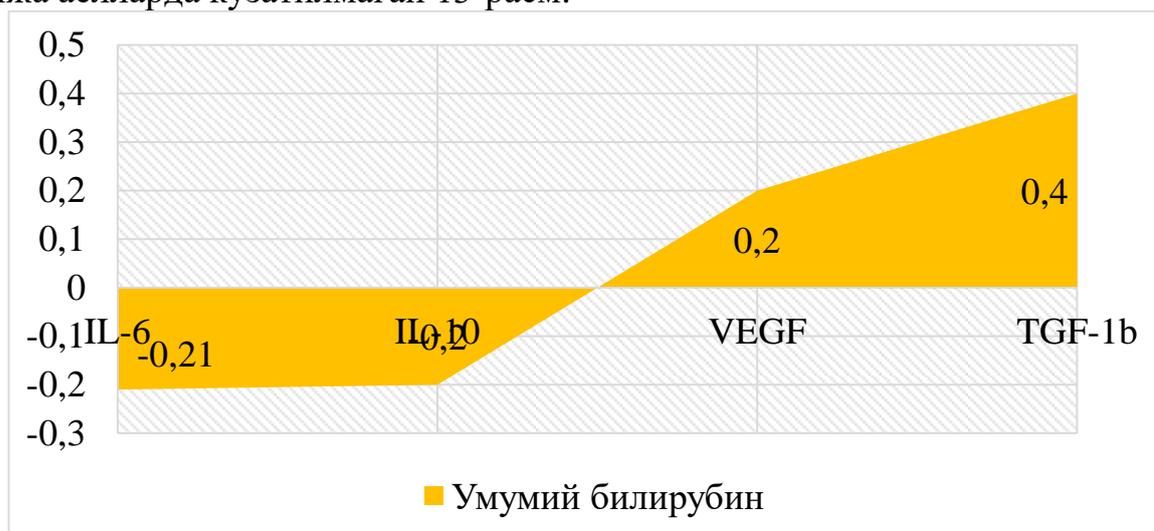
ГГТП билан IL-1 $r=0,33$, ва TGF-1 β $r=-0,33$ орасида сезиларли корреляцион алоқалар мавжуд, 12-расм.



12-расм. Аёлларда жигар ичи холестазида ГГТП нинг корреляцион боғлиқликлари

Бинобарин, аёлларда ХС нинг жигар ичи шаклида ГТТП даражасининг ошиши яллиғланишнинг фаоллашиши, проинфламатор цитокин ИЛ-1 синтезининг ортиши негизда содир бўлади. Жигар фиброзининг ривожланиши билан қонда TGF-1 β ва ГТТП ортади. Бундан келиб чиқадики, ГТТП аёлларда жигар ичи холестази асоратларини башорат қилиш учун самарали кўрсаткич ҳисобланади.

Эркакларда экстрагепатик холестазда қон биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларини қиёсий тахлили натижасида умумий билирубин ва TGF-1 β орасида кучли мусбат $r=0,40$ корреляцион боғлиқлик аниқланган, аммо ушбу натижа аёлларда кузатилмаган 13-расм.



13-расм. Эркакларда жигардан ташқари холестазда умумий билирубин ва цитокинларнинг корреляцион боғлиқликлари

Натижада эркакларда ХС нинг жигардан ташқари шаклида жигар, ўт йўллариининг фиброз ва фибросклероз хавфи юқори эканлиги исботланган. Буни тасдиқловчи далил сифатида экстрагепатик холестаза бўлган эркакларда ГТТП ва ИФ орасида кучли мусбат ($r=0,47$) алоқа аниқланган.

Бу шуни англатадики, ГТТП даражасининг ошиши билан ишқорий фосфатаза даражасининг пропорционал ўсиши, жигар тўқималари ва ўт йўллариининг деструкциясини кўрсатади.

ХС да ишқорий фосфатаза 1-гурух эркакларда 1,35 баравар ($P<0,05$) 2-гурухда эса 6,48 баравар ошганлиги ($P<0,001$) аниқланган.

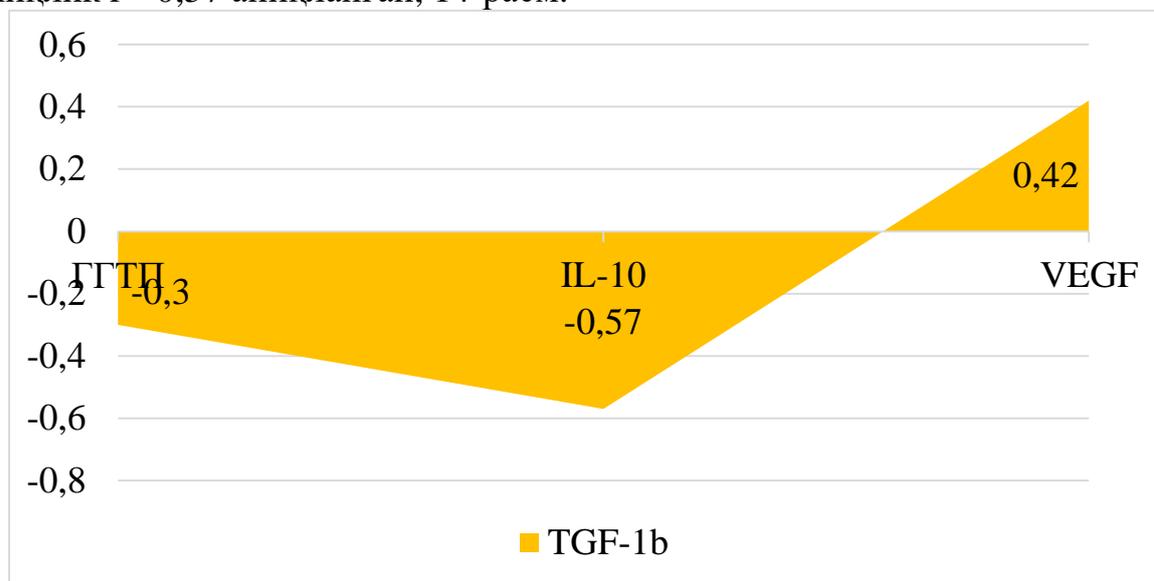
Шундай қилиб, корреляцион тахлил гепатобилиар тизим органларининг фибросклерозининг юқори хавфини кўрсатди, эркакларда жигардан ташқари холестаза натижаларини эрта ташхислаш ва прогноз қилиш учун динамикада умумий билирубин, ишқорий фосфатаза ва ГТТП концентрациясини ҳисобга олиш муҳимдир.

Жигар ичи ХС билан касалланган эркакларда умумий билирубин ва ИЛ-1 орасида сезиларли мусбат алоқа $r=0,35$, умумий билирубин ва ГТТП орасида эса ўртача кучга эга бўлган манфий $r=-0,30$ боғлиқликлар, жигар фибрози ва циррози хавфи мавжудлигини исботлаган. Ўз навбатида ГТТП ишқорий фосфатаза билан кучли мусбат $r=0,47$ ва ИЛ-1 билан ўртача мусбат

боғлиқлиги $r=0,33$ аниқланган.

ГГТПнинг 1-гурух эркакларда 2, 29 маротаба ($P<0,05$), 2-гурухда эса 13,6 маротаба назорат гурухи кўрсаткичига нисбатан $22,3\pm 1,2$ ед/л, ошганлиги кузатилган $P<0,05$. Шунинг учун ГГТП эркакларда жигар ичи холестази оқибатининг индикатори ҳисобланади.

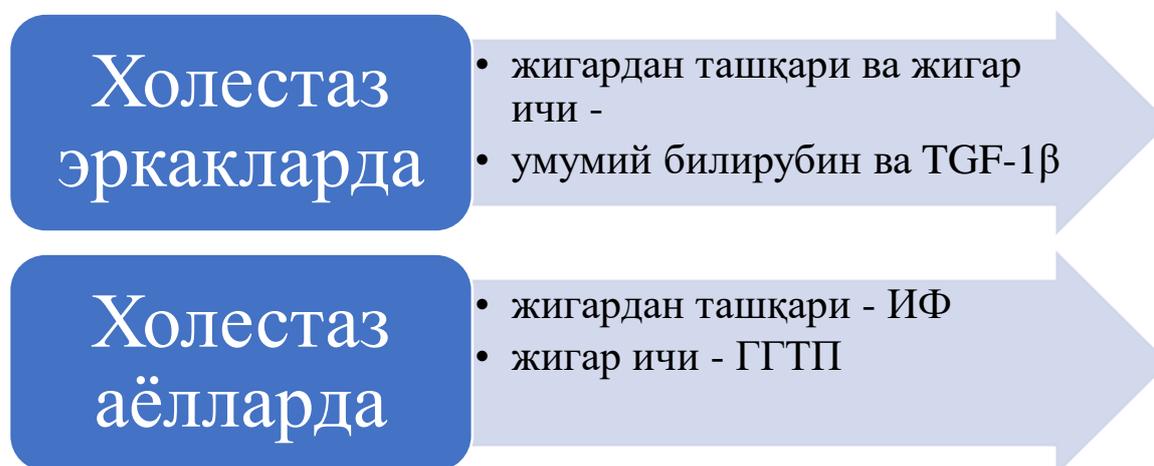
Эркакларда жигар ичи холестазида TGF-1 β ва VEGF $r=0,42$ орасида кучли мусбат боғлиқлик ва IL-10 билан кучли манфий корреляцион боғлиқлик $r=-0,57$ аниқланган, 14-расм.



14-расм. Эркакларда жигар ичи холестазида TGF-1 β нинг корреляцион боғлиқликлари

Натижалар шуни кўрсатадики, эркакларда ХС кечиши яллиғланишга қарши цитокин IL-10 синтези даражасига боғлиқ, IL-10 синтези кучайиши билан ўсиш ва зарарланиш омиллари концентрацияси пасаяди.

Шундай қилиб, жинсни ҳисобга олган ҳолда ХСда қоннинг иммун-биокимёвий кўрсаткичлари орасидаги корреляцион таҳлил ва ХС шаклига қараб қиёсий баҳолаш ХС нинг оғирлиги ва натижасининг самарали кўрсаткичларини аниқлашга имкон берди.



15-расм. Холестатик синдромда муолажалар алгоритми

ХСнинг экстрагепатик шаклида қуйидаги индикаторлар самарадорлиги исботланган: аёлларда ишқорий фосфатаза; эркакларда умумий билирубин ва TGF-1 β . Жигар ичи ХС оғирлик даражасини ва истиқболини белгилайдиган самарали индикаторлари аёлларда -ГГТП; эркакларда -TGF-1 β эканлиги аниқланган.

Тадқиқот натижалари ва корреляцион таҳлил асосида жинсни инобатга олган ҳолда ХС муолажалар алгоритми ишлаб чиқилган, 15-расм.

Олинган натижалар, чегара концентрациясини ҳисобга олган ҳолда, склерозли холангит, жигар фибрози, жигар циррози ва жигар карциномаси каби асоратларнинг ривожланиши билан ХС натижасини башорат қилиш имконини беради. Шундай қилиб, жинсни ҳисобга олган ҳолда ХСнинг оғирлиги ва натижаларининг белгиланган кўрсаткичларини амалиётга самарали тадбиқ этиш ХС асоратларини эрта ташхислаш ва башорат қилиш имконини беради, шунингдек, ушбу тоифадаги беморларни назорат қилиш бўйича индивидуал тавсияларни ишлаб чиқишни талаб қилади.

ХУЛОСА

1. Экстрагепатик холестаза бўлган 40-44 ёшдаги эркакларда БМИ = 35,0 (1-даража семизлик), 45 ёш ва ундан катта ёшдагиларда БМИ = 25-30 (ортиқча вазн) аниқланди. Интрагепатик холестаза бўлган 40-44 ёшдаги эркакларда БМИ = 27,1 (ортиқча вазн), 45-74 ёшдагиларда, БМИ = 30,2 (1-даража семизлик) аниқланди. Холестазнинг жигардан ташқари шаклида аёлларда ёшидан қатъи назар, БМИ = 25-29 га мувофиқ ортиқча вазн (ёки семизлик) эканлиги аниқланди. Жигар ичи холестази бўлган аёлларда 1-даражали семизлик 45-74 (45-59 ва 60-74) ёшда (БМИ=30,4), 40-44 ёшда БМИ = 30,2 аниқланди.

2. Аёлларда экстрагепатик холестазада ПЗЛП туфайли умумий холестериннинг ошиши, гамма-глутамил транспептидаза (ГГТП) нинг 2,34 баравар ошиши, АСТнинг ошиши, АЛТ ферменти концентрациясининг 2,13 баравар камайиши ва Ритис коэффицентининг 1,45 маротаба ошиши билан тавсифланди. Аёлларда жигар ичи холестазида ГГТП нинг юқори кўрсаткичи (24,2 маротаба ошиши), ишқорий фосфатаза даражасининг 6,14 баравар ошиши, АЛТ ва АСТ нинг 1,2 баравар камайиши кузатилди.

3. Эркакларда холестазнинг ривожланиш механизми гипергликемия ва дислипидемиа ривожланиши билан боғлиқ. Холестаза шаклидан қатъи назар, барча эркакларда умумий билирубин концентрациясининг ошиши, АЛТ пасайиши, ПЗЛП ва ЮЗЛП нинг ошиши туфайли атерогенлик индексининг пасайиши, ишқорий фосфатазанинг ошиши аниқланди. Эркакларда жигардан ташқари холестаза шаклидан фарқли ўлароқ, холестазнинг жигар ичи шаклида триглицеридлар даражасининг ошиши қайд этилди ва холестазнинг патогенетик шакллари дифференциал диагностикасида хизмат қиладиган ишончли лаборатор кўрсаткич сифатида таклиф этилди.

4. Аёлларда холестаэнинг экстрагепатик шаклида IL-1 нинг 2,76 маротаба, IL-10 нинг 1,9 маротаба, TGF- β 1 нинг 2,23 маротаба ошиши ва IL-6 нинг 1,5 маротаба пасайиши аниқланди. Жигар ичи холестаэи билан касалланган аёлларда IL-1 нинг 19,5 маротаба, IL-6 нинг 1,55 маротаба, IL-10 нинг 2,0 маротаба, TGF- β 1 нинг 37,4 маротаба ошиши кузатилди. Экстрагепатик холестаэ билан касалланган аёлларда TGF- β 1 \geq 22,3 пг/мл, жигар ичи холестаэида эса - TGF- β 1 \geq 374,2 пг/мл чегара концентрацияси жигар ва ички аъзолар фибрози индикатори сифатида тасдиқланди.

