

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШУКУРОВА ФАЗИЛАТ НАРМАМАТОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА ЖИГАРНИНГ СУРУНКАЛИ ДИФФУЗ
КАСАЛЛИКЛАРИ КЕЧИШИНинГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ВА
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Шукурова Фазилат Нармаматовна

Ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз
касалликлари кечишининг молекуляр-генетик ва
клиник-иммунологик хусусиятлари..... 3

Шукурова Фазилат Нармаматовна

Молекулярно-генетические и клинико-иммунологические
особенности течения хронических диффузных заболеваний
печени при ревматоидном артрите..... 31

Shukurova Fazilat Narmamatovna

Molecular-genetic and clinical-immunological features
of the course of chronic diffuse liver diseases
in rheumatoid arthritis..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 63

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШУКУРОВА ФАЗИЛАТ НАРМАМАТОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА ЖИГАРНИНГ СУРУНКАЛИ ДИФФУЗ
КАСАЛЛИКЛАРИ КЕЧИШИНING МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ВА
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.3.DSc/Tib893 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Каримов Маъриф Шакирович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ахмедов Халмурад Садуллаевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ходжиметов Абдугафур Ахатович

биология фанлари доктори, профессор

Юлдашева Гулчехра Рустамовна

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунё аҳолисида тизимли аутоиммун касалликлар орасида кенг тарқалган ревматоид артрит (РА) тиббиёт фани ва соғлиқни сақлаш амалиётининг доимий диққат марказида туради. Ушбу касаллик барча мамлакатлар иқтисодиётига жуда катта зарар келтиради. Сўнгги йилларда РА ни эрта ташхислашда янги ёндашувлар жорий этилди ва базис даволаш тобора такомиллашрилмоқда, бу эса ушбу патологияни эрта башоратлашнинг сезиларли даражада яхшиланишига хизмат қилди. Баъзи тадқиқотлар касалликнинг оқибатини ёмонлашувига ва РА билан оғриган беморларнинг умр кўриш давомийлигининг қисқаришига бевосита сабаб бўлган коморбид ҳолатлар эканлигини тасдиқлайди. Ушбу муаммолардан бири РА билан оғриган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари (ЖСДК), хусусан сурункали вирусли (СВГ) ва сурункали аутоиммун гепатитлар (САИГ), жигарнинг ёғли гепатози ҳамда токсик гепатитнинг кечиши - ревматологиянинг бугунги кундаги РА асоратларини олдини олиш ва даволашда эришилган ютуқларига қарамасдан, жигар зарарланишининг клиник-функционал кўрсаткичларининг мунтазам турғун ортиши билан намоён бўлмоқда. Бу ўз навбатида РА да прогностик аҳамиятга эга бўлган жигарнинг диффуз касалликларининг беморларнинг ҳаёт сифатига салбий таъсири, шунингдек ҳозирги кунгача ушбу ҳамроҳ патологиянинг патогенетик, клиник хусусиятларини кенг кўламда таҳлил қилиш ва эрта ташхислаш нафақат тиббий, балки ижтимоий-иқтисодий долзарб муаммо эканлигини белгилайди.

Жаҳонда РА ва жигарнинг сурункали диффуз патологияларининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолашга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада РА ташхисли беморларда СВГ клиник ривожланиши ва кечишига метаболик, генетик омиллар таъсирини асослаш, унда ЖСДК ташхисланган беморлар гуруҳида микроРНК-122 ва -221 ифода даражасини молекуляр-генетик текширувлар орқали аниқлаш, сурункали вирусли гепатитлар асоратларининг ривожланиш хавфи маркери сифатида уларни ифода миқдори натижалари хавф гуруҳларини шаклантиришга ва башорат қилишга қаратилган прогностик маркер сифатида ташхислаш жараёнида қўлланилиши алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор ишлар муваффақиятли амалга оширилмоқда. Бу борада «...кўрсатилаётган тиббий хизматларни аҳолига янада яқинлаштириш ва қулайлигини ошириш мақсадида республика ҳудудларида тиббиёт кластерларини ташкил этиш. Жаҳон стандартлари асосида менежмент ва тиббий хизматлар сифатини бошқаришнинг энг намунали амалиётларини жорий этишни таъминлайдиган замонавий бошқарув тизимини

шакллантириш...»¹ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли даражадаги ревматологик касалликларни тарқалиши, клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларини ташхислашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ҳамда сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали хасталиклар асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2023-йил 11-сентябрдаги ПФ-158-сон билан тасдиқланган «Ўзбекистон - 2030» фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ 5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори, 2018 йил 7 декабрдаги ПҚ 5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган аҳоли саломатлигини таъминлаш бўйича ислоҳатларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи². РА да коморбид ҳолатларнинг клиник, биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятларини баҳолашга қаратилган кўплаб илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг етакчи тадқиқот марказлари ва университетларида олиб борилмоқда, шу жумладан: American College of Rheumatology (АҚШ), American Association for the Study of the Liver (AASLD) (АҚШ), Oxford University (АҚШ), University of California (АҚШ), Weill Cornell medical college of Cornell University (АҚШ), University of Pittsburgh cancer Institute (АҚШ), Department of public health Sciences (АҚШ); Harvard Medical School (АҚШ), University of Melbourne (Австралия), Paulista University (Бразилия), Universitat de Barcelona (Испания), Imperial College London (Буюк Британия), University of Edinburgh (Буюк Британия), University Hospital of Nancy (Франция), University of Zurich (Швейцария), University of Copenhagen (Дания), Seoul National University (Корея), Сеченов номидаги Москва давлат биринчи тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Қозон давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Харьков тиббиёт миллий университети (Украина), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбаалар.

РАда жигар патологияларининг намоён бўлишига турли патогенетик механизмлар - иммун, эндотелиал дисфункция, цитокин, гормонал мувозанатнинг шаклланиши, қон ивиши ва тромбоцитлар агрегациясининг бузилиши, турли органлар ва тизимларга салбий таъсир кўрсатиш билан кечадиган суяк ва бириктирувчи тўқима матрикси деградациясининг ривожланиши сабаб бўлиши мумкин. Бу борада бир қатор тадқиқотлар амалга оширилишига қарамасдан, РА да ЖСДК нинг илк бор юзага келиши хусусиятлари ёшга, касаллик фаоллигига, бошқа клиник кўрсаткичларга ҳамда муайян молекуляр-генетик маркерларга боғлиқлик жиҳатлари ҳали ҳам етарли даражада ўрганилмаган. РА да жигар зарарланишининг муҳим прогностик маркери сифатида микроРНК лар бугунги кунда дунё миқёсида тан олинмоқда ва уларнинг РА да жигар зарарланишига таъсири бўйича тадқиқотлар ҳали ҳам давом этмоқда. Ҳозирги вақтда аутоиммун ва сурункали яллиғланиш касалликларида жигарнинг иммун жавобини модуляция қилишдаги муҳим ролини тасдиқловчи бир қатор маълумотлар мавжуд [Selmi C, Mackay I.R., Gershwin M.E. (2017) The immunological milieu of the liver. *Semin Liver Dis* 27:129–139]. Шунга қарамасдан, РА да жигар шикастланишининг патогенези ҳали ҳам мукамал ўрганилмаган. Шикастланган жигарнинг гистопатологик таҳлилида кўпинча Купфер ҳужайраларининг гиперплазияси, марказий бўлакчаларда липофуциннинг кўпайиши, портал йўлларда яллиғланиш ҳужайралари инфилтрацияси каби умумий, яъни носпецифик ўзгаришлар аниқланади [Chentoufi A.A., Serov Y.A., Alazmi M., Baba K. (2014) Immune components of liver damage associated with connective tissue diseases. *J. Clin.Transl.Hepatol* 2(1):37–44]. Бундан ташқари, ишқорий фосфатазанинг чегараланган ортиши жигар ёки бўғимларнинг зарарланиши натижасида юзага келишини аниқлаштириш истиқболли тадқиқотларни талаб қилади.

Халқаро миқёсда РА ли беморларда жигар касалликлари ҳамроҳ кечишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолашни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: РА ташхисли беморларда профибротик таъсирга эга бўлган микроРНК 221 нинг жигарнинг зарарланиши ва бўғим-вицерал шикастланишларнинг маркери ҳамда РА да сурункали вирусли гепатит ва жигарнинг ноалкогол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) ташхисли беморларда микроРНК-122 экспрессия даражаси чегараларини молекуляр-генетик текширувлар орқали ревматологик ва гепатологик шикастланиш белгилари ривожланишининг маркери сифатида прогнозлаш; хавф гуруҳларини шакллантириш, башорат қилиш ва мажмуавий ташхислашни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг қатор мамлакатларида ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар РА да жигарнинг вирусли ёки аутоиммун касалликлари, ЖНАЁХ ва ревматологик касалликларни даволашнинг токсиклиги натижасида жигар шикастланишининг кечиши тавсифи, унинг ривожланиш тезлиги, ГЦҚнинг юзага келишининг хавф омилларини янги маркерларни излаш прогнозлашда алоҳида аҳамиятга эга. Бундан ташқари, иммуносупрессив воситаларнинг асосий вирусли

инфекцияларга, хусусан, вирусли гепатитга ҳамда жигар тўқимасига таъсирини ўрганиш муҳимдир. Chrong-Reen Wang, Hung-Wen Tsai ва ҳаммуалифлар (World Journal of W J G Gastroenterology June 21; 28(23): 2527-254) фикрларига кўра, РА да жигар зарарланишининг оғирлигини холестатик жигар ферментлари, ноинвазив усулда жигарнинг қаттиқлигини ўлчаш орқали ҳамда генетик тадқиқотлар ёрдамида баҳолаш мумкин. Ушбу мақсадда вибрацион ўтувчи ва силжиш тўлқини эластографияси ёки магнит-резонанс эластография усулларида кенг фойдаланимоқда.

Шунингдек, ушбу йўналишда эпигенетика соҳасида катта истиқболлар очилмоқда. Умумий ишлар орасида бир нуклеотидли полиморфизмлар, эркин циркуляцияланувчи ДНК, эндосомал РНКлар ва уларнинг турли касалликлар патогенезидаги аҳамиятини ўрганиш муҳим ўрин тутди (Волошина Н.Б., 2018; Балмасова И.П., 2019). 2002 йилда микроРНК-122 (miR-122)ни кашф этилиши уни кластерининг функционал хусусиятлари нуқтаи-назаридан гепатология соҳасидаги муҳим воқеага айланди (А.В. Баранов, 2009).

Аксарият изланишларда сурункали В ва С гепатитлари, гепатоцеллюлар карцинома (ГЦК), жигарнинг алкоғолсиз ёғли дистрофияси каби жигарнинг турли патологиялари мавжуд беморларнинг алоҳида гуруҳларида miR-122 ни ўрганиш натижалари келтирилган (Каримов И.Ш., Парпибаева Д.А., 2021). Афсуски, ушбу маълумотларни таққослаш мураккаб бўлиб уларда РА билан коморбид кечишидаги хусусиятлари ўрганилмаган ва турли эталонли РНКдан фойдаланилган. Шу билан бирга, РА ва ЖСДКда miR-122 миқдорини қиёсий таҳлил қилиш муҳим ҳисобланади.

Ҳозирда РАда жигар зарарланиши мавжуд бўлса, бу унинг жигар кўриниши эканлиги, бирламчи жигар касаллиги ёки РА даволаш пайтида ривожланган дори воситалари натижасида индуцирланган жигарнинг токсик зарарланиши эканлигини аниқлаш қийин бўлиб, гепатобилиар тизим касалликларини ўз вақтида ташхислаш ва даволаш, фиброзни эрта ташхислаш ҳамда кечишини барқарорлаштириш муаммоси ўта долзарблигича қолмоқда. Уни ўрганиш зарурияти ЖСДК ревматоид артритнинг кечиши ва асоратлари ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. Шунинг учун бу соҳада қонда айланиб юрган микроРНК кўрсаткичларини аниқлаш ушбу коморбид патологияда жигар ва бўғимлар зарарланишини клиник-патогенетик, диагностик баҳолашнинг аниқлигини оширади ва кейинги босқичлари хавф гуруҳларининг стратификацияси жараёнида фойдаланиш мумкин. Мамлакатимизда РА ва ЖСДК нинг оқибатларини ривожланишини башоратлашни янги инновацион усуллари ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ қилиш соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади. Булар ёрдамида касалликнинг асоратлари келиб чиқиш хавфини ташхислаш, компенсация даврини узайтириш, келиб чиқадиган эрта ногиронликнинг олдини олиш ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имкони яратилади.