5. Экстрагепатик холестаэ билан касалланган эркакларда ўсиш омиллари ва яллиғланишга қарши цитокинлар IL-1 нинг 7,58 маротаба, IL-6 нинг 1,57 маротаба, TGF- β 1 нинг 12,5 маротаба, VEGF нинг 2,2 маротаба ошиши аниқланди. Эркакларда жигар ичи холестаэида IL-1 нинг 5,0 маротаба, IL-10 нинг 2,0 маротаба, TGF- β 1нинг 15,0 маротаба, VEGF нинг 1,4 маротаба ошиши ва IL-6 концентрациясининг 2,1 маротаба пасайиши кузатилди. Эркаларда ХСнинг экстрагепатик шаклида VEGFнинг чегара қиймати \geq 470,0 пг/мл, жигар ичи холестаэида \geq 250,0 пг/мл бўлиб, ушбу кўрсаткич жигар циррози ва/ёки гепатобилиар тизим онкопатологиялари хавфи ошишини кўрсатади.

6. Аёлларда жигардан ташқари холестатик синдромда ишқорий фосфатаза, эркакларда жигардан ташқари холестатик синдромда умумий билирубин ва TGF-1 β касаллик оғир кечишининг индикатори сифатида белгиланди. Холестаэнинг жигар ичи шаклида аёлларда – ГГТП, эркакларда - TGF-1 β касаллик оғирлиги ва асоратланишининг самарали индикаторлари эканлиги тасдиқланди.

7. Жигардан ташқари холестаэ билан оғриган аёлларда ишқорий фосфатазанинг 74 ед/л дан ошиши жигар ва ошқозон ости безининг деструкцияси ҳақида далолат беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

РАДЖАБОВА ДИЛОРМ ДЖАЛИЛОВНА

**ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ
АМБУЛАТОРНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.2.PhD/Tib3658.

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Наврузова Шакар Истамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич,**
доктор медицинских наук, профессор
Татаурщикова Наталья Станиславовна,
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский университет**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована № ____). Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2025 года).

У.Т. Арипова

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

Х.М.Хатамов

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.А.Исмаилова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность востребованность темы диссертации. Заболевания печени и их последствия в последние годы остаются важной медицинской и социальной проблемой. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни пациентов и серьезными последствиями. Холестатические заболевания печени охватывают ряд органических поражений, нарушений обмена веществ и дисфункций гепатобилиарной системы, вызванных различными патогенными причинами. Большое значение имеет выявление маркеров цирроза печени в амбулаторных условиях, особенно при синдроме холестаза, что помогает в ранней диагностике заболеваний печени. По мнению некоторых авторов, «... диагностическая значимость иммунологических результатов, разработка новых биомаркеров, которые используются в качестве иммуно-биохимических критериев, является одной из актуальных проблем.» Большое количество тяжелых форм течения и последствий заболеваний печени, в свою очередь, диктует необходимость разработки мер по их ранней диагностике и лечению.

На мировом уровне особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на снижение рисков осложнений, возникающих в результате заболеваний гепатобилиарной системы, включая развитие цирроза печени, его диагностику на ранней стадии, методы лечения и профилактики. В связи с этим, изучение особенностей этиопатогенеза холестаза, выявление факторов происхождения и риска развития цирроза печени при синдроме холестаза, определение цитокинов и молекулярно-генетического полиморфизма различных генов цитокинов позволяет повысить эффективность и качество медицинской помощи, оказываемой населению. Наряду с этим, разработка алгоритма ранней диагностики патологических нарушений при холестатическом синдроме в амбулаторных условиях, определение необходимых профилактических мероприятий является одной из актуальных задач, с которыми сталкиваются специалисты в данной области.

В нашей стране проводятся комплексные программные мероприятия, направленные на совершенствование системы социальной защиты и здравоохранения населения, включая выявление заболеваний гепатобилиарной системы и факторов, приводящих к их негативным последствиям, раннюю диагностику и снижение осложнений. В связи с этим, в 2022-2026 годах, в соответствии с направлением из семи пунктов новой стратегии развития Узбекистана, уровень медицинского обслуживания населения поднимается на следующий уровень и первичной медико-санитарной службе прописаны такие задачи, как «повышение качества обслуживания населения». Исходя из этого, важно укреплять здоровье населения, особенно в амбулаторных условиях, диагностировать холестатический синдром, выявлять новые аспекты факторов, влияющих на его развитие, и разрабатывать высокоэффективные современные методы лечения.

Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» и № УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О внедрении совершенно новых механизмов деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему развитию системы здравоохранения Республики Узбекистан». Данное диссертационное исследование в определенной степени служит повышению эффективности реформ, проводимых в системе здравоохранения, ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О реализации дополнительных мер по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической работы», а также в других нормативно-правовых актах, разработанных в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Холестатический синдром при ЦМВ-гепатите протекает длительно и носит волнообразный характер. На формирование длительного синдрома холестаза также оказывали влияние наследственные заболевания, связанные с нарушением захвата билирубина (в частности, синдром Жильбера) [Первишко О. В., 2022]. Методический последовательный подход к дифференциальной диагностике холестаза позволил в краткие сроки установить правильный диагноз и начать своевременную адекватную терапию [Винницкая Е.В., 2019]. Показано, что в патогенезе синдрома холестаза важную роль играют генетические факторы. Продемонстрировано значение генов белков-транспортёров: ABCB4 (мутация ведет к нехватке фосфолипидов, доступных для связывания с желчными кислотами), ABCB11 (ответственен за синтез белка, содержащегося в печени, его основная роль заключается в том, чтобы осуществлять транспорт желчных кислот из клеток печени) и ATR8B1 (отвечает за белок, который помогает поддерживать баланс желчных кислот и их взаимосвязь с синдромом внутрипеченочного холестаза) [Д.Х. Калимуллина, Э.Т., 2014]

Внутрипеченочный семейный холестаз (ВСХ) – гетерогенная группа наследственных аутосомнорецессивных заболеваний, приводящих к нарушению тока желчных кислот. Частота семейного ВСХ, по разным данным, варьирует от 1:50 000 до 1:100 000. Существуют 3 генетических типа ВСХ: мутации в генах белков-транспортёров ATR8B1, ABCB11, ABCB4 приводят к развитию ВСХ I, II и III соответственно. На долю ВСХ II типа приходится около 50% подтвержденных случаев заболевания. ВСХ II типа характеризуется агрессивным течением с исходом в цирроз печени и высоким риском развития гепатоклеточной карциномы. Тяжесть заболевания и неопределенность прогноза, а также высокий риск повторного рождения

ребенка с ВСХ диктуют необходимость своевременной ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования семей [М.Е. Поляк, 2015].

Активность гамма-глутамилтранспептидазы не изменялась у пациентов с ПСВХ 1-го и 2-го типа, но существенно увеличивалась у больных с ПСВХ 3-го типа. При молекулярно-генетическом обследовании больных в генах *ART8B1* и *AVCB11* выявлены мутации в гомозиготном состоянии. В связи с высоким риском развития опухолей печени у больных ПСВХ 2-го типа рекомендуется проведение мониторинга с раннего детства [Волынец Г.В., Намазова-Баранова Л.С., 2016]. Большинству пациентов с ПСВХ необходима трансплантация печени, поскольку быстро развивающиеся фибротические изменения в печени с переходом в цирроз могут осложняться гепатоцеллюлярной карциномой. Это определяет необходимость непрерывного мониторинга течения этих форм патологии у детей, начиная с раннего возраста. Таким образом, дилатация желчного дерева не всегда имеет лабораторный эквивалент холестаза, также как и лабораторный холестаз может не сопровождаться дилатацией желчного дерева [Mali V.P., 2016, Охотников О.И., Яковлева М.В. 2017]. Холестатические заболевания печени (ХЗП) вызываются нарушением выработки и оттока желчи в гепатобилиарной системе. Длительный персистирующий холестаз (в течение нескольких месяцев или лет) может привести к развитию цирроза печени [Sherlock S., Dooley J., 2019].

Хотя исследовательские работы по проблеме проводились, но они разрозненны, комплексного подхода к проблеме не наблюдалось, состояния, связанные с иммунной системой, у пациентов с ХС в сравнительном аспекте не изучались, в частности, по причине скудности данных о цитокиновом профиле и факторах роста, исследовательская работа, проведенная на данную тему, не утратила своей актуальности и необходимости.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена на основании плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института в рамках практического проекта 10.2024 PhD №204 «Разработка новых подходов, направленных на раннее выявление, лечение и предупреждение патологических состояний, влияющих на здоровье населения Бухарской области после заражения COVID-19» (на 2022-2026 годы).

Целью исследования заключается в разработке инновационного подхода к иммуно-биохимической диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники.

Задачи исследования:

расчет индекса массы тела при холестатическом синдроме (ХС) с учетом возраста и пола.

оценка биохимического статуса и анализ показателей обмена билирубина при ХС с учетом пола

оценка состояния синтеза факторов роста и цитокинов при ХС

разработка индикаторов тяжести и исхода холестатического синдрома с учетом пола.

Объектом исследования были 3500 человек, в возрасте 40-74 лет. Для биохимических и иммунологических исследований отобраны 120 больных, из них 60 больных женщин и 60 мужчин, контрольную группу составили 60 человек, из 30 здоровых женщин (1-контрольная группа) и 30 здоровых мужчин (2-контрольная группа). Всех больных женщин распределили на 2 группы: 30- с внепеченочной формой ХС (1-группа женщин), 30 пациентов с внутрипеченочной формой ХС (2-группа женщин). Всех мужчин, отобранных для исследования, распределили на 2 группы: 30- с внепеченочной формой ХС (1-группа мужчин), 30 пациентов с внутрипеченочной формой ХС (2-группа мужчин).

Предметом исследования явились показатели антропометрии, венозная кровь, сыворотка крови обследованных больных и здоровых людей.

Методы исследования. Были использованы антропометрические, общеклинические, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследований.

впервые при внепеченочном холестазае у женщин, на фоне повышения уровней ЛПНП, общего холестерина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ и коэффициента Ритиса определено достоверное снижение уровня фермента АЛТ, значимое снижение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы;

впервые у мужчин независимо от формы холестаза, было обнаружено снижение концентрации АЛТ и индекса атерогенности за счет увеличения общего билирубина, ЛПНП и ЛПВП;

впервые при внепеченочной форме холестаза у женщин на фоне увеличения концентрации цитокинов IL-1, IL-10, TGF- β 1 определено достоверное снижение концентрации IL-6, а во внутрипеченочной форме холестаза у женщин выявлено значительное повышение концентрации цитокинов IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β 1;

впервые у мужчин с внепеченочным холестазаем было обнаружено достоверное повышение концентрации цитокинов (IL-1 и IL-6) и факторов роста (TGF- β 1 и VEGF), при внутрипеченочном холестазае на фоне повышения уровня цитокинов (IL-1 и IL-10) и ростовых факторов (TGF- β 1 и VEGF), выявлено достоверное снижение концентрации IL-6.

Практическая значимость исследования:

обосновано проведение скрининга и мониторинга биохимического и иммунного статуса с исследованием факторов роста и повреждения у больных с избыточным весом и ожирением 1 степени;

предложен учет анализа ТГ для дифференциальной диагностики патогенетических форм холестаза;

обосновано изучение VEGF в динамике у больных с ХС для профилактики цирроза и онкопатологий органов гепатобилирной системы;

обосновано изучение активности факторов роста (TGF- β 1, VEGF) и провоспалительных маркеров (IL-1, IL-6, IL-10) для профилактики цирроза печени при ХС;

разработаны индикаторы, показывающие на развитие тяжести и исхода ХС с учетом пола;

разработан алгоритм действий при ХС с учетом пола.

Достоверность результатов исследования: использование современных методов и подходов в исследовательской работе, совместимость теоретических сведений с полученными результатами, методологическая правильность проведенных обследований, адекватность количества больных. Результаты исследования обоснованы на использовании клинико-лабораторных, иммунологических и статистических методов исследования, а также на сопоставимости результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, и на заключении, полученном на основании подтверждения результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявленные особенности иммуно-биохимических показателей крови с учетом пола и формы ХС, раскрывают новые аспекты патогенеза ХС и механизмы развития фибросклероза внутренних органов, так и онкопатологий гепатобилиарной системы.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов, практическому здравоохранению предложены рекомендации, алгоритм действий при холестатическом синдроме, которые позволят ВОП и терапевтам, гастроэнтерологам и иммунологам выбрать тактику ведения, оптимальный метод лечения, способствуют повышению качества превентивных мероприятий, а также сохранению принципа преемственности ведения пациентов с ХС в условиях амбулаторной поликлиники. Все это способствует уменьшению осложнений ХС, снижению экономических затрат, повышению качества жизни пациентов данного контингента.

Внедрение результатов исследований.

На основе научных результатов, полученных при инновационном подходе к иммунобиохимической диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники:

первая научная новизна: впервые при внепеченочном холестазае у женщин выявлено убедительное снижение уровня фермента алт на фоне повышения ЛПНП, общего холестерина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), количества АСТ и коэффициента Ритиса, методическая рекомендация "новый подход к диагностике холестатического синдрома в амбулаторных условиях" была разработана на основании выявления убедительного снижения количества печеночных ферментов Алт и АСТ на фоне повышения гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы при внутрпеченочном холестазае (заключение экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 24-М/015 от 2

февраля 2024 года).; *социальная значимость научной новизны* заключается в следующем: применение тактики своевременной диагностики холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники позволило сократить продолжительность и последствия лечения в больнице, и использование социальной помощи оказало положительное влияние на исход заболевания и качество жизни больных; *экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение в практику Каганского районного и Вобкентского районного медицинских объединений Бухарской области позволило экономить с государственного бюджета 19 173 300 сум на одного больного в амбулаторной поликлинике за счет сокращения объема лабораторных показателей крови, уменьшения частота обращения пациента в поликлинику и часов приема ВОП; *заключение*: утверждена методическая рекомендация Раджабовой Дилором Джалиловны «Новый подход к диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники» (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 24-х/064 от 3 мая 2024 года)

вторая научная новизна: впервые установлено, что щелочная фосфатаза является индикатором тяжести и исхода внепеченочной формы холестатического синдрома у женщин. Повышение щелочной фосфатазы ≥ 74 ед/л, свидетельствует о деструкции печени и поджелудочной железы; *значимость научной новизны*: у больных женщин с внепеченочной формой холестатического синдрома повышение щелочной фосфатазы ≥ 74 ед/л, свидетельствует о деструкции печени и поджелудочной железы; *внедрение в практику научной новизны*: научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Каганского районного и Вобкентского районного медицинских объединений Бухарской области (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института №24-х/064 3.05.2024 года); *социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: применение тактики своевременной диагностики и контроля уровня щелочной фосфатазы позволило сократить продолжительность и последствия лечения в больнице, и использование социальной помощи оказало положительное влияние на исход заболевания и качество жизни больных; *экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение в практику Каганского районного и Вобкентского районного медицинских объединений Бухарской области показало, что экономическая эффективность на одного пациента составила 19 173 300 сум на одного больного в амбулаторной поликлинике за счет сокращения объема лабораторных показателей крови, уменьшения частота обращения пациента в поликлинику и часов приема ВОП; *заключение*: утверждена методическая рекомендация Раджабовой Дилором Джалиловны «Новый подход к диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники» (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 24-м/015 от 2 февраля 2024 года).

третья научная новизна: впервые доказано, что при ХС у женщин TGF- β 1 является индикатором фибросклероза внутренних органов: пороговым уровнем TGF- β 1 при внепеченочной форме ХС -22,3 пг/мл, при внутрипеченочном ХС- 374,2 пг/мл; *значимость научной новизны:* у женщин при холестатическим синдроме характерно повышение TGF- β 1 в сыворотке крови; *внедрение в практику научной новизны:* научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Каганского районного и Вобкентского районного медицинских объединений Бухарской области (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 24-х/064 от 3 мая 2024 года); *социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: учет информации о пороговых значений TGF- β 1 при внепеченочной форме холестаза у женщин -22,3 пг/мл, при внутрипеченочном холестаза-374,2 пг/мл, позволило проведению профилактики фибросклероза внутренних органов, сократить продолжительность и последствия лечения в больнице, и использование социальной помощи оказало положительное влияние на исход заболевания и качество жизни больных; *экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение в практику Каганского районного и Вобкентского районного медицинских объединений Бухарской области показало, что экономическая эффективность на одного пациента составила 19 173 300 сум на одного больного в амбулаторной поликлинике за счет сокращения объема лабораторных показателей крови, уменьшения частота обращения пациента в поликлинику и часов приема ВОП; *заключение:* утверждена методическая рекомендация Раджабовой Дилором Джалиловой «Новый подход к диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники» (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 24-м/015 от 2 февраля 2024 года).

четвертая научная новизна: впервые доказано, что у мужчин при внепеченочной форме холестатического синдрома VEGF \geq 470,0 пг/мл, при внутрипеченочной форме - VEGF \geq 250,0 пг/мл показывает риск развития цирроза печени и/или онкопатологий гепатобилиарной системы; *значимость научной новизны:* повышение уровня VEGF \geq 470,0 пг/мл в сыворотке крови у мужчин при внепеченочной форме холестатического синдрома , VEGF \geq 250,0 пг/мл при внутрипеченочной форме, характеризуется негативными изменениями у больных, то есть приводит к утяжелению их состояния и развитию цирроза печени и/или онкопатологии гепатобилиарной системы у мужчин; *внедрение в практику научной новизны:* научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Каганского районного и Вобкентского районного медицинских объединений Бухарской области (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 24-х/064 от 3 мая 2024 года); *социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: применение тактики своевременной диагностики и проведения профилактических мер у мужчин с холестатическим синдромом позволило

сократить время диагностики в амбулаторной поликлинике, и использование социальной помощи оказало положительное влияние на исход заболевания и качество жизни больных; *экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение в практику Каганского районного и Вобкентского районного медицинских объединений Бухарской области показало, что экономическая эффективность на одного пациента составила 19 173 300 сумов за счет сокращения количества анализов и с 3-х до 1 дней диагностики в амбулаторной поликлинике; *заключение*: утверждена методическая рекомендация Раджабовой Дилором Джалиловны «Новый подход к диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники» (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института №24-м/015 от 2 февраля 2024 года).

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационного исследования были обсуждены на 3 научно-практических конференциях, из них 2 международных и 1 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 20 научных работ по теме диссертации, из них 5 статей опубликованы в научных журналах, в том числе 4 в национальных, и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала работы составляет 120 страниц печатного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Дифференцированный подход к диагностике холестатического синдрома**» диссертации приведен анализ современной литературы, в том числе обсуждены различные аспекты лабораторной диагностики, факторы риска развития холестатического синдрома, а также изучено значение патологии печени в формировании холестатического синдрома. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе «**Характеристика клинических материалов и методы исследования**» диссертации приведены данные характеристики

материалов исследования.

В соответствии с целями и задачами работы в исследовании были включены 3500 человек, в возрасте 40-74 лет, проживающих в регионе городской поликлиники №1, которым проведен профилактический плановый осмотр. Из всех осмотренных у 774 больных (22,2%) выявили холестатический синдром (ХС). Во время обследования в амбулаторной поликлинике все больные были подвержены антропометрическим, общеклиническим, лабораторным, биохимическим, иммунологическим исследованиям.

Длительность заболевания составила в среднем $7,0 \pm 0,8$ лет (от 4 до 12 лет). Диагноз поставили по существующей международной классификации и больных распределили на 2 группы: 1-группа: 315 больных с внепеченочным холестазом (40,7%). Из них - 169 женщин (53,6%); - 226 мужчин (46,4%); 2-группа: 459 больных с внутрипеченочным ХС (59,3%) больных, из них: -104 (40,1%) женщин; -275 (59,9%) мужчин. На основании полученных данных антропометрических измерений установлены средние показатели физического роста:

- средний рост женщин с ХС равен 167,2 см, вес -96,2 кг, окружность талии - 95,4 см, окружность бедра -104,5 см;

- средний рост мужчин с ХС равен 176,2 см, вес-99,4 кг, окружность талии - 92,8 см, окружность бедра-88,8 см.

Распределение больных по ИМТ в зависимости от формы ХС показало следующее: у мужчин 1-й группы в возрасте 40-44 года ИМТ был равен в среднем на -35,0 диагностировано ожирение 1-степени, в других возрастах ИМТ был в пределах 25-30, что подтверждает состояние предожирения или избыточной массы тела; ожирение 1-степени установлен у мужчин 2-группы в возрасте 45-74 (45-59 и 60-74) года по ИМТ=30,1 и 30,2, соответственно; у всех женщин с ХС 1-группы установлена избыточная масса тела (или состояние предожирения) по ИМТ= 25-29; у женщин с ХС 2-группы установлено ожирение 1-степени: в возрасте 45-59 и 60-74 года ИМТ=30,4, в возрасте 40- 44 года ИМТ был равен =30,1. Таким образом, установлено характерное течение ХС на фоне избыточного веса и ожирения. Гендерный анализ показал, что в 40 лет отмечается начало формирования метаболического синдрома, как у мужчин, так и у женщин 1-группы. У пациентов 2-й группы метаболический синдром формируются у женщин в возрасте 40 лет, а у мужчин в возрасте 45 лет.

Иммунологические исследования крови больных проводились в лаборатории репродуктивной иммунологии института Иммунологии и геномики человека АН РУз, а также в лаборатории ООО «Стандарт диагностика» г.Бухары. Изучены цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-10) и показатели факторов роста и повреждения (VEGF-сосудистый эндотелин, TGF- β 1-трансформирующий фактор роста фибробластов- β 1) в крови. Анализы крови взяты при обращении пациента на прием в поликлинике.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних

значений оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Сведения считали достоверными при условии, когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$.

Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r). Линейный корреляционный анализ позволяет установить прямые связи между показателями крови по их абсолютным значениям. Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

В третьей главе «Иммуно-биохимические показатели при холестатическом синдроме» диссертации представлены данные клинической характеристики состояния больных с учетом пола.

Для изучения биохимического статуса пациентов с ХС было изучено состояние углеводного и липидного обмена. Были отобраны 60 больных женщин и 60 мужчин, контрольную группу составили 30 здоровых женщин (1-контрольная группа) и 30 здоровых мужчин (2-контрольная группа). Всех больных женщин распределили на 2 группы: 30 - с внепеченочной формой ХС (1-группа женщин), 30 пациентов с внутрипеченочной формой ХС (2-группа женщин). Всех мужчин, отобранных для исследования, распределили на 2 группы: 30- с внепеченочной формой ХС (1-группа мужчин), 30 пациентов с внутрипеченочной формой ХС (2-группа мужчин).

Изучение липидного спектра крови показал повышение уровня общего холестерина у женщин 1-группы до $5,9 \pm 0,08$ ммоль/л, и до $6,6 \pm 0,16$ ммоль/л у женщин 2-группы со значимостью против показателей группы контроля- $5,31 \pm 0,13$ ммоль/л ($P < 0,05$), (табл.1, рис.1).

Анализ уровня ЛПНП у женщин с ХС показал его достоверное повышение до $4,0 \pm 0,09$ ммоль/л у женщин 1-й группы, $p < 0,05$, и до $4,0 \pm 0,06$ ммоль/л у женщин 2-й группы против контроля- $2,3 \pm 0,82$ ммоль/л.

Таблица 1.

Биохимический спектр крови женщин с холестатическим синдромом, (M ± m)

Показатели	1-контрольная группа n=30	Женщины	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
Глюкоза, г/л	4,8±0,1	5,2±0,13*	5,2±0,13*
Общ.холестерин, ммоль/л	5,31±0,13	5,9±0,08*	6,6±0,16*
ЛПНП, ммоль/л	2,3±0,82	4,0±0,09*	4,0 ±0,06
ЛПВП, ммоль/л	1,7±2,4	1,8±0,04	2,1±0,05
ТГ, ммоль/л	1,34±0,04	1,5±0,07	1,4±0,2
Индекс атерогенности (усл.ед)	2,12	2,28	2,14

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05$ - 0,001)

Следовательно, полученные данные показывают активную транспортировку холестерина и липидов в клеточном и тканевом уровне в ранней стадии развития ХС у женщин.

Изучение уровня ЛПВП показала у женщин значения на уровне контрольных: в 1-группе до $1,8 \pm 0,04$ ммоль/л и во 2-группе- до $2,1 \pm 0,05$ ммоль/л, что на уровне контрольных значений- $1,7 \pm 2,4$ ммоль/л.

В исследованиях у женщин в обеих группах показали значения ТГ на уровне контрольной группы:- $1,56 \pm 0,8$ ммоль/л в 1-группе, и $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л у женщин 2-группы, против контроля- $1,34 \pm 0,04$ ммоль/л, рис.1.

При этом индекс атерогенности (ИА) остался на уровне контрольных значений, подтверждая тот факт, о том, что гиперхолестеринемия у женщин с ХС сопровождается активацией транспорта липидов к внутренним органам и формированием висцерального жира.

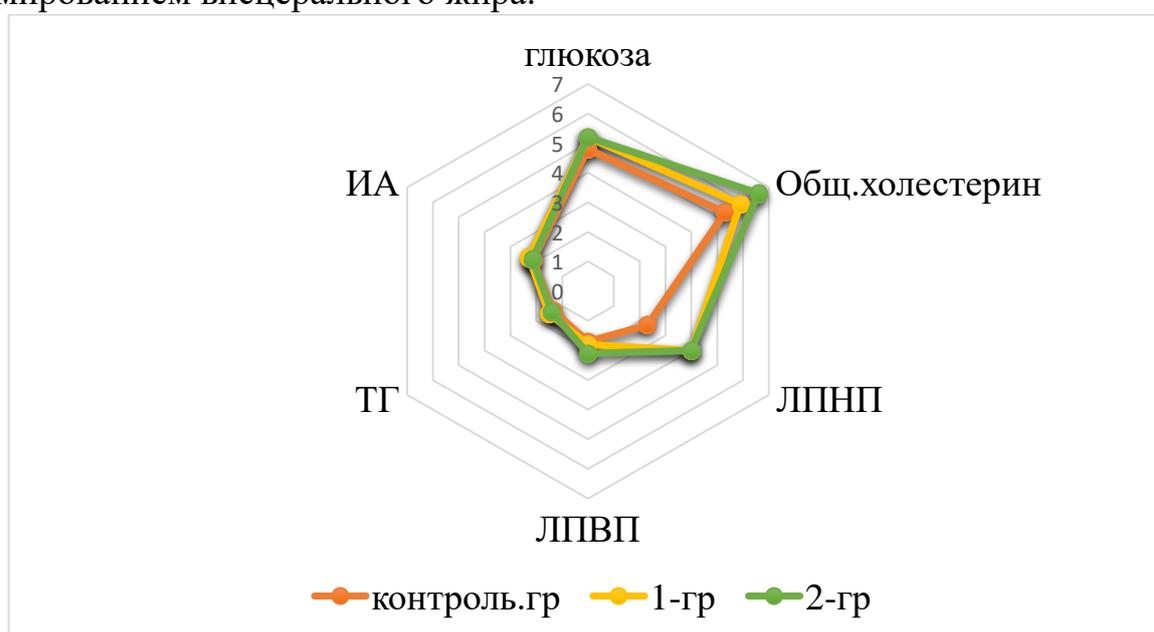


Рис. 1. Липидный спектр при холестатическом синдроме у женщин

Сравнительный анализ полученных данных биохимических исследований крови женщин с показателями мужчин соответствующего возраста показал достоверное повышение глюкозы до $5,3 \pm 0,29$ г/л в 1-группе и до $6,7 \pm 0,37$ г/л во 2-группе мужчин ($p < 0,05$) (табл.2.).

Таблица 2.

Биохимический спектр крови мужчин с холестатическим синдромом, (M ±m)

Показатели	2-контрольная группа, n=30	Мужчины	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
Глюкоза, г/л	$3,6 \pm 0,11$	$5,3 \pm 0,29^*$	$6,7 \pm 2,2^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,7 \pm 0,29$	$5,7 \pm 0,09^*$	$5,9 \pm 0,09^*$
ЛПНП, ммоль/л	$2,1 \pm 0,12$	$3,9 \pm 0,07^{**}$	$4,0 \pm 0,06^{**}$
ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,19$	$2,2 \pm 0,07^*$	$2,1 \pm 0,09^*$
ТГ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,06$	$1,8 \pm 0,14^*$
Индекс атерогенности	2,91	1,59	1,80

(усл.ед)

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

У мужчин также отмечается статистически значимый подъем общего холестерина до $5,7 \pm 0,09$ ммоль/л в 1-группе и до $5,9 \pm 0,09$ ммоль/л во 2-группе против контроля- $4,7 \pm 0,29$ ммоль/л, $p < 0,05$, рис.2.

Установлено достоверное повышение ЛПНП у мужчин не зависимо от вида ХС до $3,9 \pm 0,07$ ммоль/л в 1-группе, до $4,0 \pm 0,06$ ммоль/л во 2-группе по отношению контролю- $2,1 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,05$.

Полученные данные результата о значениях ЛПНП свидетельствуют о высоком риске развития метаболического синдрома (МС) у мужчин. Следовательно, у мужчин ХС протекает на фоне МС.