Диссертация мавзусини тадқиқот бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800229 “Ички касалликларни ташхислаш ва даволаш

самарадорлигини оширишнинг янги йўллари кидириш. Профилактиканинг рационал йўллари” мавзуси доирасида бажарилган (2021-2024й).

Тадқиқот мақсади ревматоид артрит билан оғриган беморларда жигар сурункали диффуз касалликларининг ривожланишини башоратлаш, уларнинг кечиш оғирлигини клиник, лаборатор, асбобий ва эпигенетик тадқиқотлар асосида баҳолаш ва уни ташхислашда услубий ёндашувларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ревматоид артрит билан оғриган беморларда асосий коморбид патология сифатида жигарнинг сурункали диффуз касалликлари клиник-патогенетик турлари ҳамда уларнинг учраш даражасини таҳлил қилиш;

ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари ривожланиш ва кечиш хусусиятларини асосий касалликнинг давомийлиги ва фаоллигига боғлиқлигини баҳолаш;

ревматоид артритда жигар сурункали диффуз касалликларининг кечиш хусусиятларини баҳолашда муҳим клиник, лаборатор, асбобий текшириш усуллари натижалари мажмуавий таҳлилинини ўтказиш;

ревматоид артритда умумклиник кўрсаткичларнинг жигарда фибротик жараёнлар ривожланиши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишда ноинвазив ташхислаш ва башоратлаш усули сифатида микроРНК-122 ва - 221 ифода даражасини аниқлаш;

ревматоид артритли беморларда микроРНК-122 ва - 221 ифода даражаси кўрсаткичлари асосида ревматоид артрит ва жигарнинг сурункали диффуз касалликлари ривожланиш хавфини башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш, уларнинг жигарда фибротик ўзгаришларнинг шаклланиши ҳамда зўрайиш механизмларига қўшган ҳиссасини аниқлаш;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда жигар сурункали диффуз касалликларини эрта ташхислаш ва асоратлар хавфини башоратлашда клиник ёндашувларни такомиллаштириш асосида ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2021-2024 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ревматология, артрология ва кардиоревматология, умумий терапия, гепатология бўлимлари ҳамда Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази гепатология бўлимида сурункали вирусли гепатит ташхиси билан амбулатор ҳамда шифохона шароитида даволанган ревматоид артрит билан касалланган 346 бемор олинган.

Тадқиқот предмети сифатида ревматоид артрит билан касалланган беморлар қони, қон зардоби, ультратовуш эластографияси (УТЭ), қон плазмасидаги микроРНК-122 ва - 221 ифода даражаси, қонда гепатит С вируси РНК ва гепатит В вируси ДНК полимераза занжири реакцияси (ПЗР) билан текширув маълумотлари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник (умумий қон таҳлили), биокимёвий (АЛТ, АСТ, ишқорий фосфатаза, умумий оқсил, билирубин, ва

унинг фракциялари, глюкоза миқдори, умумий холестерин, триглицеридлар, паст зичликдаги липопротеинлар миқдори (ПЗЛМ), асбобий ультратовуш текшируви (УТТ), УТЭ, молекуляр-генетик (микроРНК-122 ва - 221 ифода даражаси) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

ревматоид артритда жигар зарарланишининг бир қатор муҳим хусусиятлари, хусусан жигарнинг бирламчи шикастланиши аниқланмаган беморларда асосий касаллик давомийлиги жигарнинг токсик зарарланиши хавфи билан тўғри боғлиқлиги аниқланган. ЖСДК ривожланиши, жигар тўқимасида фиброз шаклланиш хавфини ревматоид артрит фаоллиги кўрсаткичлари билан боғлиқлиги исботланган;

ревматоид артритда бўғим синдромининг ифодаланиш даражаси ҳамда жигар дисфункцияси яллиғланиш олди цитокинлари фаоллашуви даражаси, циклик цитрулинланган пептидга қарши антитана (АЦЦП), С-реактив оқсил (СРО), ревматоид омил (РО) ва биокимёвий таҳлиллар билан боғлиқлиги аниқланган;

ревматоид артритда жигар зарарланиши ривожланиши, фиброз тўқима шаклланиши хавфи бор беморларнинг текшириш стандартига молекуляр-генетик усулларни жорий қилиш ёрдамида касаллик асоратларининг ривожланишига мойил беморлар тоифасини стратификациялаш имконияти асосланган;

ревматоид артрит ва жигарнинг сурункали диффуз касалликларининг ривожланиш, авж олиш даражаси, фиброз босқичларининг клиник-биокимёвий, эластрография натижалари билан молекуляр-генетик кўрсаткичлари сифатида микроРНК-122 ва - 221 ифода даражаси диапазони боғлиқлиги аниқланган;

ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари мавжуд беморларда микроРНК-122 ва 221 ифода даражасини аниқлаш касалликнинг эрта ташҳислаш ва башоратлаш мезонлари сифатида асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилар:

ревматоид артрит билан оғриган беморларда жигар фаолиятини баҳолашда молекуляр – генетик, клиник-биокимёвий ва асбобий тадқиқотлар натижалари ҳамкор патологиянинг кечиши баҳоланган;

ревматоид артрит ва жигар касаликлари билан касалланган беморларда микроРНК-122 ва 221 экспрессия диапазонининг тўрт хил даражаси жигар шикастланиши ва фиброз тўқима ривожланишида муҳим ўрин эгаллаганлиги аниқланган;

микроРНК-122 ва 221 нинг ревматоид артрит билан оғриган беморларда жигар сурункали диффуз касалликлари асоратлари ривожланишини башоратлаш самарадорлигини ошириш имконияти асосланган;

ревматоид артрит ва жигар сурункали диффуз касалликлари коморбид кечган беморларда асоратлар ривожланиш хавфи бор беморларнинг текшириш стандартига молекуляр-генетик текширувларни жорий қилиш орқали нафақат касаллик асоратлари ривожланишини башоратлаш ва эрта

ташхислашни такомиллаштириш, шу жумладан даволаш самарадорлигини ошириб, касалликнинг кечиш оғирлигини камайтириши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, асбобий, молекуляр-генетик ва статистик усуллар асосида ревматоид артритга чалинган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари ривожланиши, клиник кечиши, асоратларининг юзага келишини прогностик баҳолаш такомиллаштирилганлиги, ҳалқаро ҳамда маҳалий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ревматоид артрит билан касалланган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари ривожланиши, клиник кечиши ва асоратларнинг ривожланишига прогностик маркер сифатида микроРНК-122 ва -221 ифода даражасининг муҳимлиги ва асоратлар ривожланиш хавфи мавжуд бўлганда текшириш стандартига эпигенетик усулларни киритилиши уларда асоратлар ривожланиш хавфини камайтириши, бу эса эрта ногиронлик, ўлим кўрсаткичларининг пасайиши билан изоҳланади.

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

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ревматоид артритга чалинган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликларининг ривожланишининг, кечишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг аҳамиятини баҳолаш натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: ревматоид артритда жигар зарарланишининг бир қатор муҳим хусусиятлари, хусусан жигарнинг бирламчи шикастланиши аниқланмаган беморларда асосий касаллик давомийлиги жигарнинг токсик зарарланиши хавфи билан тўғри боғлиқлиги ҳамда ЖСДК ривожланиши, жигар тўқимасида фиброз шаклланиш хавфини ревматоид артрит фаоллиги кўрсаткичлари билан боғлиқлиги исботланганлиги Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонаси 27.10.2023 йилдаги 108-сонли ҳамда Наманган вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 24.10.2023 йилдаги 335-А/Ғ-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 15 июлдаги 3-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ревматоид артрит ва жигарнинг сурункали диффуз

касалликлари хамкор кечган беморларда жигарда юзага келган ўзига хос тузилмавий бузилишларни эрта ташхислаш ва башоратлаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлик: жигарда юзага келган ўзига хос тузилмавий бузилишларни эрта ташхислаш ва башоратлаш орқали беморларнинг стационар даволаниш кунларини камайишига, ташхислашга ҳамда даволашга кетадиган маблағни тежалишига эришилган. Хулоса: ревматоид артритда жигарда диффуз бузилишлар мавжуд беморларнинг тақдирини башоратлаш ва ўз вақтида ташхислаш натижасида саломатлигига, меҳнатга лаёқатлилиги даврини ва ўз-ўзига хизмат қилиш кўникмаларини узоқ муддатга сақлаб қолишга ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон беради.

иккинчи илмий янгилик: ревматоид артритда бўғим синдромининг ифодаланиш даражаси ҳамда жигар дисфункцияси яллиғланиш олди цитокинлари фаоллашуви даражаси, циклик цитрулинланган пептидга қарши антитана (АЦЦП), С-реактив оксил (СРО), ревматоид омил (РО) ва биокимёвий таҳлиллар билан боғлиқлиги аниқланганлиги Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонаси 27.10.2023 йилдаги 108-сонли ҳамда Наманган вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 24.10.2023 йилдаги 335-А/Ғ-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 15 июлдаги 3-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ревматоид артрит ва жигарнинг сурункали диффуз касалликлари хамкор кечган беморларда жигарда юзага келган бузилишларни яллиғланиш кўрсаткичлари аниқлаш орқали эрта ташхислаш ва башоратлаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлик: бўғим синдромининг ифодаланиш даражаси ҳамда жигар дисфункцияси яллиғланиш олди цитокинлари фаоллашуви даражаси эрта ташхислаш орқали беморларнинг стационар даволаниш кунларини камайишига, ташхислашга ҳамда даволашга кетадиган маблағни тежалишига эришилган. Хулоса: ревматоид артритда жигарда диффуз бузилишлар мавжуд беморларнинг яллиғланиш кўрсаткичлари аниқлаш ўз вақтида ташхислаш натижасида саломатлигига, меҳнатга лаёқатлилиги даврини ва ўз-ўзига хизмат қилиш кўникмаларини узоқ муддатга сақлаб қолишга, ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини беради.

учинчи илмий янгилик: ревматоид артритда жигар зарарланиши ривожланиши, фиброз тўқима шаклланиши хавфи бор беморларнинг текшириш стандартига молекуляр-генетик усулларни жорий қилиш ёрдамида касаллик асоратларининг ривожланишига мойил беморлар тоифасини стратификациялаш имконияти асосланганлиги Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонаси 27.10.2023 йилдаги 109-сонли ҳамда Наманган вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 24.10.2023 йилдаги 336-А/Ғ-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 15 июлдаги 3-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: РА га чалинган беморларда жигар фаолиятини баҳолашда молекуляр – генетик, клиник-биокимёвий ва асбобий тадқиқотлар натижалари муҳимлиги исботланган; Иқтисодий самарадорлик: ревматоид

артритда жигарда юзага келган ўзига хос тузилмавий бузилишларни эрта ташхислаш ва башоратлаш орқали беморларнинг стационар даволаниш кунларини камайишига, ташхислашга ҳамда даволашга кетадиган маблағни тежалишига эришилган. Хулоса: ревматоид артритда жигарда диффуз бузилишлар мавжуд беморларнинг тақдирини башоратлаш ва ўз вақтида ташхислаш натижасида саломатлигига, меҳнатга лаёқатлилиги даврини ва ўз-ўзига хизмат қилиш кўникмаларини узоқ муддатга сақлаб қолишга ва ҳаёт сифатини яхшилашга олиб келди, ногиронлик ва ўлим хавфини камайтириш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: ревматоид артрит ва жигарнинг сурункали диффуз касалликларининг ривожланиш, авж олиш даражаси, фиброз босқичларининг клиник-биокимёвий, эластрография натижалари билан молекуляр-генетик кўрсаткичлари сифатида микроРНК-122 ва - 221 ифода даражаси диапазони боғлиқлиги аниқланганлиги Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонаси 27.10.2023 йилдаги 109-сонли ҳамда Наманган вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 24.10.2023 йилдаги 336-А/Ғ-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 15 июлдаги 3-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: РА ва ЖСДК ҳамкор кечган беморларда асоратлар ривожланиш хавфи бор беморларнинг текшириш стандартига молекуляр-генетик текширувларни киритиш орқали касаллик асоратлари ривожланишини прогноз қилиш ва эрта ташхислашни такомиллаштириш тавсия этилган. Иқтисодий самарадорлик: ревматоид артритда жигарда юзага келган ўзига хос тузилмавий бузилишларни молекуляр генетик текширишлар орқали эрта ташхислаш ва башоратлаш беморларнинг стационар даволаниш кунларини камайишига, ташхислашга ҳамда даволашга кетадиган маблағни тежалишига эришилган. Хулоса:ревматоид артритга чалинган беморларда микроРНК 122 ва 221 экспрессияси туфайли жигарда юзага келган ўзига хос диффуз бузилишларни эрта муддатларда аниқлаш, клиник, лаборатор усуллар ёрдамида жигарда фиброз тўқима ривожланишини башоратлаш ва ташхислаш даволашнинг эрта бошланишига сабаб бўлиш имконини беради.

бешинчи илмий янгилик: ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари мавжуд беморларда микроРНК-122 ва 221 ифода даражасини аниқлаш касалликнинг эрта ташхислаш ва башоратлаш мезонлари сифатида асосланганлиги Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонаси 27.10.2023 йилдаги 109-сонли ҳамда Наманган вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 24.10.2023 йилдаги 336-А/Ғ-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 15 июлдаги 3-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ревматоид артритга чалинган беморларда микроРНК 122 ва 221 экспрессияси туфайли жигарда юзага келган ўзига хос диффуз бузилишларни эрта муддатларда аниқлаш, клиник, лаборатор усуллар ёрдамида жигарда фиброз тўқима ривожланишини башоратлаш ва ташхислаш даволашнинг эрта бошланишига сабаб бўлиб, касаллик кечиш

муддатини қисқартиради, тузалишни тезлаштиради. Иқтисодий самарадорлик: ревматоид артритда жигарда юзага келган ўзига хос тузилмавий бузилишларни молекуляр генетик текширишлар орқали эрта ташхислаш ва башоратлаш беморларнинг стационар даволаниш кунларини камайишига, ташхислашга ҳамда даволашга кетадиган маблағни тежалишига эришилган. Хулоса: ревматоид артритга чалинган беморларда микроРНК 122 ва 221 экспрессияси туфайли жигарда юзага келган ўзига хос диффуз бузилишларни эрта муддатларда аниқлаш, клиник, лаборатор усуллар ёрдамида жигарда фиброз тўқима ривожланишини башоратлаш ва ташхислаш даволашнинг эрта бошланишига, ўз вақтида келиб чиқадиган асоратларни олдини олишни муқобиллаштиришга, ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини беради.

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

Тадқиқот натижаларини эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 36 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 19 та мақола, жумладан, 15 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 176 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш қисмида** тақдим этилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ҳамда предметлари баён этилган, Ўзбекистон Республикаси илм-фан ва технологияларини ривожланишининг муҳим йўналишларига мувофиқлиги қайд этилган, шу билан бир қаторда илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, уларнинг ишончлилиги кўрсатилган ҳамда тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилганлиги, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар ёритилган.

Диссертациянинг **“Ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари ҳамкор кечиши муаммолари ва унинг ечимига замонавий ёндошувлар (адабиётлар шарҳи)”** деб номланувчи биринчи бобида тизимли касаллик - ревматоид артрит ва жигар шикастланиши ривожланиши, патогенези, клиник кечишининг асосий бўғинларига бағишланган яқин ва узоқ хорижий давлатлардаги мавзуга оид муҳим ва замонавий тадқиқотлар маълумотларининг назарий жиҳатларини ўз ичига олган адабиётлар асосида таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган. РА га чалинган беморларда ҳамкор

патология сифатида намоён бўлган жигар сурункали диффуз касалликларининг асосий клиник ва патогенетик турлари тарқалиши артофлича ёритилган. РАга чалинган беморларда ЖСДКнинг клиник кечиши оғирлигини баҳолаш ҳамда жигар функцияси бузилишини мониторинг қилиш бўлимида мазкур касалликларнинг клиник кечиши ҳақидаги маълумотлар таққослама таҳлили маълумотлари келтирилган. РА ва жигарнинг ЖСДК га чалинган беморларни ташхислашда замонавий ёндашувлар бўлимида ушбу ҳолатларда мавжуд ташхислаш усулларининг, жумладан қон, қон зардоби таҳлили, асбобий текширувлар, хусусан жигар эластографияси каби текширув усуллари батафсил ёритилган, бу усулларнинг авзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган масалалари аниқланган. Эпигенетик усулларнинг РАга чалинган беморларда ЖСДКнинг клиник кечишини баҳолаш ва башоратлашдаги имкониятлари бўлимида ушбу тоифадаги беморларда жигар шикастланишини эрта ташхислаш учун қўлланиладиган молекуляр-генетик усуллар жумладан микроРНК ларнинг муҳим аҳамияти ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот субъектларининг клиник хусусиятлари ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида РА да ҳамкор патология сифатида жигар сурункали диффуз касалликлари намоён бўлган беморларнинг клиник тавсифи, жигарнинг клиник-функционал ҳолатини аниқлаш, умумклиник ва биокимёвий таҳлиллар, молекуляр генетик текширув усуллари бўйича умумий маълумот, шунингдек статистик таҳлиллар тўлиқ баён этилган.

Тадқиқотга РА билан ташхисланган ва ҳамкор патология сифатида жигар шикастланишлари аниқланган, шифохона ва амбулатор шароитда даволанган 346 нафар бемор киритилди.

Тадқиқотимиз 2 босқичда олиб борилди. Тадқиқотнинг биринчи босқичи 346 нафар РА билан хасталанган беморлар орасидан жигар касалликлари ҳамкор кечган субъектларнинг тарқалиш кўлами, ижтимоий-демографик ва клиник хусусиятлари аниқланди ва улар орасидан тадқиқотга киритилиш мезонларига мувофиқ кўрсаткичларни қайд этган беморлар ажратиб олинди. Тадқиқотнинг 2-босқичида умумий беморлардан ажратиб олинган субъектлар ҳамкор патология турига ва бошқа клиник хусусиятларига кўра 3 кичик гуруҳларга табақалаштирилди ҳамда РА да ЖСДК кечишининг молекуляр-генетик ва клиник-патогенетик хусусиятларининг очиқ истиқболли қиёсий таҳлиллари ўтказилди.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида асосан ЖСДК аниқланган РА га чалинган 346 нафар беморлардан 148 нафари ажратиб олинди, асосий гуруҳларига қамраб олинди ва коморбид патология турига кўра ҳамда демографик, клиник кўрсаткичлар бўйича белгиланган вазифаларни ҳисобга олган ҳолда ушбу умумий 148 нафар беморлар ($n=148$) 3 гуруҳга табақалаштирилди: 1-гуруҳга РА ва сурункали вирусли гепатит ташхисли ўртача ёш кўрсаткичи $39,3\pm 4,6$ йил бўлган 21 нафар ($n=21$) беморлар киритилган бўлиб, улар орасида эркаклар сони 6 (18,4%) ни ва аёллар 15

(81,6%) ни ташкил этди. 2-гуруҳни РА ва жигарнинг ноалкогол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) мавжуд 46 нафар ($n=46$) ўртача ёш кўрсаткичи $44,3\pm 4,7$ йил бўлган беморлар қамраб олиниб, улар орасида эркаклар сони 17 (36,95%) ни ва аёллар 29 (63,09%) ни ташкил этди. РА да ЖСДК мавжуд бўлмаган, яъни жигарнинг бирламчи патологиялари аниқланмаган 81 нафар ($n=81$) ўртача ёш кўрсаткичи $46,3\pm 3,7$ йил бўлган беморлар 3-гуруҳга киритилди, улар орасида эркаклар сони 9 нафарни (11,1%) ни ва аёллар 72 нафар (88,8%) ни ташкил этди.

Беморларни текшириш қуйидаги кетма-кетликда олиб борилди: клиник теширувлар - шикоятлар, тиббий тарих йиғилди (анамнез), кўрик ўтказилди, касалликнинг оғирлик даражаси баҳоланди ва лаборатория текширувлари, умумий ва биокимёвий қон таҳлили, УТТ, рентгенологик таҳлиллар, кўрсатмалар бўйича ёндош мутахассислар маслаҳатлари амалга оширилди. Лаборатория текширувлари периферик қоннинг гематологик текширувлари; биокимёвий кўрсаткичлар: умумий оксил ва унинг фракциялари, билирубин, трансминазалар, глюкоза миқдори; қоннинг ивиш тизими ҳолатини аниқлаш; қон ва сийдикнинг умумий таҳлилинини ўз ичига олди. Барча лаборатория текширувлари стандарт усулларда амалга оширилди.

Тадқиқотга жалб қилинган барча беморларда қорин бўшлиғи аъзоларининг УТТ «MINDRAY DC-80, 21,5» аппарати ёрдамида ўтказилди ва ультратовушли эластометрия (жигарни фибросканерлаш) FibroScan®502 Touch аппарати ёрдамида жигар фибрози даражасини аниқлашнинг ноинвазив усулидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг эпигенетик таҳлиллари Ўзбекистон Республикаси Республика Соғлиқни сақлаш вазирлигининг “GenoTechnologya” маъсулияти чекланган жамияти лабораторияси негизида олиб борилди. Ҳар бир қон намуналаридан қон зардобини ажратиш, ҳақиқий вақтда ПЗР ёрдамида РНК миқдорини аниқлашда қўлланилди. Етук микроРНКларнинг бир қисмини ўз ичига олган қон плазмасидан умумий РНКни ажратиб олиш ишлаб чиқарувчининг протоколига мувофиқ “Рибо-преп” (Роспотребнадзор, Россиянинг истеъмолчилар ҳуқуқларини ҳимоя қилиш соҳаси назорати ва инсон фаровонлиги федерал хизматлари “Марказий эпидемиология илмий-тадқиқот институти”) тўплами ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот мобайнида олинган маълумотлар Windows XP учун «STATISTICA 6.0» дастурий тўпламларидан фойдаланган ҳолда параметрик ва параметрик бўлмаган тадқиқот усуллари, шунингдек, «Microsoft Office Excel-2010» электрон жадваллари ёрдамида, Prism (Graphad) дастурий таъминоти ёрдамида амалга оширилган статистик қайта ишловдан ўтказилди. Миқдорий хусусиятлар учун маълумотлар медианалар ва интерквантиль оралиғи (25 ва 75 фоиз) сифатида тасвирланган, бундан кейин Me [25; 75], шунингдек ўртача ва стандарт оғиш ёрдамида кўрсатилган. Миқдорий ўзгарувчилар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш учун Пирсоннинг чизиқли корреляцияси (r) коэффициентлари (ўзгарувчининг нормал тақсимланишида) ва Спирменнинг даражали корреляцияси (ўлчанган миқдорларнинг қийматларини тенг тақсимланмаган ҳолда) ишлатилган. Фарқлар $P < 0,05$ да

ишончли ҳисобланади. Молекуляр-генетик текширувнинг барча статистик таҳлиллари OpenEpiV9.2 тўплами, Case-Control моделини қўллаш орқали амалга оширилди. Тоифаланган турдаги маълумотларни статистик таҳлил қилишда Хи-квадрат тестидан фойдаланилди.

Диссертациянинг учинчи боби «**Шахсий тадқиқотлар натижалари. Ревматоид артрит ва ҳамкор патология сифатида жигарнинг сурункали диффуз касалликлари мавжуд беморлар умумий тавсифи, клиник-лаборатор таҳлил натижалари**» деб номланиб, РА билан хасталанган ва ҳамкор сифатида жигар патологиялари аниқланган беморларнинг умумий тавсифи, умумклиник ва биокимёвий таҳлил натижалари келтирилган.