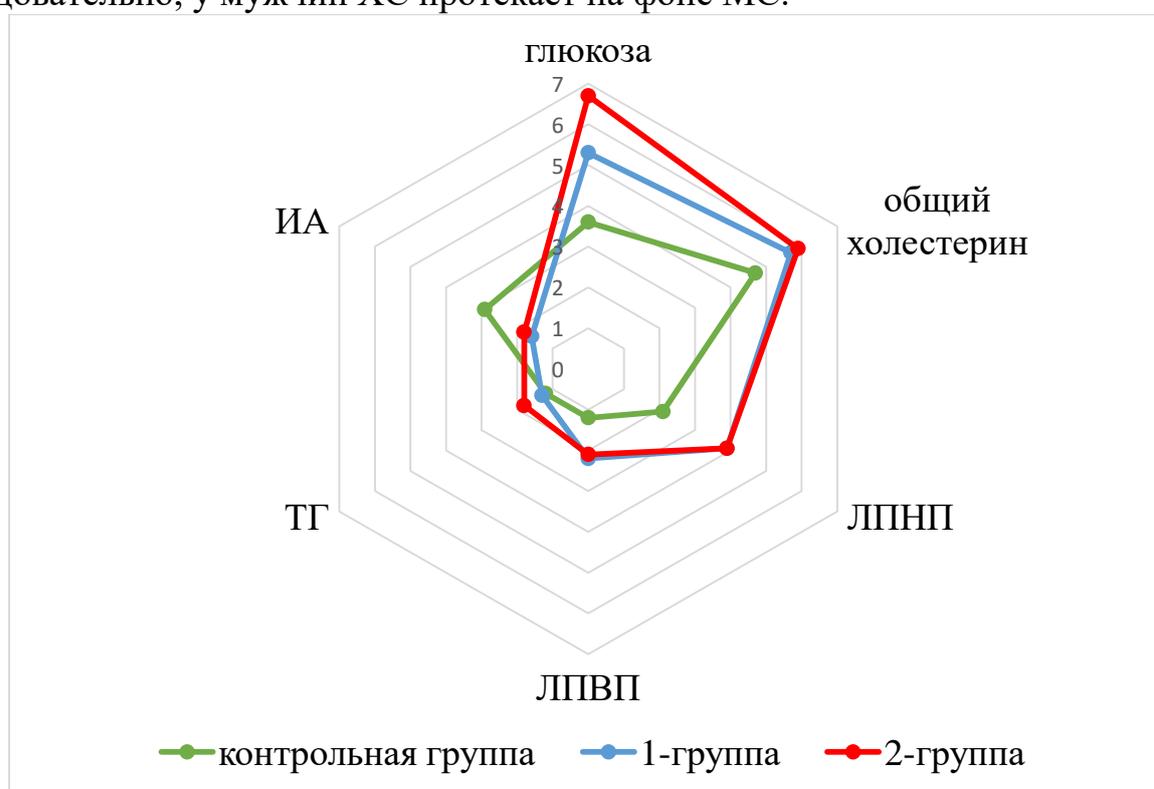


Рис. 2. Липидный спектр при холестатическом синдроме у мужчин

Установлено статистически значимое повышение уровня ЛПВП у мужчин 1-группы до $2,2 \pm 0,07$ ммоль/л и до $2,1 \pm 0,09$ ммоль/л у мужчин 2-группы против контрольных значений- $1,2 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$.

Такая тенденция к повышению отмечается по отношению значений ТГ у мужчин 2-группы до $1,8 \pm 0,14$ ммоль/л против контрольных значений- $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$. Следовательно, у мужчин с внутрипеченочным ХС отмечается повышение уровня ТГ в крови, что требует контроля питания по употреблению продуктов содержащих ТГ.

Таблица 3.

Биохимический спектр крови женщин с холестатическим синдромом, ($M \pm m$)

Показатели	1-контроль ная группа n=30	Женщины	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
Общ билирубин (ммоль/л)	20,2±0,59	19,0±0,87	29,9±0,86*
АЛТ (ед/л)	32,0±0,2	15,0±0,75***	26,9±0,81**
АСТ (ед/л)	28,0±0,08	31,1±0,73***	25,5 ±0,94*
Коэффициент Ритиса	0,87	1,45	0,94
ГГТП (ед/л)	12,3± 2,2	28,8±2,83*	296,9 ±33,3*
Щелочная фосфатаза (ед/л)	40,1 ±1,3	43,5± 3,45	246,1± 33,3*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

Индекс атерогенности у мужчин был снижен за счет повышения ЛПВП: до 1,59 усл.ед в 1-группе и до 1,80 усл.ед во 2-группе против контроля-2,91 усл.ед. Установленные данные доказывают течение ХС у мужчин на фоне состояния преддиабета (гипергликемии) и дислипидемии, показатели были статистически значимы в обеих группах мужчин.

Анализ показателей обмена билирубина характеризуется повышением общего билирубина у женщин 2-группы до 29,9±0,86 ммоль/л против контроля-20,2±0,59 ммоль/л, табл.3.

У женщин 1-группы значения общего билирубина были аналогичны контролю: 19,0±0,87 ммоль/л и 20,2±0,59 ммоль/л соответственно.

При этом отмечается статистически значимое снижение уровня фермента Аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов 1-группы в 2,13 раза ($P < 0,001$), и в 1,19 раза у женщин 2-группы по сравнению контрольных значений-32,0±0,2 ммоль/л, $P < 0,001$ (рис.3.).

Аспартатаминотрансферазы (АСТ) у женщин 1-группы повышен до 31,1±0,73ед/л, на фоне снижения уровня общего билирубина ($P < 0,05$). При этом у больных женщин 2-группы значение АСТ было снижено до 25,5±0,94 ед/л против контрольных значений-28,0±0,08 ед/л, ($P < 0,05$, табл.3., рис.3.)

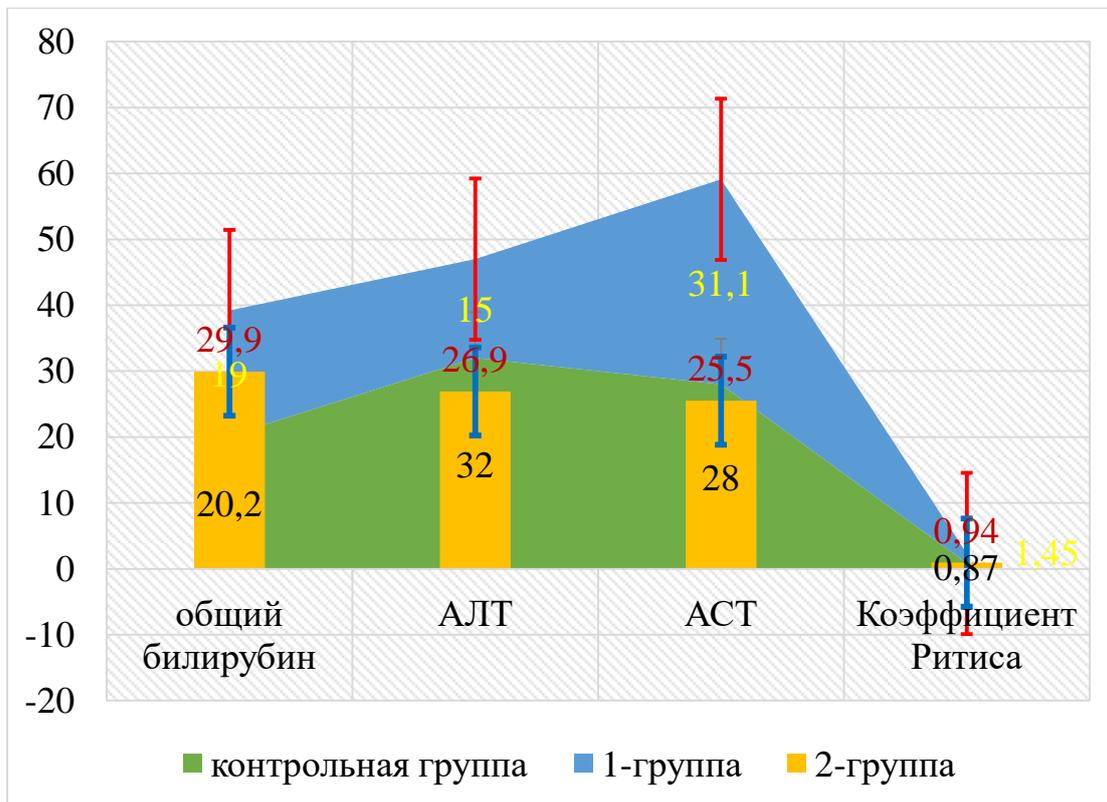


Рис. 3. Биохимический спектр крови женщин с холестатическим синдромом

Анализ маркеров повреждения печени для дифференциальной диагностики генеза ХС показал повышение уровня гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) в 2,34 раза у женщин 1-группы, и в 24,2 раза у женщин с ХС 2-группы против контроля- $12,3 \pm 2,2$ ед/л, ($P < 0,05$), рис.4.

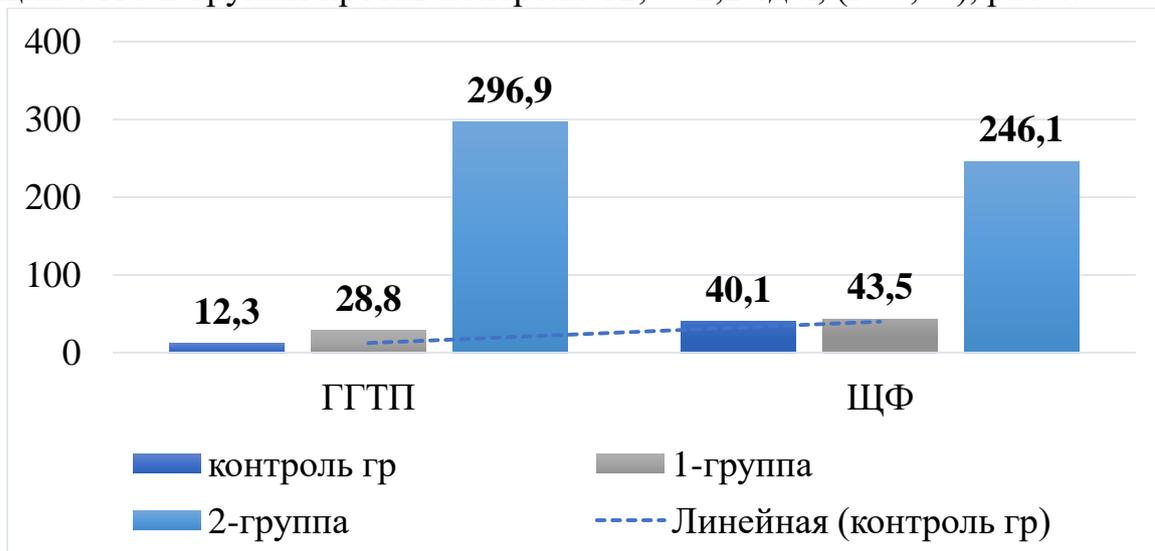


Рис.4. Биохимические показатели при холестазах у женщин

Отмечается также повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) при ХС у женщин 2-группы в 6,14 раза ($P < 0,05$) против контроля-до $40,1 \pm 1,3$ ед/л. А у женщин 1-группы ЩФ была на уровне контрольных значений с тенденцией к повышению: $43,5 \pm 3,45$ ед/л и $40,1 \pm 1,3$ ед/л соответственно.

Таким образом, анализ полученных результатов биохимии крови при ХС у женщин подтверждает нарушение обмена билирубина и повышение коэффициента Ритиса до 1,45 у женщин с внепеченочным ХС (1-группа). При внутripеченочном ХС у женщин отмечается более высокое повышение уровня ГГТП и ЩФ, что в пользу повреждения печени любой этиологии.

Сравнительная оценка изученных параметров крови у мужчин, отобранных для исследования, показала достоверное повышение уровня общего билирубина до $19,6 \pm 0,77$ ммоль/л у мужчин 1-группы и до $24,0 \pm 0,43$ ммоль/л у мужчин 2-группы против контроля- $14,2 \pm 0,66$ ммоль/л, табл.4.

Таблица 4.

Биохимический спектр крови мужчин с холестатическим синдромом, (M ±m)

Показатели	1-контроль ная группа n=30	Мужчины	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
Общ билирубин (ммоль/л)	$14,2 \pm 0,66$	$19,6 \pm 0,77^*$	$24,0 \pm 0,43^{***}$
АЛТ (ед/л)	$31,2 \pm 0,2$	$27,2 \pm 1,10^*$	$29,4 \pm 0,86^*$
АСТ (ед/л)	$24,2 \pm 0,11$	$25,8 \pm 0,8$	$26,6 \pm 1,04^*$
Коэффициент Ритиса	0,77	0,94	0,90
ГГТП (ед/л)	$22,3 \pm 1,2$	$51,1 \pm 5,95^*$	$303,3 \pm 36,4^*$
Щелочная фосфатаза (ед/л)	$38,1 \pm 1,3$	$51,5 \pm 2,02^*$	$247,0 \pm 18,1^{***}$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

Хотя показатели общего билирубина у пациентов были на уровне референсных значений, но имели значимый подъем против данных контроля, табл.4.

При этом отмечается статистически значимое снижение уровня фермента АЛТ у мужчин 1-группы до $27,2 \pm 1,10$ ед/л ($P < 0,05$), и у мужчин 2-группы до $29,4 \pm 0,86$ ед/л против контроля- $31,2 \pm 0,2$ ед/л, рис.5.

АСТ у мужчин с ХС был на уровне контрольных показателей, а у мужчин 2-группы выявили статистически значимый её подъем до $26,6 \pm 1,04$ ед/л против контроля- $24,2 \pm 0,11$ ед/л, $P < 0,05$ (табл.4, рис.5).

Коэффициент Ритиса (АСТ/АЛТ) был на уровне контрольных нормальных величин (0,77) у мужчин в обеих группах: 0,94 и 0,90 соответственно, что показывает отсутствие повреждения печени у мужчин при ХС.