Шуни қайд этиш керакки, “Ревматоид артритга чалинган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари тарқалганлиги ва клиник кечиш тавсифи” қисмида РА ташҳисли беморларда жигар патологиялари мавжудлигини аниқлаш мақсадида 346 нафар беморларда ўтказилган текширув натижалари қайд этилди (1-жадвал).

1-жадвал

Тадқиқот илк босқичига қамраб олинган беморларнинг ижтимоий-демографик ва клиник тавсифи

Т/р	Кўрсаткичлар	Қийматлар	
		n	%
1	Беморларнинг ўртача ёши (йил)	46,0±9,5	
2	Аёллар	292	84,39
3	Эркаклар	54	15,6
4	Асосий касаллик давомийлиги (йил)	6,4±2,2	
5	Ревматоид омил ижобийлиги	283	81,7
6	АЦЦП аниқланиши	314	90,7
7	Бўғим шикастланиши рентгенологик босқичи		
	I	59	17,05
	II	132	38,15
	III	155	44,79
8	Базис препаратлар (метатрексат) қабул қилган беморлар	287	82,94
9	НЯҚВ қабул қилган беморлар	239	69,07
10	ГКС қабул қилган беморлар	169	48,84
11	ВАШ бўйича оғриқ (мм)	6,5±3,2	
12	Эритроцитлар чўкиш тезлиги, мм/с	31,7±8,5	
13	С-реактив оқсил миқдори, мг/л	28,3±10,6	
14	DAS 28	5,9±3,3	
15	Паст фаолликда кечган (DAS28 >2,6<3,2),	41	11,84
16	Ўртача фаолликда (DAS28 3,2-5,1)	92	26,58
17	Юқори фаолликда (DAS28 >5,1)	213	61,56

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида асосан ЖСДК аниқланган РА га чалинган 148 нафар бемор ажратиб олиниб, ҳамроҳ патология турига кўра ҳамда демографик, клиник параметрлар бўйича 3 гуруҳга табақалаштирилди. Ушбу гуруҳларда жигар шикастланишининг клиник кечиши ўзига хос хусусиятларини ўрганилди. Ушбу гуруҳларнинг барчасида аёллар ва эркеклар нисбати таҳлил қилинганда аёллар сони устунлик қилди, яъни эркеклар 32 нафар (21,62%) ва аёллар 116 нафар (78,37%) ни ташкил этди. Ёш таҳлили ЖССТ тавсиясига мувофиқ, 40 ёшдан 60 ёшгача бўлган беморлар (n=83 (56,0%)) бошқа ёш категориясига қараганда устунлик қилди. Шунингдек, бизни ёшга қараб касалликнинг ривожланиш хусусиятларини аниқлаш ўзига жалб этди.

Бундан ташқари асосий касаллик кечиш давомийлиги бўйича ҳам таҳлил қилинди. Аксарият ҳолларда ушбу беморларнинг асосий қисмида РА давомийлиги 5 йилдан 10 йилгача бўлган – (n=72) 48,64%. Бунда, беморларнинг асосий касаллиги СВГ, ЖНАЁХ билан ассоциирланиши ҳолатига қараб гуруҳларга тақсимланиши тахминан 12 нафар (57,14%) ва 29 нафар (63,04 %) ни ташкил қилди. Бу натижалар РА ва жигар патологияларининг ҳамкор кечиши кўпинча ёш ва меҳнатга лаёқатли аҳоли, жумладан фертиль ёшдаги аёллар орасида учрашини ва адабиётлардаги статистик маълумотларни тасдиқлайди.

Бундан ташқари тадқиқот давомида текширилаётган беморлар гуруҳларида ЖСДК га хос бўлган асосий шикоятларни қиёсий баҳолаш ўтказилди ва улар қуйида келтирилган жуда ўзгарувчан натижаларни қайд этди (2-жадвалга қаранг).

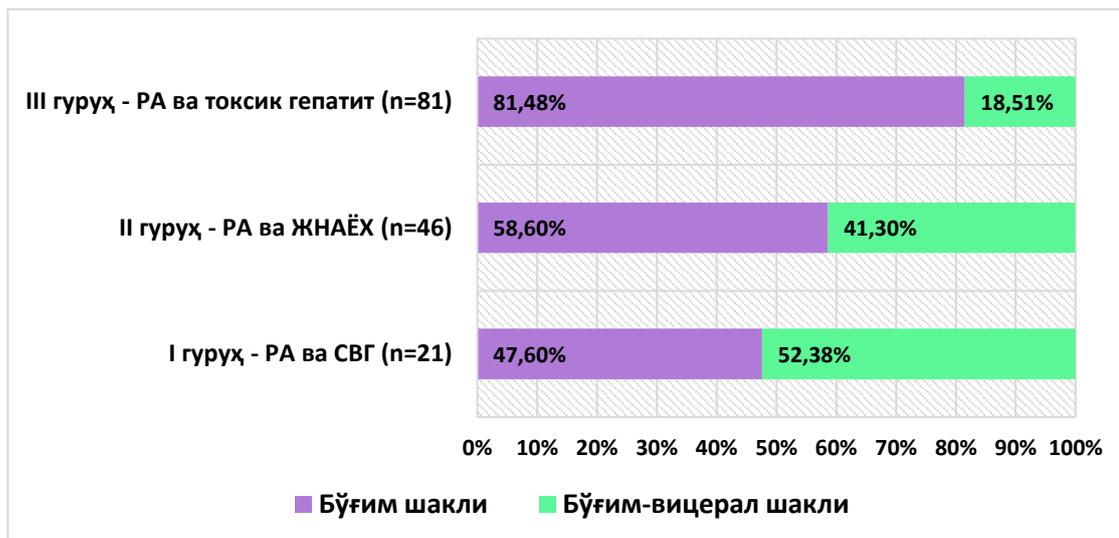
2-жадвал

Текширилган беморларнинг жигарнинг сурункали диффуз касалликларига хос шикоятларининг хусусиятлари

Кўрсаткич	1-гуруҳ РА ва СВГ (n=21)	2-гуруҳ РА ва ЖНАЁХ (n=46)	3-гуруҳ РА ва ТГ (n=81)
Астеновегетатив белгилар	(13) 61,9%	(17) 36,9%	(28) 34,5%
Диспептик белгилар	(11) 52,3%	(19) 41,3%	(30) 37,03%
Оғриқ синдроми	(8) 38,09%	(14) 30,4%	(39) 48,1%
Сариқлик	(9) 42,8%	(18) 39,1%	(32) 39,5%
Тана вазни камайиши	(12) 57,1%	(5) 10,6%	(17) 20,9%

ЖСДК аниқланган РА ташхисли беморларда РА нинг бўғим ва бўғим-вицерал клиник шакллариининг тарқалганлиги таҳлилида, ҳар бир кичик гуруҳдаги беморларда жигарнинг зарарланиши РА бўғимдан ташқари шакли ривожланганлиги билан тесқари корреляцияланганлигини гувоҳи бўлдик, яъни биринчи ва иккинчи гуруҳларда жигардаги патологик ўзгаришларнинг

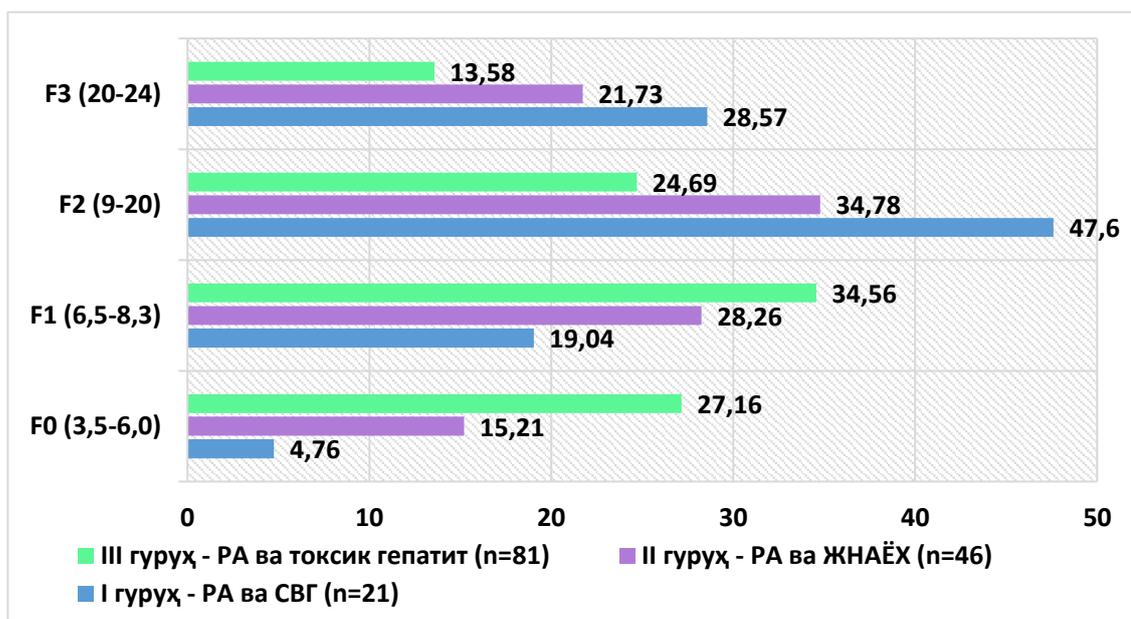
бошқа бир патогенетик омиллари мавжуд бўлсада, жигар паренхимаси шикастланишига РА нинг бўғимдан ташқари шакли сабаб бўлган беморлар кўпроқ фоизга эга бўлган (2-расм).



1-расм. Тадқиқот субъектларида жигар шикастланишининг ревматоид артрит клиник шакллари билан боғлиқлик хусусиятлари

Аксинча, РА га чалингандан муайян муддатдан сўнг жигар тўққимасида ўзгариш ривожланган беморлар гуруҳида РА нинг бўғимдан ташқари шаклининг улуши 18,5 % ни, бўғим шакли эса 81,48 % ни ташкил этганлиги аҳамиятлидир (1-расмга қаранг)

Асбоб-ускунавий текширувлар РА ва ЖСДК ҳамкор кечганда жигар тўққимасида фибротик ўзгаришлар босқичларини ва тарқалганлигини аниқлашга имкон берди, бунда беморларнинг биринчи кичик гуруҳда паренхима зичлиги ортишига энг катта прогрессивлиги бўлган беморларнинг сони устунлиги аниқланди.



2-расм. Беморларнинг фиброз босқичларига кўра тақсимланиши

Бунда, биринчи гуруҳда беморларнинг максимал миқдори (47,6%) F2 фиброз босқичида кузатилди, уларнинг сони 21 тадан 10 тани ташкил этди. Охирги босқич F3 фиброз даражаси ушбу гуруҳда 21 нафардан 6 беморда аниқланиши билан аҳамият касб этди. 2-гуруҳда ҳам бу кўрсаткичлар 1-гуруҳ натижаларига яқин бўлиб, энг юқори кўрсаткич F2 фиброз босқичида бўлган 16 нафар беморлар (34,7 %) эди. Учинчи гуруҳда беморларнинг максимал сони F1 фиброз босқичида 28 нафар эди (2-расмга қаранг).

Дислипидемик ўзгаришларнинг объектив клиник белгилари сифатида антропометрик кўрсаткичлардан тана вазни камайиши (ТВК) (%), тана вазни индекси (ТВИ) каби кўрсаткичлар бўйича таҳлил ўтказилганда тадқиқотдаги РА ва ЖНАЁХ ҳамкор кечган беморлар гуруҳи натижалари статистик аҳамиятли бўлди, яъни бу беморлар гуруҳида ТВК кузатилмаган, аксинча ТВИ ортиши аниқланган.

Ультратовуш текшируви натижаларига кўра гепатомегалия энг кўп (85,1 %) ҳолларда - 69 нафар 3-гуруҳ беморлар орасида аниқланди. Аммо қолган иккала гуруҳ беморлар орасида ҳам жигар ўлчамларининг катталаниши беморларнинг учдан икки қисмидан кўпроғини ташкил қилди. Яъни, токсик гепатитлар билан кузатилган бу корреляция қолган икки гуруҳда ҳам мавжуд эди. Ультратовуш текшируви натижаларини қиёсий таҳлил қилинганда, ушбу тадқиқотда РА ли беморларда ЖСДК кечиш давомийлиги узайиши билан намоён бўлишининг ушбу касалликларнинг клиник белгилари кучайиши бўйича маълумотлар адабиётларда тасдиқланган (4-жадвал). Шундай қилиб, оғир босқичдаги фибротик ўзгаришларда ўртача ҳар учунчи беморларда жигар ўлчамларининг катталаниши қайд этилди.

Шундай қилиб, тақдим этилган маълумотлар РА ва ЖСДК ҳамкор кечган ҳолатларда ҳар иккала касалликнинг давомийлиги, фаоллиги, тана вазни динамикасидаги ўзгаришлар жигар тўқимасининг фибротик ўзгаришлари билан белгиланадиган мураккаб ташхисли беморларнинг юқори фоизини кўрсатади. Бундан ташқари, жигар тўқимасининг янада кўпроқ зарарланиши нафақат РА нинг энг юқори даражадаги фаоллиги, касалликнинг оғирроқ артикуляр-висцерал шакли бўлган беморларда қайд этилди, балки, жигарнинг бирламчи патологик ўзгаришларига боғлиқлиги аниқланди. Ушбу тоифа беморларга эрта ва тўғри ташхис қўйишдаги мураккабликлар юқоридаги ҳолатлар билан боғлиқ.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи лаборатория таҳлилларини ўтказиш бўлиб, қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари ва липид спектрининг РА да жигар тўқимасида фибротик ўзгаришлар ривожланиши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишни ўз ичига олди.

Гуруҳлар кесимида олиб борилган таҳлил натижалари бўйича эса барча гуруҳдаги беморларда цитоллиз синдромини ифодаловчи АлАТ ва АсАТ миқдорини ошиши меъёр кўрсаткичларига нисбатан деярли 2 бараварида кузатилди: Умумий беморлар сонига нисбатан – 117 нафар (79,05%) беморда; ГГТП кўрсаткичининг ошиши: 31 нафар (20,94%) беморда; ИФ миқдорининг ошиши: 112 нафар (75,6%) беморда; тимол синамаси: асосий

гуруҳда – 73 нафар (49,3%) беморда; альбумин миқдорининг камайиши: 46 нафар (31,08%) беморда кузатилди. Бунда ИФ иккинчи ва учинчи кичик гуруҳларда биринчи гуруҳга нисбатан анча юқори бўлган ($P < 0,05$), гипоальбуминемия биринчи гуруҳ беморларида анча юқори даражада намоён бўлган ($p < 0,05$). Бошқа биокимёвий кўрсаткичлар бўйича гуруҳлар орасида солиштира таҳлиллар натижаларида статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади. Ўртача кўрсаткич ($M \pm m$) 3-жадвалда берилган.

3-жадвал

Беморларининг биокимёвий кўрсаткичларини қиёсий хусусиятлари

Асосий биокимёвий кўрсаткичлар	Тадқиқот гуруҳлари			Меъёр кўрсаткичлари
	1-гуруҳ РА ва СВГ (n=21)	2-гуруҳ РА ва ЖНАЁХ (n=46)	3-гуруҳ РА ва медикаментоз гепатит (n=81)	
Умумий билирубин (мкмоль/л)	22,10±6,30	24,90±5,75	25,90±5,75	20,5 мкмоль/л гача
АлАТ (Б/л)	49,08±17,82*	52,85±16,76*	55,85±11,42*	А. 34 Е/л гача Э.45 Е/л гача
АсАТ (Б/л)	41,20±19,84	43,45±20,35	44,45±16,15	А. 31 Е/л гача Э.37 Е/л гача
ГГТП (Б/л)	41,20±18,20	46,80±15,73**	44,46±16,40**	А.7-32 Е/л Э.11- 50 Е/л
ИФ (Б/л)	128,50±49,20**	144,96±55,85***	140,96±45,65***	А.42- 105 Е/л Э.53- 115 Е/л
Тимол синамаси (Б)	5,01±1,29	6,20±1,02**	6,84±0,76**	5 ЕД гача
Умумий холестерин (ммоль /л)	4,63±0,60	8,46±0,80**	5,34±0,47	5 ммоль/л гача
Креатинин (мкмоль /л)	92,72±10,01	89,87±10,65	91,85±12,73	А.80-133 Е/л Э.62- 115 Е/л
Мочевина (ммоль /л)	6,10±1,31	5,32±1,45	7,82±1,55	1,7-8,3 Моль/л
Альбумин (г/л)	31,38±3,88*	36,09±2,84*	37,11±3,46*	А.38-47 Е/л Э.39-47 Е/л

Изоҳ: * - маълумотларга нисбатан фарқлар статистик аҳамиятли $P < 0,05$ (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Беморларнинг барча гуруҳларида гуруҳида ЖСДК кечишининг, жумладан медикаментоз гепатитларнинг фаоллик даражаси ҳамда АлАТ, АсАТ ва тимол синамаси кўрсаткичлари ўртасида кучли бевосита корреляцион боғлиқлик аниқланган; ўртача корреляцион боғлиқлик СВГ ларнинг давомийлиги ва АлАТ, АсАТ, ГГТП ўртасида, гепатит активлиги даражаси ва умумий билирубин миқдори ўртасида аниқланган.

ГГТП ва тимол синамаси, шунингдек, ВАШ бўйича бўғимлардаги оғриқнинг яққол кўринганлиги ҳамда жигар фиброзининг АлАТ ва АсАТ миқдори билан биргаликда яққол кўринганлиги ўртасида; кучсиз корреляцион боғлиқлик ЖСДК давомийлиги ва умумий билирубин миқдори, тимол пробаси ўртасида, ЖСДК фаоллиги даражаси ва ИФ кўрсаткичи ўртасида, шунингдек, ВАШ бўйича бўғим оғригининг яққол кўринганлиги ва жигар фиброзининг (умумий билирубин, ГГТП, ИФ, тимол синамаси билан биргаликда ҳисоблаганда) даражаси ўртасида бўлган.

Ўртача тескари корреляцион боғлиқлик ЖСДК нинг давомийлиги ва альбумин миқдори ўртасида кузатилган; кучсиз тескари корреляцион қарамлик альбумин миқдори, ЖСДК фаоллик даражаси ва ВАШ бўйича бўғимлар оғригининг яққол кўринганлиги ўртасида кузатилган.

Шундай қилиб олинган натижаларга кўра жигар тўқимасининг шикастланиши давомийлиги, унинг фаоллиги, эластография маълумотлари бўйича жигар фибрози яққоллиги даражаси ва асосий биокимёвий кўрсаткичлар даражасининг ўзгаришлари ўртасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Бунда жигарнинг хасталиклари қанча узоқ давом этса, фиброз ривожланиш даражаси шунча яққол кўринган бўлади ва у қанча фаол бўлса, билирубин, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ИФ, тимол синамаси миқдори шунча юқори бўлади, ВАШ бўйича бўғимлардаги оғриқлар ҳамда албуминемия анча яққол кўринган бўлади. Албуминемия ўз навбатида тимол синамаси кўрсаткичлари билан корреляцияланади.

Шу билан бирга, тадқиқотимизнинг 2-гурухида 14 нафар (30,4 %) беморларнинг триглицеридлар даражасида 1- ва 3-гурухдаги беморларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли ўсиш кузатилди ($p < 0,001$). ЗЖПЛП ифодалари ўрганилганда ҳам шу сингари тенденция гувоҳ бўлдик, унинг даражаси текширилган беморларнинг 34 % ида референс қийматларга қараганда анча юқори бўлди ($p < 0,05$). Шу каби метаболик ўзгаришлар қолган гуруҳларда ҳам кузатилди, аммо статистик жиҳатдан муҳим фарқлар РА ва ЖНАЁХ мавжуд беморлар кўрсаткичларидан кам эди. Шундай қилиб, РА ва ЖСДК билан оғриган беморларнинг деярли учдан бир қисми ТГ ва ЗЖПЛП даражасининг ошиши кўринишида липид алмашинувининг бузилиш кўрсаткичларига эга бўлди ($p < 0,001$).

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, РА ва ЖСДК ҳамкор кечишида липидлар профилининг бузилиши ва жигарда цитоллиз даражаси ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик йўқ. Шуни таъкидлаш керакки, ферментлардаги ЗЮЛП даражаси трансминаза даражаси меъёрий кўрсаткичларни қайд этган беморларга қараганда паст эди ($p < 0,01$), бу ТВИ ортиши билан боғлиқ бўлди.

Метаболик кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлилида фибрознинг оғирлик даражасига кўра ЖСДК га боғлиқ холда холестериннинг ўзгариши бўлган беморларда холестериннинг сезиларли даражада паст концентрацияси қайд этилди ($p < 0,001$) (4-жадвал).

Беморларда фиброз босқичига кўра метаболик кўрсаткичларнинг қиймати

Кўрсаткичлар	ТВИ (кг/м ²)	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЗЮЛП, ммоль/л	ЗПЛП, ммоль/л	ЗЖПЛП, ммоль/л
F0 (3,5-6,0) (n=30)	23,56±1,8	4,21±0,11	1,28±0,14	1,31±0,06	2,73±0,10	0,54±0,17
F1 (6,5-8,5) (n=45)	21,7±1,4	4,52±0,04**	1,23±0,41	1,41±0,15	2,43±0,11**	0,61±0,12
F2 (9-20) (n=46)	29,8±2,41	4,35±0,36	0,91±0,13**	1,47±0,0,3	2,48±0,07*	0,42±0,07
F3 (20-24) (n=27)	26,2±1,35	3,41±0,14**	0,94±0,03*	1,17±0,19*	2,21±0,06***	0,35±0,24

Изоҳ: * - маълумотларга нисбатан фарқлар статистик аҳамиятли $P < 0,05$
(** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Шундай қилиб, РА да ЖСДК ҳамкор кечганда фибрознинг ривожланиши моддалар алмашинуви, жумладан липидлар метаболизми бузилишларининг кучайишига олиб келади. РА сурункали гепатитлар билан ҳамкор кечган беморлар гуруҳидаги ТВИ референс қийматлардан сезиларли даражада фарқ қилмади ($p > 0,05$). Аммо, 2-кичик гуруҳдаги беморларда ТВИ меъёр кўрсаткичларидан ортган пациентлар аниқланди. Кўпгина беморларда холестерин ($p < 0,001$) ва ЗЮЛП миқдори камайиши ($p < 0,01$) ҳамда триглицеридлар қийматларининг ортиши ($p < 0,05$) шаклида қон липид кўрсаткичлари бузилишлари мавжуд эди.

Ўзаро боғлиқликларни таҳлил қилиш моддалар алмашинувининг кўрсаткичларини биокимёвий кўрсаткичлар билан ва ультратовуш маълумотларига кўра жигар тўқимасининг зичлиги кўрсаткичлари билан кўплаб ишончли корреляцияларни аниқлади. Хусусан, ТВИ ёш, АЛТ, ИФ ва жигар зичлиги кўрсаткичлари билан корреляцияланди. Триглицеридлар ёш, холестерин, ЗПЛП ва аксинча - ЗЮЛП билан тўғридан-тўғри муносабатни кўрсатди, бу эса ўз навбатида цитолиз, холестаза белгилари билан тескари пропорционал боғлиқ эди.