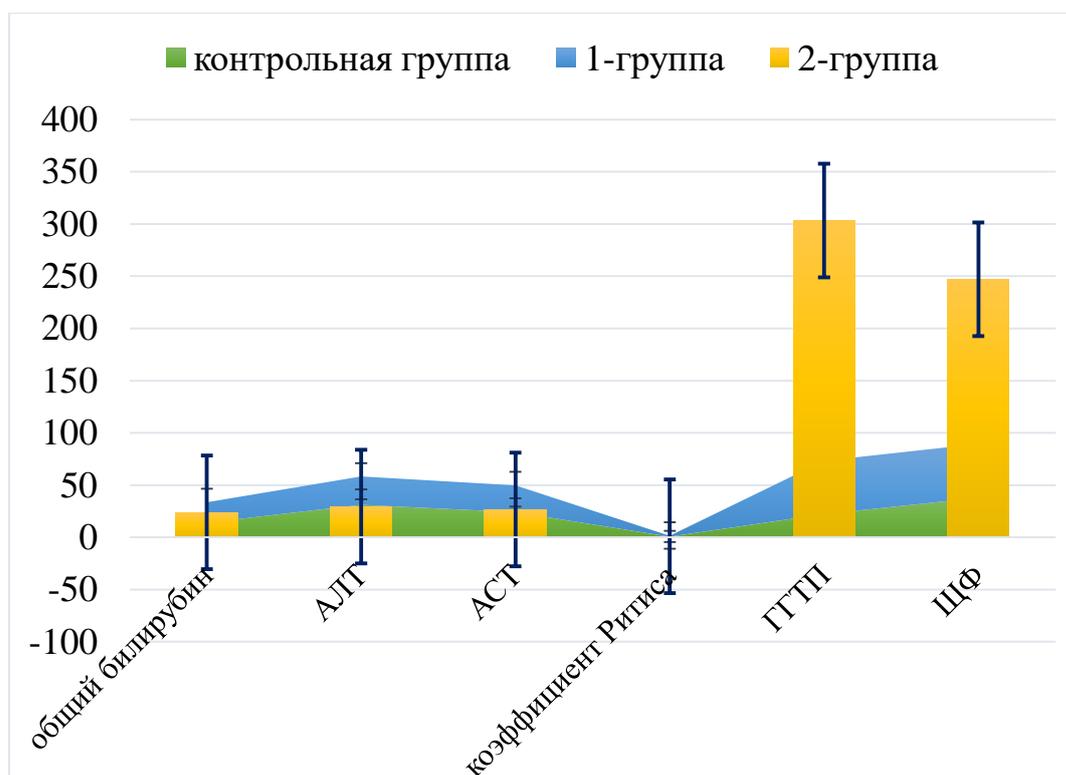


Рис. 5. Биохимический спектр крови мужчин с холестатическим синдромом

ГГТ при ХС у мужчин 1-группы повышен был в 2, 29 раза ($P < 0,05$), и в 13,6 раза у мужчин 2-группы по сравнению контрольных значений $22,3 \pm 1,2$ ед/л, $P < 0,05$ (рис.5).

Активность ЩФ при ХС у мужчин был также повышен в 1,35 раза у мужчин 1-группы ($P < 0,05$) и в 6,48 раза у мужчин 2-группы ($P < 0,001$) против контроля- $38,1 \pm 1,3$ ед/л, табл.4.

Таким образом, сравнительный анализ биохимических показателей крови при ХС в зависимости от пола позволил установить, что ХС у женщин протекает на фоне повышения ЛПНП и активации транспорта липидов в органы с формированием висцерального жира.

При внепеченочном ХС у женщин характерно повышение уровня общего холестерина за счет ЛПНП, повышение гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ) в 2,34 раза, повышение АСТ, снижение уровня фермента АЛТ в 2,13 раза, повышение коэффициента Ритиса до 1,45.

При внутрипеченочном ХС у женщин в отличие от внепеченочной формы отмечается повышение ГГТ в 24,2 раза, повышение уровня ЩФ в 6,14 раза, снижение АЛТ и АСТ в 1,2 раза.

У мужчин механизм развития ХС связан с развитием гипергликемии и дислипидемии. Характерно повышение уровня общего билирубина, снижение уровня фермента АЛТ, снижение ИА за счет повышения ЛПНП и ЛПВП, повышение ЩФ у мужчин не зависимо от вида ХС. При внутрипеченочной форме ХС у мужчин отмечается повышение уровня ТГ, что требует контроля питания по употреблению продуктов содержащих ТГ.

Анализ состояния синтеза провоспалительных цитокинов позволил

установить повышение уровня IL-1 в 2,76 раза у женщин 1-группы ($P < 0,05$), и в 19,5 раза у женщин 2-группы ($P < 0,01$) против контроля- $21,03 \pm 1,05$ пг/мл, табл.5.

Таблица 5.

Факторы роста и повреждений при ХС у женщин

Показатели крови	Контрольная группа n=30	Женщины	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
IL-1, пг/мл	$21,03 \pm 1,05$	$58,2 \pm 3,78^*$	$409,2 \pm 38,7^{**}$
IL-6, пг/мл	$95,5 \pm 1,8$	$61,6 \pm 9,21^*$	$148,6 \pm 12,05^*$
IL-10, пг/мл	$11,0 \pm 1,1$	$21,1 \pm 1,5^*$	$22,1 \pm 1,58^*$
TGF- β 1, пг/мл	$10,0 \pm 1,5$	$22,3 \pm 1,94^*$	$374,2 \pm 35,6^{**}$
VEGF, пг/мл	$92,4 \pm 11,5$	$109,3 \pm 16,35$	$150,3 \pm 31,6$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

При этом синтез IL-6 был снижен у женщин 1-группы в 1,5 раза ($P < 0,05$), а у женщин 2-группы отмечается повышение IL-6 в 1,55 раза ($P < 0,05$) против контроля- $95,5 \pm 1,8$ пг/мл, рис.6.

С целью изучения состояния синтеза противовоспалительных цитокинов, проводили анализ уровня IL-10 в исследуемых группах больных. В результате выявили статистически значимое повышение в 1,9 раза у женщин 1-группы, в 2,0 раза у женщин 2-группы, против контроля- $11,0 \pm 1,1$ пг/мл, ($P < 0,05$).

Полученные результаты изучения цитокинов при ХС свидетельствуют об активной противовоспалительной ответной реакции организма женщин при ХС не зависимо от его вида.

Для изучения природы и динамики воспалительной реакции при ХС было проведено исследование по определению уровня трансформирующего фактора роста фибробластов- TGF- β 1, в результате чего установили повышение уровня TGF- β 1 в 2,23 раза у женщин 1-группы, и в 37,4 раза у женщин 2-группы ($P < 0,01$).

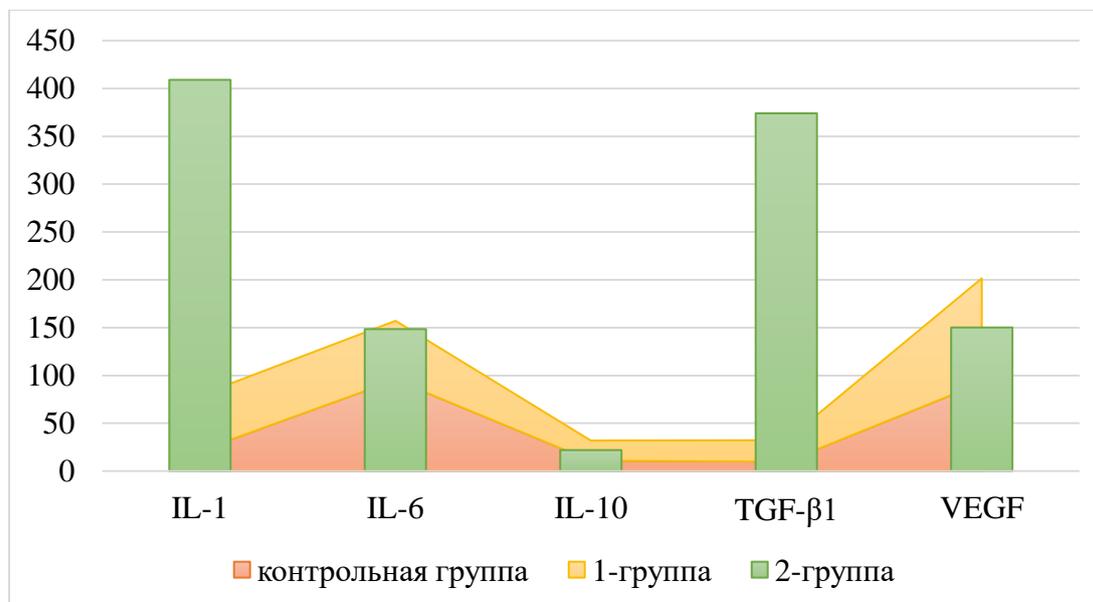


Рис. 6. Цитокины при холестазах у женщин

Следовательно, при ХС высокий риск развития фиброза сосудов и внутренних органов, особенно при внутрипеченочном холестазах у женщин. С учетом патогенетических механизмов развития ХС при коморбидности, особенно на фоне артериальной гипертензии (АГ) было проведено определение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов исследуемой группы. В результате выявили значения соответствующих контрольных значений при внепеченочной форме ХС у женщин, а при внутрипеченочной форме VEGF повышен в 1,6 раза против данных группы контроля, рис.6.

Следовательно, прогноз исхода и течения ХС у женщин связан с высоким риском фиброза внутренних органов. При этом, пороговым уровнем, свидетельствующим о развитии фиброза при ХС у женщин, является концентрация TGF-β1 -22,3 пг/мл при внепеченочной форме ХС, и 374,2 пг/мл при внутрипеченочном ХС.

Таким образом, с учетом выше приведенных данных результатов исследования ученых мира, доказан, что при ХС высокий риск развития ССЗ и патология других внутренних органов с фиброзированием. Концентрация TGF-β1 не зависит от вида ХС у женщин, более высокое повышение TGF-β1 отмечается при внутрипеченочной форме ХС.

Следовательно, течение и исход ХС у женщин зависит от сопутствующих заболеваний и метаболического статуса.

Таким образом, механизм развития ХС у женщин тесно взаимосвязан с усилением синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) и TGF-β1.

У женщин с ХС в постменопаузальном периоде высокий риск развития и прогрессирования фибросклерозирования сердца, почек и печени. Для раннего выявления риска развития фиброза внутренних органов при ХС у женщин важно регулярное обследование и изучение активности факторов роста и провоспалительных маркеров для профилактики цирроза печени и ИБС.

Для изучения гендерных особенностей и различий прогноза и течения ХС проводили оценку цитокинового статуса у мужчин с ХС.

Анализ состояния синтеза провоспалительных цитокинов позволил установить повышение уровня ИЛ-1 в 7,58 раза у мужчин 1-группы ($P < 0,001$), и в 4,96 раза у мужчин 2-группы ($P < 0,001$) против контроля $23,1 \pm 1,1$ пг/мл, табл.6.

Таблица 6.

Цитокины и факторы роста и повреждений при ХС у мужчин

Показатели крови	Контрольн ая группа n=30	Мужчины	
		1-гр, n=30	2-гр, n=30
ИЛ-1, пг/мл	23,1±1,1	175,3±3,37***	114,6±5,4***
ИЛ-6, пг/мл	102,2±1,2	160,2±5,3**	49,2±4,5**
ИЛ-10, пг/мл	14,4±1,3	15,8±0,55	24,6± 1,08*
TGF-β1, пг/мл	18,0±1,5	225,1±28,2*	266,3±39,3*
VEGF, пг/мл	94,4±3,5	201,6±19,8*	126,7±15,1*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

Выявили дисцитокинемию при ХС у мужчин. Так, ИЛ-6 у мужчин 1-группы был повышен в 1,57 раза ($P < 0,01$), а у мужчин 2-группы он был снижен в 2,1 раза ($P < 0,01$) против контроля $102,2 \pm 1,2$ пг/мл.

В наших исследованиях установленное повышение уровня ИЛ-6 у мужчин 1-группы (с внепеченочным ХС) объясняется высоким риском развития фибросклероза и цирроза печени.

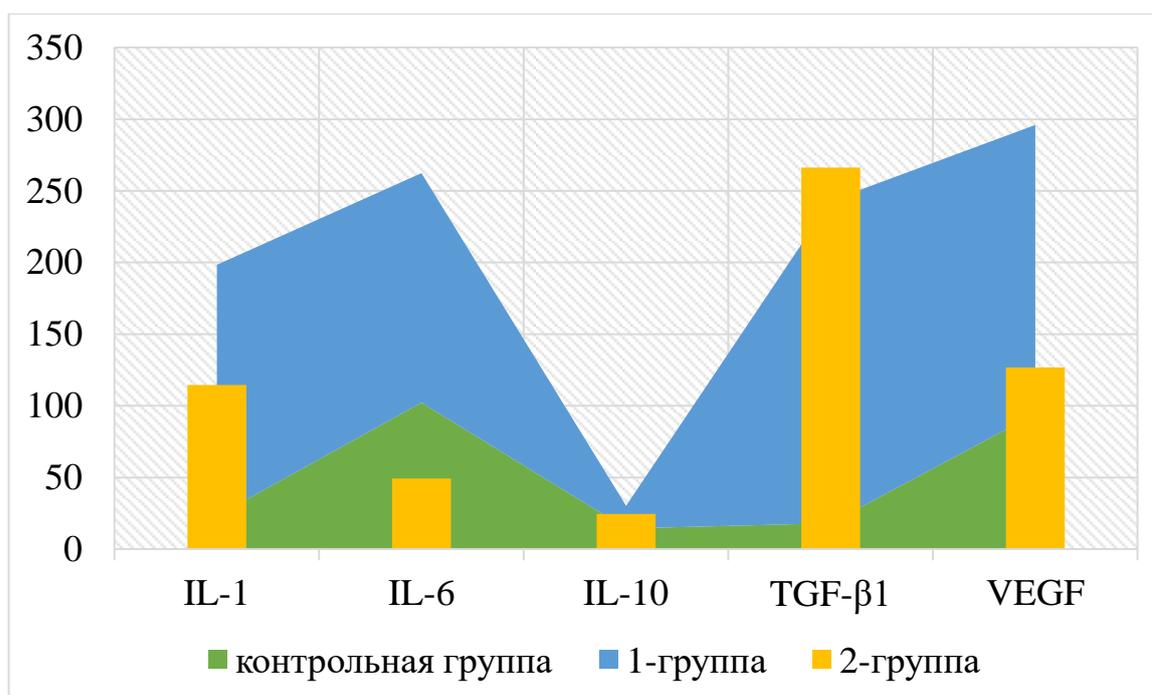


Рис. 7. Цитокины и факторы роста и повреждений при ХС у мужчин

Снижение его уровня у мужчин при внутripеченочной форме ХС (2-группа) может быть в результате повышения резистентности эндотелиоцитов к ИЛ-6. В пользу данного вывода в исследовании установлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-10 у мужчин 2-группы в 1,7 раза (до $24,6 \pm 1,08$ пг/мл против контроля $-14,4 \pm 1,3$ пг/мл), ($P < 0,05$), рис.7.

При этом ИЛ-10 у мужчин 1-группы был на уровне контрольных значений: $15,8 \pm 0,55$ пг/мл и $14,4 \pm 1,3$ пг/мл, соответственно.

Результаты изучения уровня TGF- β 1 у мужчин показали повышение его у пациентов 1-группы в 12,5 раза ($P < 0,05$), у мужчин 2-группы - в 14,8 раза ($P < 0,05$), что свидетельствует о развитии фибросклероза внутренних органов при ХС при коморбидности.

Для прогнозирования развития склеротического холангита, фибросклероза и цирроза печени, а также для разработки методов профилактики карциномы печени у мужчин - пациентов с ХС нами было также изучена концентрация VEGF, что позволило установить повышение его в 2,2 раза у пациентов 1-группы $-201,6 \pm 19,8$ пг/мл, $p < 0,05$, и в 1,34 раза у пациентов 2-группы $-126,7 \pm 15,1$ пг/мл, $p < 0,05$, по отношению контрольных показателей $-94,4 \pm 3,5$ пг/мл, рис.7.

Следовательно, для профилактики цирроза и онкопатологий органов гепатобилирной системы рекомендуется исследование VEGF в динамике. Пороговое значение VEGF в крови, в пользу повышения риска развития цирроза печени и/или онкопатологий гепатобилирной системы у мужчин при внепеченочной форме ХС является VEGF $\geq 470,0$ пг/мл, при внутripеченочной форме ХС равно $\geq 250,0$ пг/мл.

Таким образом, установленные данные исследования позволили прогнозированию исхода ХС с учетом пола и определению информативных индикаторов развития цирроза и онкопатологии органов гепатобилирной системы.

В четвертой главе «Индикаторы тяжести и прогноза холестатического синдрома» диссертации представлены результаты анализа взаимосвязи показателей обмена билирубина с цитокинами и факторами роста и повреждения при холестазае.

Для более детального изучения взаимосвязи обмена билирубина с развитием ХС проводили корреляционный анализ, в результате чего установлена заметная положительная связь между общим билирубином и ИЛ-1 $r = 0,30$, заметную отрицательную связь между общим билирубином и АСТ у женщин 1-группы, $r = -0,30$, рис. 8.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при внепеченочной форме ХС у женщин повышение уровня АСТ сопровождается снижением уровня общего билирубина и провоспалительного цитокина ИЛ-1. В пользу данного заключения получили заметную связь между АСТ и ИЛ-1 $r = 0,32$.

Анализ маркеров повреждения печени для дифференциальной диагностики генеза ХС показал повышение уровня гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) в 2,34 раза у женщин 1-группы против контроля $-12,3 \pm 2,2$ ед/л, ($P < 0,05$).

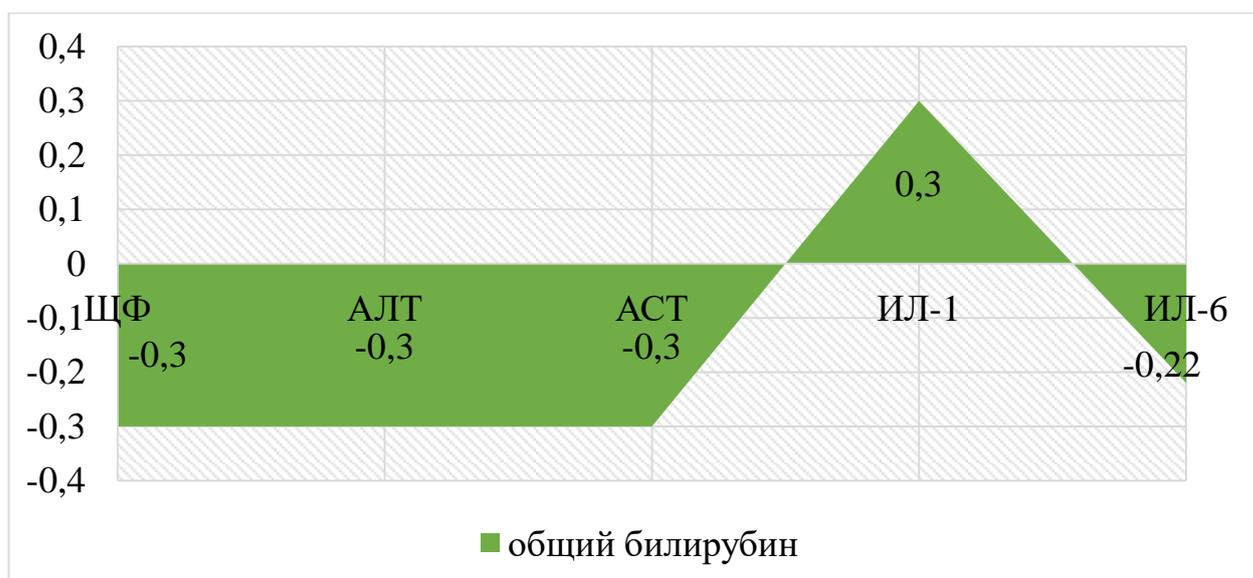


Рис. 8. Взаимосвязи общего билирубина при внепеченочном холестазе у женщин

Однако, в ходе изучения корреляционной взаимосвязи между изученными параметрами крови у пациентов женщин (1-группы) с внепеченочной формой ХС установлено отсутствие взаимосвязи ГГТП с ЩФ и изученными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), факторами роста и повреждения (TGF-1 β , VEGF), что следует учитывать при выборе индикаторов диагностики ХС у женщин.

Корреляционный анализ результатов у женщин с внепеченочной формой ХС показал высокую положительную связь ЩФ с VEGF- $r=0,52$, заметную положительную связь между ЩФ и ИЛ-6- $r=0,30$, рис.9.

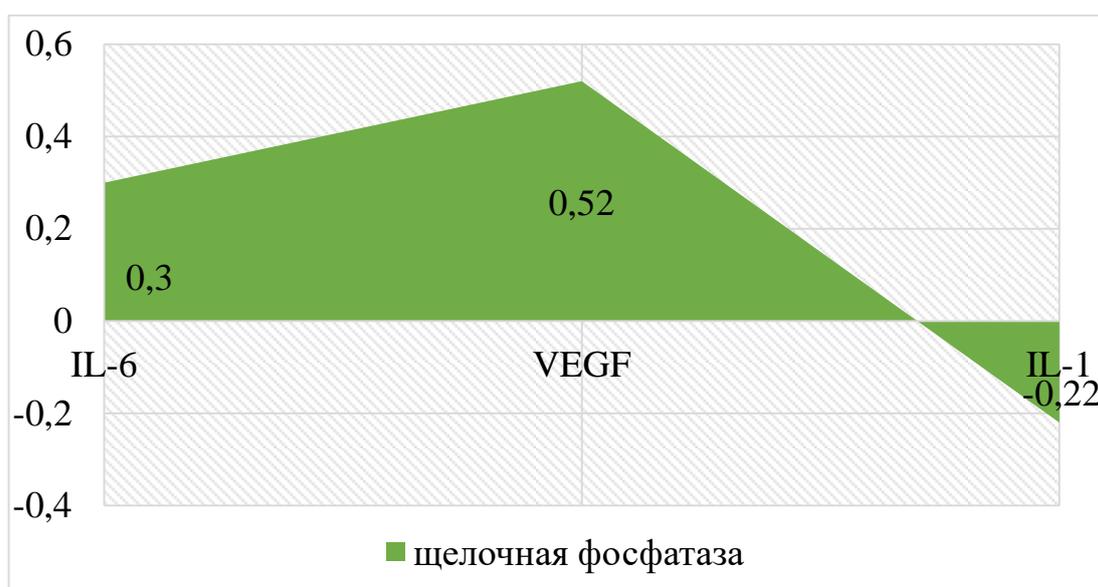


Рис. 9. Взаимосвязи щелочной фосфатазы с цитокинами при внепеченочном холестазе у женщин

Следовательно, повышение уровня ЩФ при ХС у женщин 1-группы протекает активацией синтеза фактора сосудистого эндотелина (VEGF) и ИЛ-

6. Последние усиленно синтезируются при развитии воспаления, а значит при развитии осложнений ХС.

В свою очередь, IL-6 имеет высокие положительные взаимосвязи с VEGF-r=0,50, с TGF-1 β -r=0,40 и слабую отрицательную связь с IL-10 -r=-0,22, рис.10.

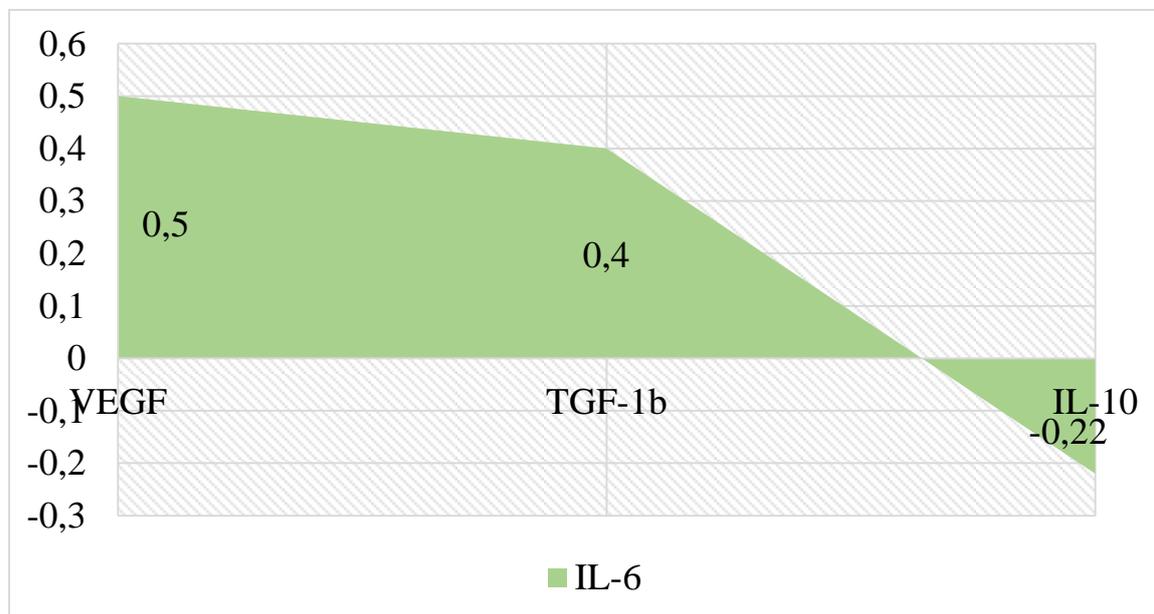


Рис. 10. Корреляционные взаимосвязи IL-6 при внепеченочной форме холестаза у женщин

Все установленное позволяет заключению о том, что ЩФ считается индикатором прогноза осложнений внепеченочного ХС у женщин.

Анализ маркеров повреждения печени для дифференциальной диагностики генеза ХС показал повышение уровня ГГТП в 24,2 раза у женщин с ХС 2-группы против контроля-12,3 \pm 2,2 ед/л, (P<0,05).

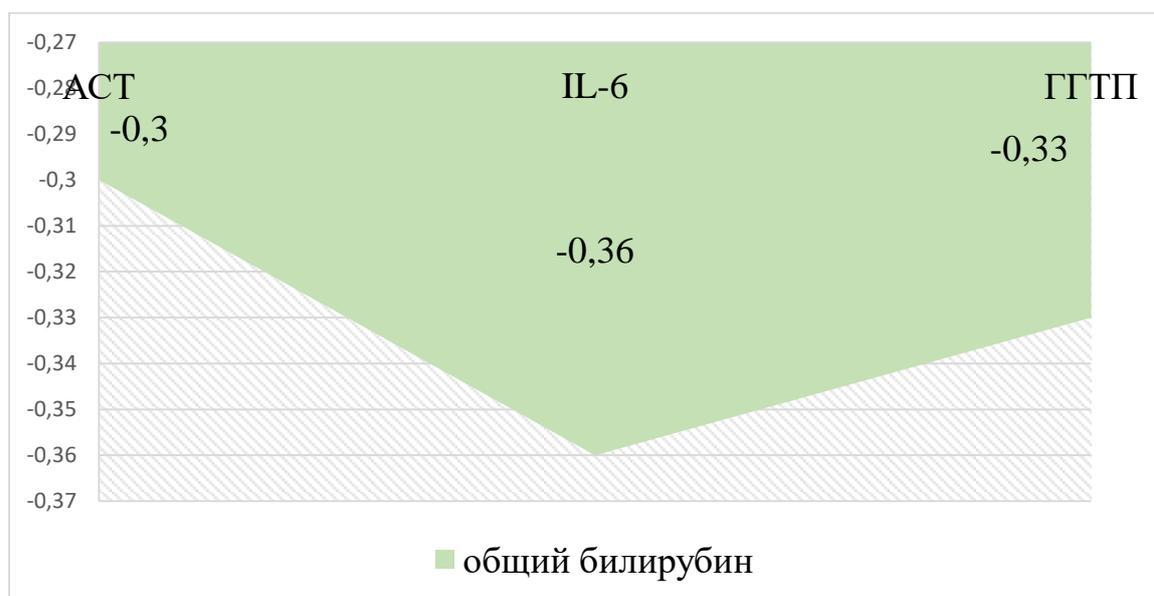


Рис. 11. Взаимосвязи общего билирубина при внутриспеченочной форме холестаза у женщин

При сравнительной оценке взаимосвязи между изученными показателями у женщин с внутрипеченочной формой ХС выявили заметные отрицательные связи между значениями общего билирубина и АСТ- $r=-0,30$, между общего билирубина и ГГТП $-r=-0,33$, а также связь общего билирубина с IL-6- $r=-0,36$, рис.11. Полученный результат свидетельствует о том, что повышение уровня общего билирубина при внутрипеченочной форме ХС у женщин показывает активацию компенсаторных возможностей организма, направленной на подавление воспаления и повреждения печени при этом.

ГГТП при этом имеет заметные положительные связи с IL-1- $r=0,33$, с TGF-1 β $-r=-0,33$, рис.12.