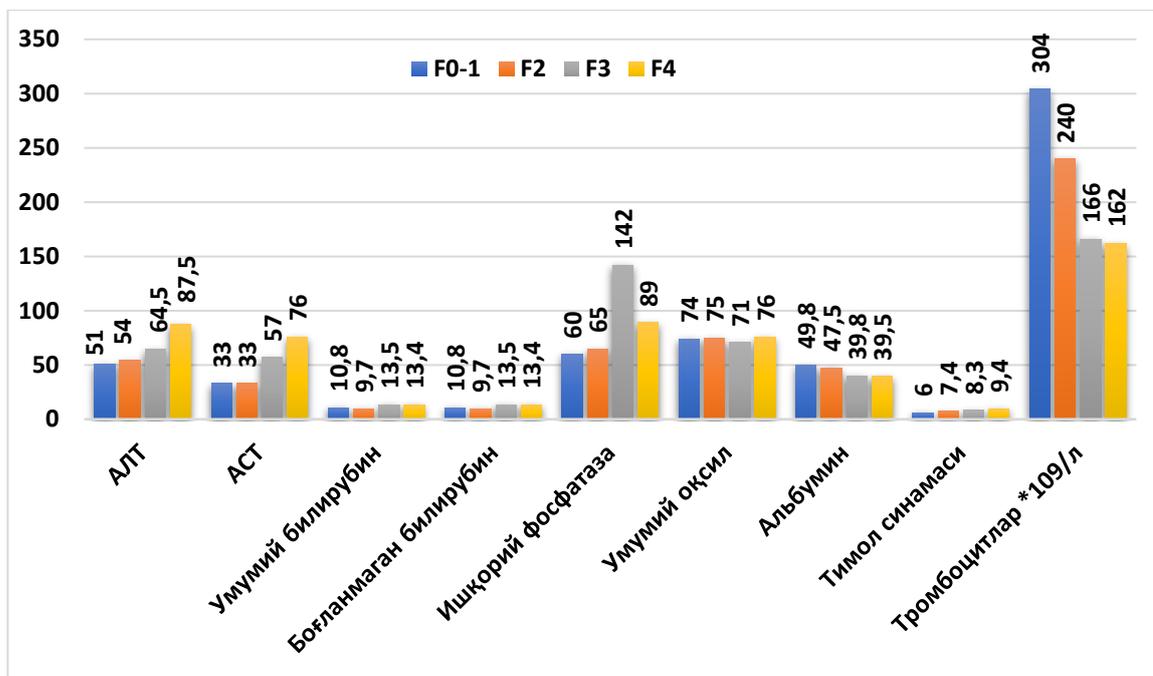
Шундай қилиб, РА ва ЖСДК билан оғриган беморларнинг метаболик ўзгаришларини таҳлилида деярли учдан бир қисмида асосан триглицеридлар қийматларининг кўтарилиши кўринишидаги патологик оғишлар кузатилди. Барча гуруҳлардаги беморларда метаболик бузилишлар ўзини гипохолестеринемия, гипертриглицеридемия ёки альбумин миқдорининг пасайиши шаклида намоён бўлади, бу жигарнинг синтетик функциясининг пасайиши билан боғлиқ.

Диссертациянинг «Ревматоид артритга чалинган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликларининг коморбидлик хусусиятлари ва унинг ривожланиш омиллари» деб аталувчи тўртинчи бобида РА да жигар сурункали диффуз касалликларининг, клиник кечиши ва

уларнинг асоратлари ривожланиш тезлигига таъсир этувчи сабаблар ўрганилган. Барча беморларда касалликнинг маълум бир давомийлиги ва жигар касалликларининг асорати сифатида фиброз тўқима шаклланиши олиниб, унинг ривожланиш босқичига мос равишда фибрознинг прогрессивланиш тезлиги (ФПТ) ҳисоблаб чиқилди. Мазкур кўрсаткич фиброз босқичининг (балларда) касалликнинг давомийлигига (йилларда) боғлиқлиги сифатида жигарнинг эластография натижалари асосида аниқланди. Бунда биз 21 нафар СВГ ва РА ҳамкор кечган беморларни 46 нафар РА ва ЖНАЁХ ташхиси ҳамда 81 та РА ва медикаментоз гепатит ташхисли беморларнинг маълумотларини солиштириш орқали натижаларни таҳлил қилдик. Унга кўра биринчи гуруҳ беморларда ФПТ йилига ўртача 0,24 ва 0,22 баллни ташкил этди ва бу 2- ҳамда 3-гуруҳдаги беморларнинг балл кўрсаткичларига қараганда статистик аҳамияти катта бўлмаган қийматларда фарқланди ва бу беморларни мос равишда мавжуд кичик гуруҳларда, РА да жигар касалликлари коморбидлиги ҳолатида фибрознинг кучайишини тезкор (10 йилгача) ва секин (10 йилдан кўп) суръатини ажратиш имконини берди.

Фиброз ривожланишининг юқори даражаси эркак жинси билан боғлиқ. Жигар фиброзининг ривожланиб бориши билан турли хил функционал жигар тестлари кўрсаткичлари ўзгаради, бу **фибрознинг тўғридан-тўғри ва билвосита маркерларини фибропанел таркибига киритилиши лозимлигини тушинтиради**. РА СВГ лар мавжуд пациентларда жараённинг сурункалашуви ва кучайиши ушбу беморларда **РА фаоллиги билан тўғридан-тўғри боғлиқдир**. Жигар фиброзининг ошиши РА юқори фаолликда кечган шахсларда жадалроқ суръатларда амалга ошиши қайд этилди. Демак, РА да СВГ нинг мавжудлиги жигар тўқималарида яллиғланиш жараённинг фаоллик даражасига ва гепатитнинг сурункали даражасига таъсир қилмайди. РА да вирусли бўлмаган генезли жигарнинг сурункали диффуз касалликлари мавжудлиги ҳам жигарда фибротик ўзгаришларни сезиларли даражада прогрессивлаштиради, яъни фиброз жараёнларининг жадаллашуви учун этиологик омил эмас, жараённинг давомийлиги ҳал қилувчи рол ўйнайди деган хулоса қилишимиз мумкин.

Бундан ташқари лаборатор-биокимёвий таҳлиллар асосида ФПТ ва жигар трансaminaзала - АсАТ, АлАТ қийматлари ўртасида боғлиқлик аниқланди. Шунингдек, жигарнинг оқсиллар алмашинувидаги функциясини баҳолашда ФПТ ва қон зардобидида аниқланган оқсиллар дисбаланси ўртасида боғлиқлик мавжудлиги кузатилди, бу айниқса глобулинлар концентрациясининг ошиши ҳамда албумин миқдорининг камайиши билан намоён бўлди. Бундан ташқари, “тезкор” тарзда ФПТ аниқланган беморлар қон зардобидида глобулиннинг ўртача қиймати $35,2 \pm 0,7$ ва фиброз “секин” прогрессивланаётган гуруҳдаги беморларнинг кўрсаткичлари ($32,6 \pm 1,1$) ўртасида статистик ишончли бўлмаган фарқланиш ҳам аниқланди. Бундан ташқари, фиброз авж олишининг ривожланиб бориши билан қондаги тромбоцитлар сонининг сезиларли даражада камайиши ва АЛТ ва АСТ фаоллигининг ошиши кузатилди (3-расм).



Изоҳ: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза; УБ – умумий билирубин миқдори; ББ – боғланган билирубин; ИФ – ишқорий фосфатаза; УО – умумий оқсил миқдори; Аль – альбумин миқдори; ТС – тимол синамаси; Тром – тромбоцитлар.

Статистик ишонччилик даражаси: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; **** – $p < 0.0001$

3-расм. Фиброз прогрессивланиш тезлигига кўра лаборатор-биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили

Тадқиқот давомида аниқланган намуналар шуни кўрсатдики, СВГ ва РА ҳамкор кечган ҳолларда жигарнинг синтетик функцияси пасаяди, цитоллиз кучаяди, гепатобилиар тизимнинг бошқа аъзолари ҳам патологик жараёнда кўшилиб кетади, шунингдек бузилишларни билвосита тавсифловчи кўрсаткичлар - углевод ва липидлар алмашинувининг ўзгаришлари кузатилади.

РА ва СВГ лар билан коморбид ҳолатларда жигар фиброзининг ривожланиши алоҳида эътиборга муҳтождир. Кон биокимёвий таҳлиллар ва фиброскан натижалари фиброзни аниқлашда муҳим ўлчовлар ҳисобланади. АЛТ, АСТ, ГГТ, албумин, билирубин ва протромбин вақти каби кўрсаткичлар жигарнинг шикастланиш даражасини кўрсатди. Ушбу тоифа беморларда ултратовуш эластометрия натижалари эса жигар фиброзининг даражасини аниқлашда ва унинг ривожланишини кузатишда муҳим роль ўйнади.

Диссертациянинг «Ревматоид артритга чалинган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликларининг прогрессивланишининг эпигенетик таҳлил натижалари» деб номланувчи бешинчи бобида микроРНК-122 ҳамда 221 нинг экспрессияси миқдорини ўзгариши ўрганилган. ТТА кўп тармоқли клиникаси артрология ва ревматология, кардиоревматология, гепатобилиар касалликлар ва умумий терапия бўлимларида ҳамда Республика ЭМЮКИТИ гепатология бўлимида даволанаётган беморлар орасидан стационар даволанишга ётқизилган беморларда МикроРНК-122 ва 221 нинг патогенетик аҳамиятини ўрганиш учун 148 нафари олинди: улардан 21 нафари (14,18%) сурункали вирусли гепатит ташхиси билан 1-кичик гуруҳларга ва 46 нафари

(31,08%) РА ва ЖНАЁХ ташхиси билан 2-кичик гуруҳни ҳамда 81 нафари (54,7%) РА да жигарнинг иккиламчи шикастланиши билан қайд этилган беморлар бўлиб 3-кичик гуруҳни ташкил этди.

Генетик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг “GenoTechnologiya” маъсулияти чекланган жамияти лабораторияси негизида (тиббиёт фанлари номзоди Ж.Д.Хўжахмедов ҳамда биология фанлари номзоди С.Кургановлар раҳбарлиги остида) олиб борилди.

МикроРНК-122 ва - 221 ифода даражаси РА да жигардаги диффуз касалликлари бўлган беморлардан олинган қон намуналарида аниқланди. Тадқиқотнинг биринчи босқичи таҳлил қилинган микроРНК лар натижаларнинг ички тузилиш таркибини ва уларни ифодалашда клиник ҳамда патологик кўрсаткичлар (жинси, ёши, ташхиси, бўғимлардаги деструкция даражаси, жигардаги диффуз ўзгаришлар ва СВГ инфекциялари) нинг кўшган ҳиссасини баҳолаш учун кенг кўламли маълумотлар таҳлили ўтказилди.

МикроРНК-122 даражаси ($2 \text{ Ct} * 100$) формуласи билан ҳисобланиб, эндоген назорат сифатида кодланмайдиган кичик ядроли РНК U6 (snRNA) гача нормаллаштирилди ва анъанавий бирликларда тақдим этилди. МикроРНК-221 ифода даражалари pmi-miR-295 ифода даражасига нисбатан $2 \Delta\text{Ct}$ -СТ тенгламаси ёрдамида нормаллаштирилди, бу ерда $\Delta\text{Ct} = (\text{Ct микроРНК-221} - \text{Ct pmi-miR-295})$; Шундай қилиб, ΔCt қиймати микроРНК-221 қон зардобдаги ифода даражаси билан салбий боғлиқ эди. ΔCt ўртача қиймати назорат гуруҳида $7,30 \pm 0,74$ га тенг бўлди. Тартибга солиниши бузилган микроРНК-122 ва - 221 ларнинг ифода даражаларининг чегаралари минимал, ўртача юқори ва юқори даражада экспрессияланиши кўринишида фарқлаб олинди.