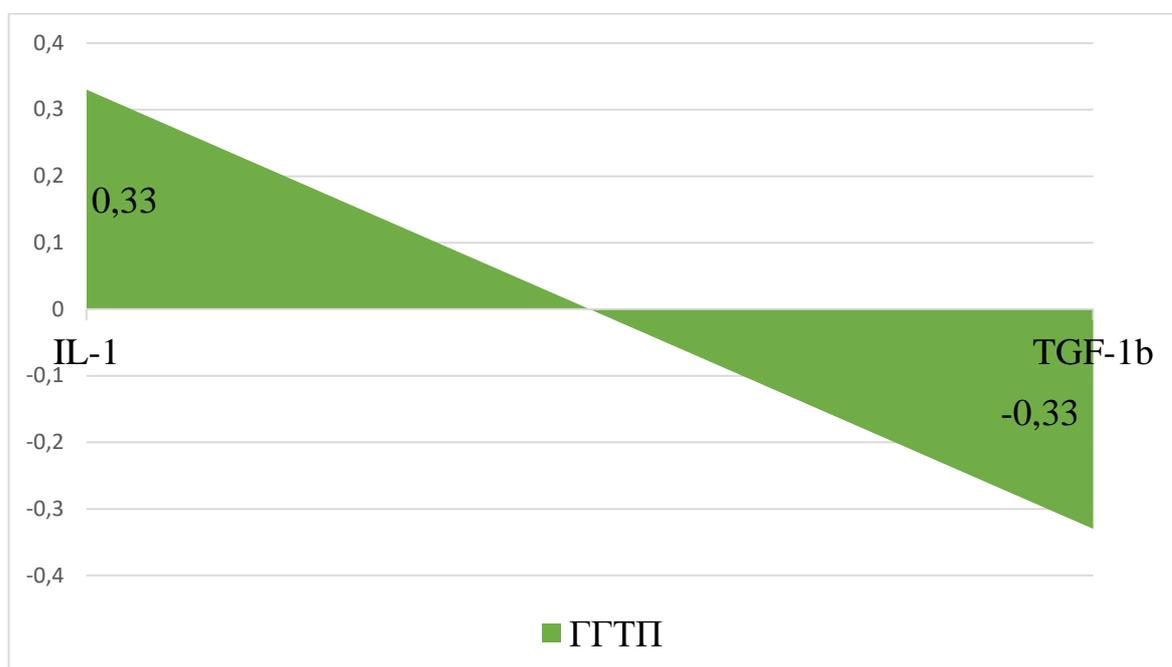


Рис. 12. Взаимосвязи ГГТП при внутрипеченочной форме холестаза у женщин

Следовательно, повышение уровня ГГТП при внутрипеченочной форме ХС у женщин протекает на фоне активации воспаления, усилении синтеза провоспалительного цитокина IL-1 и наоборот. При развитии фиброза печени повышается TGF-1 β в крови, а ГГТП снижается. Отсюда следует, что ГГТП считается эффективным индикатором прогноза осложнений при внутрипеченочной форме ХС у женщин.

Сравнительная оценка взаимосвязи биохимических показателей с иммунологическими показателями крови при внепеченочной форме ХС у мужчин показал высокую положительную связь между общим билирубином и TGF-1 β $-r=0,40$, что не отмечается у женщин 1-группы, рис.13.

Полученный результат показывает высокий риск развития фиброза и фибросклероза печени, желчных путей при внепеченочной форме ХС у мужчин. В пользу данной гипотезы получили высокую положительную связь

между ГГТП и ЩФ ($r=0,47$) у мужчин с внепеченочной формой ХС.

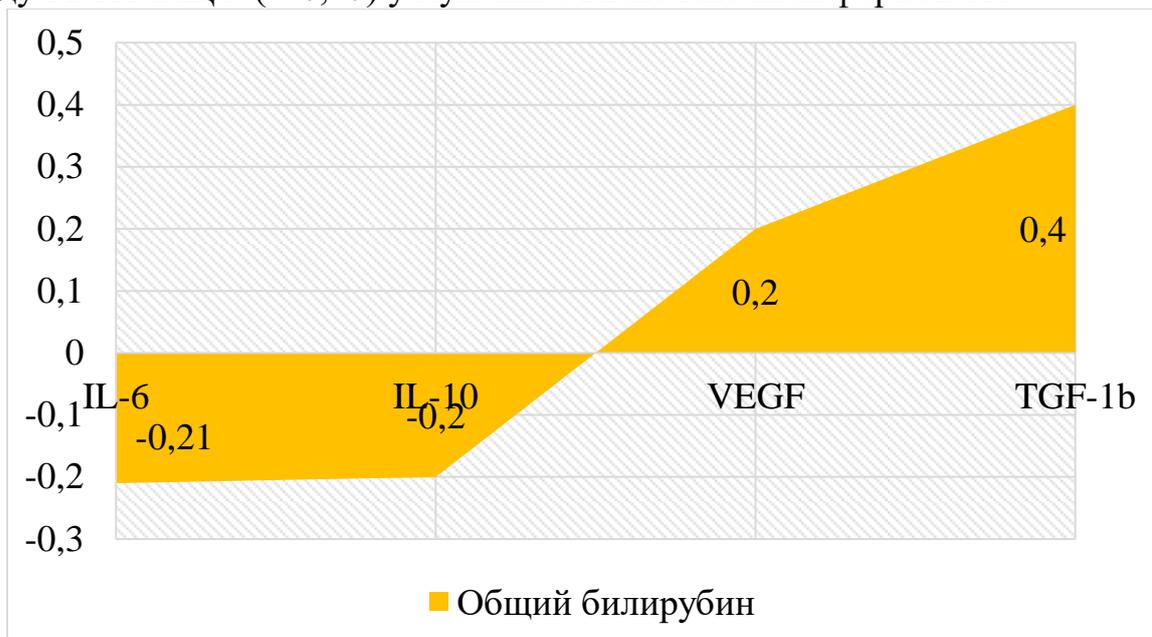


Рис.13. Корреляционные связи общего билирубина с цитокинами при внепеченочной форме холестаза у мужчин

А значит, при повышении уровня ГГТП параллельно отмечается подъём уровня ЩФ, которые свидетельствуют о деструкции ткани печени и желчных путей.

Активность ЩФ при ХС был также повышен в 1,35 раза у мужчин 1-группы ($P<0,05$) и в 6,48 раза у мужчин 2-группы ($P<0,001$) против контроля- $38,1 \pm 1,3$ ед/л.

Таким образом, корреляционный анализ показал высокий риск развития фибросклероза органов гепатобилиарной системы, для ранней диагностики и прогноза исхода внепеченочных холестазов у мужчин важнее учет концентрации общего билирубина, ЩФ и ГГТП в динамике.

У мужчин с внутрипеченочной формой ХС установлена заметная положительная связь между общим билирубином и IL-1- $r=0,35$, заметная отрицательная связь между общим билирубином и ГГТП – $r=-0,30$, что показывает риск развития фиброза и цирроза печени. В свою очередь ГГТП имеет высокую взаимосвязь с ЩФ $-r=0,47$ и заметную положительную связь с IL-1 $-r=0,33$.

ГГТП при ХС у мужчин 1-группы повышен был в 2, 29 раза ($P<0,05$), и в 13,6 раза у мужчин 2-группы по сравнению контрольных значений- $22,3 \pm 1,2$ ед/л, $P<0,05$. Значить ГГТП при этом является индикатором исхода внутрипеченочной формы ХС у мужчин.

TGF-1 β при внутрипеченочной форме ХС у мужчин имеет высокую положительную связь с VEGF- $r=0,42$ и высокую отрицательную связь с IL-10 $r=-0,57$, рис.14.

Результаты показывают, что исход ХС у мужчин зависит от состояния синтеза противовоспалительного цитокина IL-10, при усилении синтеза IL-10 подавляется выброс факторов роста и повреждения (фактор роста

фибробластов и сосудистого эндотелина).

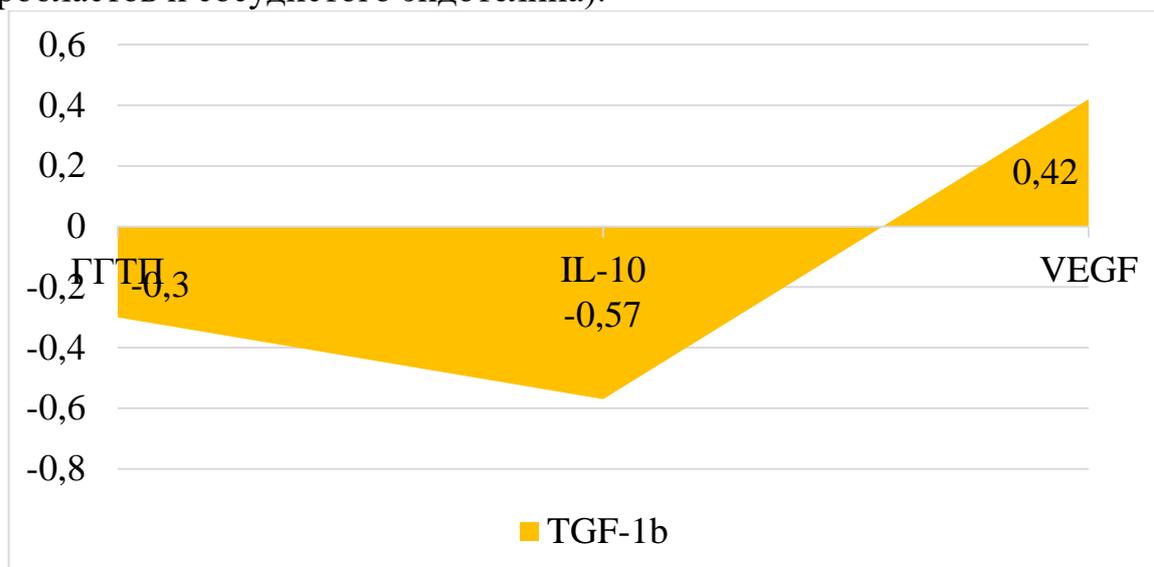


Рис. 14. Взаимосвязи фактора роста фибробластов-1β при внутрипеченочной форме холестаза у мужчин

Таким образом, корреляционный анализ между иммуно-биохимических параметров крови при ХС с учетом пола и сравнительная оценка в зависимости от формы ХС позволил определить эффективные индикаторы тяжести и исхода ХС. При внепеченочной форме ХС эффективными индикаторами тяжести ХС являются: для женщин- ЩФ; для мужчин-общий билирубин и TGF-1β. При внутрипеченочной форме ХС эффективными индикаторами тяжести и исхода являются: для женщин -ГГТП; для мужчин - TGF-1β.

На основании полученных результатов исследования и корреляционного анализа разработали алгоритм действий при ХС с учетом пола, рис.15.

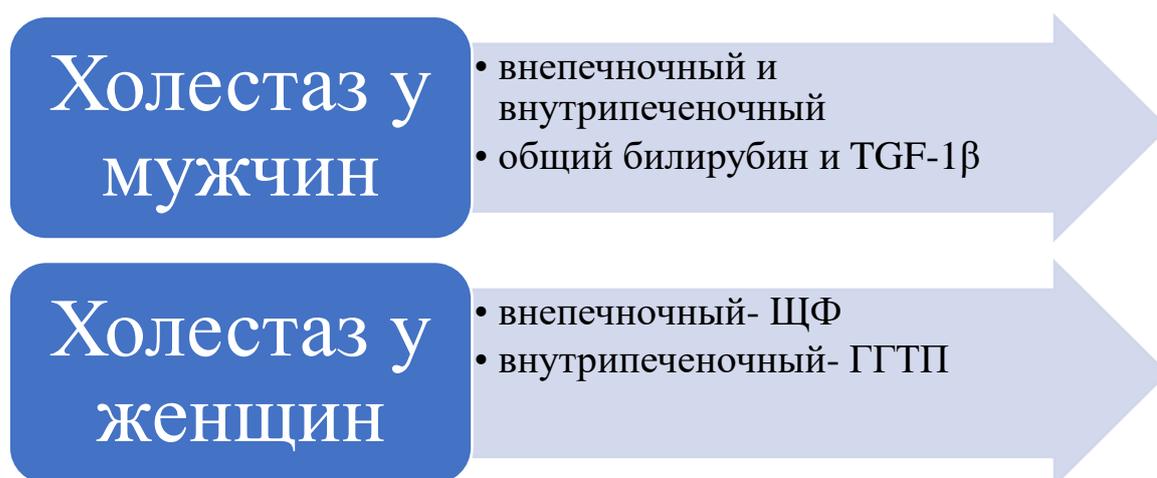


Рис. 15. Алгоритм действий при ХС

Полученные результаты с учетом пороговых концентраций позволяют прогнозу исхода ХС с развитием таких осложнений, как склерозирующий холангит, фиброз печени, цирроз печени и карцинома печени.

Следовательно, эффективное внедрение в практическую деятельность ВОП установленных индикаторов тяжести и исхода ХС с учетом пола позволяют ранней диагностике и прогноза исхода ХС, а также требует разработки персонифицированных рекомендаций для дальнейшего ведения пациентов данной категории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что при внепеченочном холестазах у мужчин в возрасте 40-44 года ИМТ =35,0 (ожирение 1-степени), в возрасте 45 лет и старше ИМТ=25-30 (избыточная масса тела). При внутрипеченочном холестазах в 40-44 года ИМТ =27,1 (избыточная масса тела), в 45-74 лет ИМТ=30,2 (ожирение 1-степени). При внепеченочной форме холестаза у женщин установлена избыточная масса тела (или состояние предожирения) по ИМТ=25-29 независимо от возраста. Установлено ожирение 1-степени у женщин с внутрипеченочным холестазом в возрасте 45-74 (45-59 и 60-74) года (ИМТ=30,4), в возрасте 40-44 года ИМТ=30,2 (ожирение 1-степени).

2. Для внепеченочного холестаза у женщин характерно повышение уровня общего холестерина за счет ЛПНП, повышение гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) в 2,34 раза, повышение АСТ, снижение уровня фермента АЛТ в 2,13 раза, повышение коэффициента Ритиса до 1,45. При внутрипеченочном холестазах у женщин (в отличие от внепеченочной формы) отмечается более высокое повышение ГГТП (в 24,2 раза), повышение уровня ЩФ в 6,14 раза, снижение АЛТ и АСТ в 1,2 раза.

3. У мужчин механизм развития холестаза связан с развитием гипергликемии и дислипидемии. Характерно повышение уровня общего билирубина, снижение уровня фермента АЛТ, снижение индекса атерогенности за счет повышения ЛПНП и ЛПВП, повышение ЩФ у мужчин независимо от формы холестаза. Установлено, в отличие от внепеченочной формы, при внутрипеченочной форме холестаза у мужчин отмечается повышение уровня триглицеридов, что является индикатором лабораторной дифференциальной диагностики патогенетических форм холестаза.

4. У женщин с внепеченочной формой холестаза установлено повышение IL-1 в 2,76 раза, IL-10 - в 1,9 раза, TGF-β1 в 2,23 раза на фоне снижения IL-6 в 1,5 раза. При внутрипеченочной форме холестаза у женщин отмечается повышение IL-1 в 19,5 раза, IL-6 в 1,55 раза, IL-10 - в 2,0 раза, TGF-β1 в 37,4 раза. Пороговым уровнем TGF-β1, свидетельствующим о развитии фиброза печени и внутренних органов у женщин при внепеченочной форме холестаза является $TGF-β1 \geq 22,3$ пг/мл, при внутрипеченочном холестазах - $TGF-β1 \geq 374,2$ пг/мл.