Тадқиқот жараёнида МикроРНК-122 ва - 221 экспрессияси даражасининг жинс ва ёшга боғлиқлиги таҳлил қилинди ва бунда ишончли боғлиқлик аниқланмади. МикроРНК-122 экспрессияси даражасининг асосий ҳамда жигар патологик жараёнининг давомийлигига боғлиқлиги қайд этилди. 1-гуруҳдаги беморларда касалликнинг давомийлиги аёлларда ўртача $6,7 \pm 3,2$ йил, эркекларда $5,7 \pm 3,3$ йилни ташкил этди. 2-гуруҳдаги беморларда касалликнинг давомийлиги аниқ фарқ қилди ва эркеклар учун ўртача $6,5 \pm 1,6$ йил ва аёллар учун $3,7 \pm 2,4$ йилни ташкил этди. Бу кўрсаткич 3-гуруҳ беморларда кам фарқлар билан намоён бўлди: аёлларда ўртача $4,7 \pm 3,2$ йил, эркекларда $3,7 \pm 3,3$ йилни ташкил этди. Юқорида қайд этилганидек микроРНК-122 ифода даражасининг 4 та диапозони - паст ($0,001 - 0,14$), ўртача ($0,15 - 1,05$), юқори ($1,05 - 12,88$) ва энг юқори ($>12,89$) даражалари мавжуд бўлиб, ушбу беморларда микроРНК-122 ифода даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, зардобдаги miR-122 даражаси паст бўлган беморларда касалликнинг энг узоқ даври бўлган. Худди шундай микроРНК-221 ифода даражаларида ҳам минимал, ўрта ва юқори даражаларга табақалантирилиб ҳисобланди. Бироқ, микроРНК-221 кўрсаткичлари таҳлили эса 1 ва 3 кичик гуруҳларда микроРНК-122 ифода даражасига тескари пропорционалигини қайд этдик, яъни микроРНК-221 экспрессия даражаси юқори бўлган 1-кичик гуруҳдаги беморларда касаллик давомилиги энг узоқ давом этган ва аксинча

микроРНК-221 ифодаси паст диапазони қайд этилган беморларда касаллик давомчилиги энг қисқа муддат эканлиги аниқланди.

МикроРНК-122 ва - 221 ларнинг паст ифода даражаси қийматлари оралиғида аниқланиши оралиғида тескари кўрсаткичларда намоён бўлди: беморларнинг 1,2 ва 3-кичик гуруҳларида микроРНК-122 намоён бўлиш тарқалганлигига ўта юқори ифода даражаси қийматлари оралиғидаа 4,76%, 15,21% ва 23,3% кўрсаткичлар билан қиёсий таҳлил қилинганда 52,3%, 26,08% ва 13,5%ни ташкил этди ва бу диапазонда асоратларни аниқлашнинг ҳисобланган эҳтимоли ҳамда хавфи 4,7 (95%, CI 0,61 - 60,13) ва 4,7 (1,64-160,1) мос равишда, юқори кўрсаткичларда OR=6,2 ва RR=4,7, фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ($\chi^2=8,0$, $P<0,005$). **Бу ифода даражаси қийматлари оралиғида жигар фибрози ривожланиш хавфи ортди ва бу аниқ ифодаланди;** 1,05-12,88 оралиғидаги беморларнинг 1, 2- ва 3-кичик гуруҳларидаги беморларнинг тарқалишидаги фарқ мос равишда 14,2%, 26,8% ва 30,8% ни ташкил этди, бу оралиқдаги асоратларни аниқлашнинг ҳисобланган эҳтимоли 7,9 (95% CI 1,13- 55,58) ва 15,7 (95% CI 1,58- 154,1), аммо юқори кўрсаткичларга қарамасдан OR=15,7 ва RR=7,9 бўлса, фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ($\chi^2=5,9$, $P<0,01$ учинчи диапазонда RR деярли 8 марта, аниқланиш хавфи, яъни OR 15,7 марта ортади). Бу ҳолда, ультратовуш текширувига кўра, микроРНК-122 ифода даражаси ва фибрознинг 4-босқичи ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди, 4-босқич фибрознинг ифода даражаси ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди.

Бундан ташқари микроРНК-122 ва-221 ифодасининг касалликларнинг давомийлиги билан ўзаро алоқадорлиги таҳлили ўтказилди. Корреляция коэффиценти микроРНК-122 ва 221 ифодаси даражаси ва патологик жараённинг давомийлиги ($r=-0,36$) ўртасида ҳисобланганда 1-гуруҳдаги беморларда касалликнинг давомийлиги аёлларда ўртача $6,7\pm 3,4$ йил, эркекларда $5,7\pm 3,3$ йилни ташкил этди. 2-гуруҳдаги беморларда касалликнинг давомийлиги аниқ фарқ қилди ва эркеклар учун ўртача $6,5\pm 1,6$ йил ва аёллар учун $3,7\pm 2,4$ йилни ташкил этди. Бу кўрсаткич 3-гуруҳ беморларда кам фарқлар билан намоён бўлди: аёлларда ўртача $4,7\pm 3,2$ йил, эркекларда $3,7\pm 3,3$ йилни ташкил этди. Юқорида қайд этилганидек микроРНК нинг ифодасини 4 даражадаги қийматлари оралиғида - паст, ўртача, юқори 1 ва ўта юқори экспрессияда табақаланганда, ушбу беморларда микроРНК-122 ифода даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, зардобдаги микроРНК-122 даражаси паст бўлган беморларда касалликнинг энг узоқ даври бўлган. Бироқ, микроРНК-221 кўрсаткичлари таҳлили эса 1 ва 3 кичик гуруҳларда микроРНК-122 ифода даражасига тескари боғлиқликни кўрсатди, яъни микроРНК-221 экспрессия даражаси юқори бўлган 1-кичик гуруҳдаги беморларда касаллик давомчилиги энг узоқ давом этган ва аксинча микроРНК-221 ифодаси паст диапазони қайд этилган беморларда касаллик давомчилиги энг қисқа муддат эканлиги аниқланди.

Қон зардобдаги микроРНК экспрессия даражаси ва АЛТ, вирус юкламаси, HbsAg титри даражаси ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилганимизда, натижалар шуни кўрсатдики, АЛТ даражаси қон зардобдаги

микроРНК маркерларининг юқори регуляцияси билан боғлиқ ягона омил эмас. Биз бошқа омиллар (гепатит В вируси ДНК си, гепатит С вируси РНК си, HbsAg титри, билирубин, **ишқори фосфатаза ва гамма-глутамилтранспептидаза**) нинг ушбу конда айланиб юрувчи кодланмайдиган микромолекулалар билан боғлиқлигини таҳлил қилдик. Ҳақиқатан ҳам, биз СВГ билан касалланган беморларда корреляция коэффициенти ва статистик аҳамияти нуқтаи назаридан гепатит В вируси ДНК даражаси ва HbsAg титри аслида ушбу маркерлар билан кўпроқ боғлиқлигини аниқладик (гепатит В вируси ДНК си учун $r = 0,386-0,575$, $p = 5,98 \text{ E-}15-2,57 \text{ E-}8$, HbsAg титри учун эса $r = 0,458-0,645$, $p = 1,09 \text{ E-}14-8,96 \text{ E-}9$, 4-жадвалга қаранг), қон зардобидаги АЛТ даражасига қараганда ($r = 0,204-0,355$, $p = 3,18\text{E-}7-0,006$). Ҳақиқатан ҳам, ВГВ гуруҳини АЛТ даражаси ($>40 \text{ У/Л}$ нисбатан $\leq 40 \text{ Б/Л}$) га қараб тақсимлагандан сўнг ҳеч бир маркерда сезиларли фарқ аниқланмаган, **бу эса АЛТ эмас, балки ВГВ вирус юкламаси уларнинг тартибга солинишида асосий белгилловчи омил эканлигини кўрсатади.** HCV билан оғриган беморлар учун фақат албумин ($p = 0,426$, $p = 0,003$) ва ГТБ ($p = 0,408$, $p = 0,005$) биров сезиларли боғлиқликни кўрсатди (4-жадвал).

Шундай қилиб, корреляция таҳлиллари албумин ва микроРНК-122 каби айланма микроРНК маркерлари АЛТ билан солиштириганда HbsAg титри/гепатит В вируси ДНК си, гепатит С вируси РНК си билан кўпроқ боғланганлигини аниқ кўрсатди.

4-жадвал

Қон зардобидан миРНКнинг АЛТ, гепатит В вируси ДНК си, гепатит С вируси РНК си ва HbsAg титри билан ўзаро боғлиқлиги таҳлили

Плазма биомаркерлари	АЛТ	r^a	HBV ДНК ^b	r^c	HBsAg титри ^d	r^e	HCV РНК ^f	r^g
	Корреляцион коэффицент		Корреляцион коэффицент		Корреляцион коэффицент		Корреляцион коэффицент	
Албумин	0,369	3,87E-07	0,575	1,89E-11	0,645	4,35E-12	0,426	0,003
Гаптоглобулин	0,311	2,32E-05	0,504	1,19E-09	0,52	3,12E-10	0,408	0,005
микроРНК-122	0,204	0,006	0,436	2,37E-07	0,452	8,76E-08	-0,02	0,896
микроРНК-221	0,236	0,054	0,528	1,97E-07	0,514	8,42E-08	-0,04	0,906

Изоҳ: бу ерда - a - ҳар бир плазма биомаркер ва АЛТ ўртасидаги корреляциянинг П қиймати; b - фақат СВГ гуруҳидаги субъектлар киритилган; c - ҳар бир қон зардобидан биомаркери ва HBV ДНК си ўртасидаги корреляциянинг r қиймати; d - фақат СВГ гуруҳидаги субъектлар киритилган; e - ҳар бир қон зардобидан биомаркери ва HbsAg титри ўртасидаги корреляциянинг r қиймати; f - Фақат HCV гуруҳидаги субъектлар киритилган; g - ҳар бир қон зардобидан биомаркери ва л HCV РНК си ўртасидаги корреляциянинг r қиймати

МикроРНК-122 нинг энг паст даражалари оғир жигар фиброзиси бўлган беморларда топилган бўлса, **профибротик микроРНК - 221** ифода даражалари эса фиброз прогрессивланиши билан тўғри пропорционал эканлиги аниқланди ва бу адабиётда қайд этилган маълумотларни тасдиқлайди, шунинг учун ушбу микроРНК ларнинг ифода даражаси жигарнинг функционал имкониятларини кўрсатиши мумкин. Шундай

қилиб, микроРНК-122 ва -221 экспрессия даражаси РА вирусли гепатитлар билан ҳамкор кечган беморларда асоратлар хавфини баҳолашда - фиброз ривожланишини аниқлашда зарурий прогностик параметрдир.

Диссертациянинг олтинчи боби **«Ревматоид артритга чалинган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликларининг башоратлаш ва эрта ташхислаш алгоритми»** деб номланган бўлиб, РА билан касалланган беморларда коморбид жигар патологияларинг ривожланиши, клиник кечиши ва асоратлари (хусусан, фиброз шаклланишини) эрта ташхислаш ва башоратлашда ҳамда хавф гуруҳларини стратификациялашда эпигенетик таҳлил усулларини рационал татбиқ этиш алгоритми тузилган ва атрофлича тушинтирилган. РА ЖСДК ҳамкор кечган холатлар учун ишлаб чиқилган алгоритм асосида жигарда кечаётган яллиғланиш, стеатоз ва фиброз босқичлари баҳоланди ҳамда тиббиётнинг бирламчи бўғинлари учун эрта профилактикаси таъминланди.

ХУЛОСАЛАР

«Ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари кечишининг молекуляр-генетик ва клиник-иммунологик хусусиятлари» мавзусида докторлик диссертацияси устида олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Олиб борилган тадқиқотга кўра, ревматоид артрит билан оғриган беморларда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари энг кенг тарқалган коморбид патологиялардан бўлиб, умумий беморлар гуруҳида 55,1% холатларда учради. Беморларнинг ушбу кўламида вирус этиологияли жигар шикастланиши (11,8%), жигарнинг ноалкагол ёғ хасталиги (19,9%), медикаментоз гепатитлар (23,4%) клиник жиҳатдан устунлик қилди.

2. Ревматоид артритда коморбид патология сифатида аниқланган жигар касалликлари кечиши асосий касалликнинг давомийлиги ва фаоллиги билан узвий боғлиқлиги аниқланди. Жигар фиброзининг авжланиши ревматоид артрит юқори фаолликда кечган шахсларда жадалроқ суръатларда амалга ошиши қайд этилди. Ревматоид артритда сурункали вирусли гепатитларнинг мавжудлиги жигар тўқималарида яллиғланиш жараёнининг фаоллик даражасига ва гепатитнинг сурункали тус олиш даражасига таъсир қилмайди. Ревматоид артритда вирусли бўлмаган генезли жигарнинг сурункали диффуз касалликлари мавжудлиги ҳам жигарда фибротик ўзгаришларни сезиларли даражада прогрессивлаштирди, яъни фиброз жараёнларининг жадаллашуви учун этиологик омил эмас, жараённинг давомийлиги ҳал қилувчи омиллиги аниқланди.