5. У мужчин при внепеченочной форме холестаза установлено повышение факторов роста и провоспалительных цитокинов: IL-1 в 7,58 раза, IL-6 в 1,57 раза, TGF-β1 в 12,5 раза, VEGF в 2,2 раза. При внутрипеченочной форме холестаза у мужчин отмечается повышение IL-1 в 5,0 раза, IL-10 в 2,0 раза, TGF-β1 - в 15,0 раза, VEGF в 1,4 раза на фоне снижения уровня IL-6 в 2,

1 граза. Пороговое значение VEGF в крови, в пользу повышения риска развития цирроза печени и/или онкопатологий гепатобилиарной системы у мужчин при внепеченочной форме ХС является $VEGF \geq 470,0$ пг/мл, при внутripеченочной форме ХС равно $\geq 250,0$ пг/мл.

6. Установлено, что щелочная фосфата является индикатором тяжести и исхода внепеченочной формы холестатического синдрома у женщин, а для мужчин индикаторами тяжести и исхода внепеченочной формы холестатического синдрома являются общий билирубин и TGF-1 β . При внутripеченочной форме холестаза эффективными индикаторами тяжести и исхода являются: для женщин -ГГТП; для мужчин -TGF-1 β .

7. У женщин с внепеченочной формой холестаза повышение щелочной фосфатазы ≥ 74 ед/л, свидетельствует о деструкции печени и поджелудочной железы.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

RADJABOVA DILOROM DJALILOVNA

**INNOVATIVE APPROACH TO IMMUNO-
BIOCHEMICAL DIAGNOSTICS OF CHOLESTATIC
SYNDROME IN AN OUTPATIENT CLINIC**

14.00.36 – Allergology and immunology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan in B2023.2.PhD/Tib3658.

The dissertation of the doctor of philosophy (PhD) was made at the Bukhara state medical institute. An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.immuno.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific adviser: **Navruzova Shakar Istamovna**
Doctor of Medicine, professor

Official opponents: **Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Tataurschikova Natalya Stanislavovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

Defense will take place on «__» _____ 2025 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the the Institute of immunology and human genomics (registered number____). (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2025 year
(mailing report № _____ on «__» _____ 2025 year)

T.U.Aripova
Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

Kh.M. Khatamov
Scientific secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova
Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research work is to develop an innovative approach to the immunobiochemical diagnosis of cholestatic syndrome in an outpatient clinic.

The object of the research. There were 3,500 people, aged 40-74 years. 120 patients were selected for biochemical and immunological studies, 60 of them were women and 60 men, the control group consisted of 60 people, 30 healthy women (1-control group) and 30 healthy men (2-control group). All female patients were divided into 2 groups: 30 patients with extrahepatic form of HC (group 1 women), 30 patients with intrahepatic form of HC (group 2 women). All men selected for the study were divided into 2 groups: 30 patients with extrahepatic form of HC (group 1 men), 30 patients with intrahepatic form of HC (group 2 men).

The scientific novelty of the research work is as follows:

For the first time in women with extrahepatic cholestasis, against the background of increased levels of LDL, total cholesterol, gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), AST and the Ritis coefficient, a significant decrease in the level of the ALT enzyme, a significant decrease in the level of gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) and alkaline phosphatase was detected.;

for the first time in men, regardless of the form of cholestasis, a decrease in ALT concentration and atherogenicity index was found due to an increase in total bilirubin, LDL and HDL;

For the first time, in the extrahepatic form of cholestasis in women, a significant decrease in the concentration of IL-6 was detected against the background of an increase in the concentration of cytokines IL-1, IL-10, and TGF- β 1, and in the intrahepatic form of cholestasis in women, a significant increase in the concentration of cytokines IL-1, IL-6, IL-10, and TGF- β 1 was detected.;

for the first time in men with extrahepatic cholestasis, a significant increase in the concentration of cytokines (IL-1 and IL-6) and growth factors (TGF- β 1 and VEGF) was detected in intrahepatic cholestasis against the background of increased levels of cytokines (IL-1 and IL-10) and growth factors (TGF- β 1 and VEGF), A significant decrease in IL-6 concentration was revealed.

Implementation of the research results.

Based on scientific results obtained with an innovative approach to the immunobiochemical diagnosis of cholestatic syndrome in an outpatient clinic:

the first scientific novelty: for the first time in women with extrahepatic cholestasis, a convincing decrease in the level of the alt enzyme was revealed against the background of an increase in LDL, total cholesterol, gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), the amount of AST and the Rhytis coefficient, The methodological recommendation "A new approach to the diagnosis of cholestatic syndrome in outpatient settings" was developed based on the identification of a convincing decrease in the number of liver enzymes Alt and AST against the background of increased gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) and alkaline phosphatase in intrahepatic cholestasis (conclusion of the expert council of Bukhara State Medical Institute No. 24-M/015 dated February 2, 2024).; *The social significance of the scientific novelty* lies in the following: the use of

tactics for timely diagnosis of cholestatic syndrome in an outpatient clinic has reduced the duration and consequences of treatment in the hospital, and the use of social assistance has had a positive impact on the outcome of the disease and the quality of life of patients.; *The economic effectiveness of the scientific novelty* lies in the following: the introduction into practice of the Kogan district and Vobkent district medical associations of the Bukhara region made it possible to save 19,173,300 soums from the state budget per patient in an outpatient clinic by reducing the volume of laboratory blood parameters, reducing the frequency of patient visits to the clinic and GP admission hours; *Conclusion:* the methodological recommendation of Dilorom Jalilovna Radjabova "A new approach to the diagnosis of cholestatic syndrome in an outpatient clinic" was approved (Conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-x/064 dated May 3, 2024)

The second scientific novelty is that for the first time it has been established that alkaline phosphate is an indicator of the severity and outcome of the extrahepatic form of cholestatic syndrome in women. An increase in alkaline phosphatase ≥ 74 u/l, indicates the destruction of the liver and pancreas; the importance of scientific novelty: in women with extrahepatic cholestatic syndrome, an increase in alkaline phosphatase ≥ 74 u/l indicates the destruction of the liver and pancreas; introduction of scientific novelty into practice: scientific results were introduced into healthcare practice, including the practical activities of the Kagan district and Vobkent district medical associations of the Bukhara region (Conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-x/064 05/3/2024); *The social effectiveness of the scientific novelty* is as follows: the use of tactics for timely diagnosis and monitoring of alkaline phosphatase levels has reduced the duration and consequences of hospital treatment, and the use of social assistance has had a positive impact on the outcome of the disease and the quality of life of patients.; *The economic effectiveness of the scientific novelty* is as follows: the introduction into practice of the Kagan district and Vobkent district medical associations of the Bukhara region showed that the economic efficiency per patient amounted to 19,173,300 soums per patient in an outpatient clinic by reducing the volume of laboratory blood parameters, reducing the frequency of patient visits to the clinic and GP admission hours.; *Conclusion:* the methodological recommendation of Dilorom Jalilovna Radjabova "A new approach to the diagnosis of cholestatic syndrome in an outpatient clinic" was approved (Conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-m/015 dated February 2, 2024).

the third scientific novelty: for the first time, it has been proven that in women with cholesterol, TGF- β 1 is an indicator of fibrosclerosis of internal organs: the threshold level of TGF- β 1 in the extrahepatic form of cholesterol is 22,3 pg/ml, with intrahepatic cholesterol - 374.2 pg/ml; the significance of scientific novelty: in women with cholestatic syndrome, an increase in serum TGF- β 1 is characteristic Blood; introduction of scientific novelty into practice: The scientific results were implemented in healthcare practice, including in the practical activities of the Kagan district and Vobkent district medical associations of the Bukhara region

(Conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-x/064 dated May 3, 2024); *The social effectiveness of the scientific novelty* is as follows: taking into account information about the threshold values of TGF- β 1 in women with extrahepatic cholestasis -22.3 pg/ml, with intrahepatic cholestasis-374.2 pg/ml, allowed the prevention of fibrosclerosis of internal organs, shortened the duration and consequences of treatment in the hospital, and the use of social assistance had a positive effect on the outcome diseases and quality of life of patients; *The economic effectiveness of the scientific novelty* is as follows: the introduction into practice of the Kagan district and Vobkent district medical associations of the Bukhara region showed that the economic efficiency per patient amounted to 19,173,300 soums per patient in an outpatient clinic by reducing the volume of laboratory blood parameters, reducing the frequency of patient visits to the clinic and GP admission hours; *Conclusion:* the methodological recommendation of Dilorom Jalilovna Radjabova "A new approach to the diagnosis of cholestatic syndrome in an outpatient clinic" was approved (Conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-m/015 dated February 2, 2024).

The fourth scientific novelty: for the first time, it has been proven that in men with the extrahepatic form of cholestatic syndrome, VEGF \geq 470.0 pg/ml, and in the intrahepatic form, VEGF \geq 250.0 pg/ml shows a risk of developing cirrhosis of the liver and/or oncopathologies of the hepatobiliary system.; the significance of the scientific novelty: an increase in the level of VEGF \geq 470.0 pg/ml in the blood serum of men with extrahepatic cholestatic syndrome, VEGF \geq 250.0 pg/ml in the intrahepatic form, is characterized by negative changes in patients, that is, it leads to a worsening of their condition and the development of liver cirrhosis and/or oncopathology of the hepatobiliary system in men; introduction of scientific novelty into practice: scientific results were introduced into healthcare practice, including in the practical activities of the Kogan District and Vobkent district medical associations of the Bukhara region (Conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-x/064 dated May 3, 2024); *The social effectiveness of the scientific novelty* lies in the following: the use of tactics for timely diagnosis and preventive measures in men with cholestatic syndrome has reduced the time of diagnosis in an outpatient clinic, and the use of social assistance has had a positive impact on the outcome of the disease and the quality of life of patients.; *The economic effectiveness of the scientific novelty* is as follows: the introduction into practice of the Kagan district and Vobkent district medical associations of the Bukhara region showed that the economic efficiency per patient amounted to 19,173,300 soums by reducing the number of tests and from 3 to 1 days of diagnosis in an outpatient clinic; *Conclusion:* the methodological recommendation of Dilor Jalilovna Radjabova "A new approach to the diagnosis of cholestatic syndrome in an outpatient clinic" was approved (Conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-m/015 dated February 2, 2024).

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, practical

recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Раджабова Д.Дж. Клинические особенности и коморбидность при холестатическом синдроме // New day in medicine - Ташкент, №2 (64) 2024, С.405-409 (14.00.00 №22).
2. Раджабова Д.Дж. The problem of prevalence of diffuse liver diseases (Review) // Art of Medicine. International Medical Scientific Journal - USA 2024, 2(1). P.233-238 (14.00.00 №3).
3. Раджабова Д.Дж. Биохимические показатели крови при холестатическом синдроме // Гуманитар ва табиий фанлар журналы - Ташкент, №8 (03) 2024, С.179-184. (14.00.00 №26).
4. Наврузова Ш.И., Раджабова Д.Дж. Актуальные стратегии иммуно биохимической диагностики холестатического синдрома в условиях амбулаторного наблюдения // New day in medicine, №8 (70) 2024, С.399-403. (14.00.00 №22).
5. Раджабова Д.Дж. A new method of immuno-biochemical diagnosis of cholestatic syndrome in outpatient practice// New day in medicine, №8 (70) 2024, С.385-391. (14.00.00 №22).

II қисм (II часть; II part)

6. Раджабова Д.Дж. Клинические особенности и коморбидность при холестатическом синдроме // CURRENT APPROACHES AND NEW RESEARCH IN MODERN SCIENCES - International scientific-online conference, Poland 2024, <https://doi.org/10.5281/zenodo.10704675> P.163-165.
7. Раджабова Д.Дж. Антропометрическая характеристика больных с холестатическим синдромом // ILM-FAN VA INNOVATSIYA ILMIY-AMALIY KONFERENSIYASI- Ташкент, <https://doi.org/10.5281/zenodo.10704239> С.1-2.
8. Раджабова Д.Дж. Коморбидная патология при холестатическом синдроме// ACADEMIC RESEARCH IN MODERN SCIENCE International scientific-online conference, USA 2024, <https://doi.org/10.5281/zenodo.10704645> P.165-166.
9. Раджабова Д.Дж. Биохимический статус больных с холестатическим синдромом // ILM-FAN VA INNOVATSIYA ILMIY-AMALIY KONFERENSIYASI- Ташкент, №8 (03) 2024, <https://doi.org/10.5281/zenodo.10704239> С.105-107.
10. Раджабова Д.Дж. Амбулатор-поликлиника шароитида холестатик синдромни иммуно-биокимёвий таъхислашда инновацион ёндашув // AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI, №8 (70) 2024, С.94-96.
11. Раджабова Д.Дж. Pathogenesis and principles of treatment of non-alcoholic fatty liver disease the problem of prevalence of diffuse liver diseases //

БОШКАРУВ ВА ЭТИКА КОИДАЛАРИ ОНЛАЙН ИЛМИЙ ЖУРНАЛИ,
№5(34) 2024, С.61-65.

12. Раджабова Д.Дж. Main causes of fever in patients with impaired liver function // Journal of Advanced Research and Stability, №2181-2608 2022, С.136-139.

13. Раджабова Д.Дж. Clinical and laboratory diagnostics of liver diseases // Analytical Journal of Education and Development, № 2181-2624 2022, С.321-325.

14. Раджабова Д.Дж. Современные представления о хроническом панкреатите: Диагностика, лечение // AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI, №1 (06) 2022, С.171-177.

15. Раджабова Д.Дж. Pathogenetic and diagnostic aspects of postcholecystectomy syndrome // Journal of Advanced Research and Stability, №2181-2608 2023, С.300-304.

16. Раджабова Д.Дж. Инновационный подход к иммунобиохимической диагностике холестатического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях // BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI, №6(05) 2023, С.1-6.

17. Раджабова Д.Дж., Наврузова Ш.И. Амбулатор поликлиника шароитида холестатик синдромни ташхислаш дастури // ЭХМ дастурга гувоҳнома, 2024 DGU № 32831.

18. Раджабова Д.Дж. Ambulatoriya poliklinikasida xolestatik sindromni immune-bkimyoviy diaknostikasiga innovatsion yondashuv // ЭХМ дастурга гувоҳнома, 2023 DGU № 31486.

19. Раджабова Д.Дж. Инновационный подход к иммуно-биохимической диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлинике // ЭХМ дастурга гувоҳнома, 2023 DGU № 26400

20. Раджабова Д.Дж. Новый подход к диагностике холестатического синдрома в условиях амбулаторной поликлиники // Методические рекомендации. – Бухара, 2024. - 22 с.