3. РА ва сурункали вирусли гепатит мавжуд беморларда олиб борилган корреляцион таҳлил натижасида клиник - метаболик кўрсаткичларнинг биокимёвий кўрсаткичлар ва УТЭ маълумотлари бўйича жигар зичлиги билан ишончли боғлиқлиги аниқланди. Хусусан, АЛТ, ИФ ва жигар зичлиги ўртасида бевосита боғлиқлик, цитоллиз ва холестазнинг маркерлари билан, яъни ЗЮЛП орасида эса тескари боғлиқлик аниқланди.

4. РА ва жигарнинг сурункали диффуз касалликлари билан оғриган беморларда гепатоспецифик микроРНК-122 ва профибротик микроРНК - 221 экспрессия даражасини баҳолаш жигар фиброзини башоратлаш ва кейинги босқичлари стратификацияси учун ҳамда ревматоид артритнинг клиник авжланишини эрта ташхислаш жараёнида фойдаланиш имконини бериши аниқланди.

5. РА ва жигарнинг сурункали диффуз касалликларида беморларнинг стандарт текширув усули сифатида эпигенетик, жумладан микроРНК-122 ва - 221 экспрессия даражасини аниқлашни жорий этилиши ва диапазонларни аниқлаш уларда ревматоид артритнинг ва жигарга боғлиқ асоратларнинг ривожланиш ҳавфини камайтиради, бу эса эрта ногиронлик, ўлим кўрсаткичларининг камайишига олиб келади.

6. Клиник, лаборатор ва инструментал маълумотларни баҳолаш асосида ишлаб чиқилган РА ва ЖСДК билан оғриган беморларда асосий касалликнинг авжланиши ҳамда жигар зарарланишининг шаклланиши ва ривожланиши учун хавф гуруҳларини аниқлаш алгоритми касалликни ташхислашни яхшилаш имконини беради ва охир-оқибат оптималлаштиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ШУКУРОВА ФАЗИЛАТ НАРМАМАТОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.3.DSc/Tib893.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Каримов Маъриф Шакирович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ахмедов Халмурад Садуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ходжиметов Абдугафур Ахатович
доктор биологических наук, профессор

Юлдашева Гулчехра Рустамовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в « ____ » часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2.Тел./Факс: (+99878) 150-78-25); e-mail: tta2005@mail.ru.

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 г.

(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 г.)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ревматоидный артрит (РА), одно из наиболее распространенных системных аутоиммунных заболеваний среди населения мира, остается в постоянном центре внимания медицинской науки и практики здравоохранения. Это заболевание наносит значительный экономический ущерб всем странам. В последние годы внедрены новые подходы к ранней диагностике РА и совершенствуется базисная терапия, что позволило значительно улучшить ранний прогноз этой патологии. Некоторые исследования подтверждают, что сопутствующие заболевания непосредственно ухудшают прогноз заболевания и сокращают продолжительность жизни пациентов с РА. Одной из таких проблем являются развитие хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), в частности, хронических вирусных (ХВГ) и хронических аутоиммунных гепатитов (ХАИГ), жировой болезни печени и токсических гепатитов у пациентов с РА, несмотря на современные достижения ревматологии в профилактике и лечении осложнений РА, прогрессирование которых проявляется неуклонным ростом клинико-функциональных показателей поражения печени. Это, в свою очередь, свидетельствует о негативном влиянии диффузных заболеваний печени, имеющих прогностическое значение при РА, на качество жизни больных, а также о том, что комплексный анализ патогенетических и клинических особенностей этой сопутствующей патологии и ранняя ее диагностика являются не только медицинской, но и социально-экономически актуальной проблемой.

В настоящее время во всем мире проводится ряд научных исследований, направленные на оценку прогностической значимости клинико-патогенетических и генетических аспектов хронических диффузных заболеваний печени у пациентов с РА. В связи с этим особую актуальность приобретает обоснование влияния метаболических и генетических факторов на развитие ХВГ у больных РА, а также определение уровней экспрессии микроРНК-122 и -221 в группе пациентов с диагностированным ХДЗП с помощью молекулярно-генетического исследования и использование уровня их экспрессии в качестве прогностического маркера в диагностическом процессе, направленном на классификацию и прогнозирование групп риска, как маркера риска развития осложнений хронических вирусных гепатитов.

В нашей республике успешно реализуется ряд работ, направленных на развитие медицинской отрасли, приведение ее в соответствие с мировыми стандартами, снижение и профилактику распространения хронических заболеваний различной степени тяжести среди населения. В этой связи «...организовать медицинские кластеры в районах республики в целях приближения оказываемых медицинских услуг к населению и повышения его комфортности. Формирование современной системы менеджмента, предусматривающей внедрение наиболее образцовых практик управления и контроля качества медицинских услуг на основе мировых стандартов...»¹ в

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

числе поставленных задач. Решение этих задач позволит снизить показатели инвалидности и смертности от осложнений заболеваний за счет повышения уровня современной медицинской помощи в диагностике различных степеней ревматологических заболеваний среди населения, их клинико-патогенетических и генетических аспектов, а также улучшения использования современных технологий в оказании качественных медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование в определенной мере служит реализации реформ в обеспечении общественного здравоохранения, установленных Указом Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указом «Узбекистан - 2030», утвержденным от 11 сентября 2023 года № ПФ-158, Постановлением Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года № ПФ-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», Постановлением Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», и другими нормативно-правовыми актами, связанными с этой деятельностью.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации². Многочисленные научные исследования, направленные на оценку клинических, биохимических и иммуногенетических характеристик коморбидных состояний при РА, проводятся в ведущих научных центрах и университетах мира, в том числе: Американский колледж ревматологии (США), Американская ассоциация по изучению печени (AASLD) (США), Оксфордский университет (США), Калифорнийский университет (США), Медицинский колледж Вейля Корнелла Корнельского университета (США), Институт онкологии Питтсбургского университета (США), Департамент наук о общественном здравоохранении (США); Гарвардская медицинская школа (США), Мельбурнский университет (Австралия), Университет Паулиста (Бразилия), Барселонский университет (Испания), Имперский колледж Лондона (Великобритания), Эдинбургский университет (Великобритания), Университетская больница Нанси (Франция), Цюрихский университет (Швейцария), Копенгагенский университет (Дания), Сеульский национальный университет (Корея), Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Российская Федерация), Казанский государственный медицинский университет (Российская Федерация), Харьковский национальный медицинский университет (Украина), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

² Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz>

Проявление патологии печени при РА может быть обусловлено различными патогенетическими механизмами – иммунными, эндотелиальной дисфункцией, цитокиновым, гормональным дисбалансом, нарушением свертывания крови и агрегации тромбоцитов, а также развитием дегенерации костного и соединительнотканного матрикса, что негативно влияет на различные органы и системы. Несмотря на ряд исследований в этом направлении, связь между особенностями первичного проявления ХДЗП при РА и ее связью с возрастом, активностью заболевания, другими клиническими параметрами и некоторыми молекулярно-генетическими маркерами до сих пор недостаточно изучена. В настоящее время микроРНК признаны во всем мире важными прогностическими маркерами поражения печени при РА, и исследования их влияния на поражение печени при РА все еще продолжаются. В настоящее время имеется ряд данных, подтверждающих важную роль печени в модуляции иммунного ответа при аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях [Selmi C, Mackay I.R., Gershwin M.E. (2017) Иммунологическая среда печени. Семин Печень Дис 27:129–139]. Однако патогенез поражения печени при РА до сих пор до конца не изучен. Гистопатологический анализ поврежденной печени часто выявляет общие, т.е. неспецифические, изменения, такие как гиперплазия клеток Купфера, повышение уровня липофуцина в центральных долях и инфильтрация воспалительных клеток в портальных трактах [Chentoufi A.A., Serov Y.A., Alazmi M., Baba K. (2014) Иммунные компоненты повреждения печени, связанные с заболеваниями соединительной ткани. J. Clin.Transl.Hepatol 2(1):37–44]. Кроме того, необходимы перспективные исследования, чтобы выяснить, вызвано ли ограниченное повышение уровня щелочной фосфатазы поражением печени или суставов.

На международном уровне проводится ряд исследований, направленных на совершенствование оценки прогностической значимости клинико-патогенетических и генетических аспектов заболеваний печени у больных РА, в том числе по следующим приоритетным направлениям: прогнозирование уровня экспрессии микроРНК-221, обладающей профибротическим эффектом, как маркера поражения печени и суставно-висцеральных поражений у больных РА, а также прогнозирование уровня экспрессии микроРНК-122 у больных хроническим вирусным гепатитом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) при РА как маркера развития ревматологических и гепатологических проявлений с помощью молекулярно-генетического тестирования, улучшение классификации групп риска, прогнозирования и комплексной диагностики.

Степень изученности проблемы. Многочисленные исследования, проведенные в ряде стран мира, были направлены на изучение течения поражения печени при РА, скорости его прогрессирования, а также на поиск новых маркеров для прогнозирования факторов риска развития ГЦК в результате токсичности лечения вирусных или аутоиммунных заболеваний печени, НАСГ и ревматологических заболеваний. Кроме того, важно изучить влияние иммунодепрессантов на основные вирусные инфекции, особенно

вирусный гепатит, и на ткань печени. По данным Chrong-Reen Wang, Hung-Wen Tsai и др. (World Journal of W J G Gastroenterology, 21 июня; 28(23): 2527-254), тяжесть поражения печени при РА можно оценить с помощью холестатических печеночных ферментов, неинвазивных измерений жесткости печени и генетических исследований. Для этой цели широко используются методы вибрационной переходной и сдвиговой волновой эластографии или магнитно-резонансной эластографии.

Также большие перспективы открываются в этой области в области эпигенетики. Среди обобщающих работ важное место занимает изучение однонуклеотидных полиморфизмов, свободно циркулирующей ДНК, эндосомальных РНК и их значения в патогенезе различных заболеваний (Волошина Н.Б., 2018; Балмасова И.П., 2019). Открытие микроРНК-122 (microRNA-122) в 2002 г. стало знаковым событием в области гепатологии с точки зрения функциональных свойств ее кластера (А.В. Баранов, 2009).

В большинстве исследований представлены результаты изучения microRNA-122 в отдельных группах пациентов с различными патологиями печени, такими как хронический гепатит В и С, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и неалкогольная жировая болезнь печени. К сожалению, эти данные трудно сравнивать, поскольку в них используются разные референтные РНК. При этом важно сравнить уровни microRNA 122 при РА и ХДЗП.

В настоящее время сложно определить, является ли поражение печени при РА печеночным проявлением, первичным заболеванием печени или лекарственно-токсическим поражением печени, развивающимся на фоне лечения РА, а проблема своевременной диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы, ранней диагностики фиброза и стабилизации его течения остается крайне актуальной. Востребованность его изучения актуальна, поскольку ХДЗП может оказывать существенное влияние на течение и развитие осложнений ревматоидного артрита. Поэтому выявление циркулирующих маркеров микроРНК в этой области позволит повысить точность клинично-патогенетической и диагностической оценки поражения печени и суставов при данной коморбидной патологии и может быть использовано на последующих этапах стратификации групп риска. Одной из важных задач системы здравоохранения нашей страны является разработка и внедрение новых инновационных методов прогнозирования развития последствий РА и ХДЗП. Они помогут диагностировать риск развития осложнений заболевания, продлить период компенсации, предотвратить преждевременную инвалидность и снизить показатели смертность.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках №011800229 «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2021-2024 гг).

Цель исследования: Прогнозирование развития хронических диффузных заболеваний печени у пациентов с ревматоидным артритом, оценка тяжести их течения на основе клинических, лабораторных, инструментальных и эпигенетических исследований, а также совершенствование методологических подходов к их диагностике.

Задачи исследования:

проведение анализ клинико-патогенетических проявление хронических диффузных заболеваний печени и их частоты как основной сопутствующей патологии у пациентов с ревматоидным артритом;

изучение особенности развития и течения хронических диффузных заболеваний печени как сопутствующей патологии при ревматоидном артрите в зависимости от длительности и активности основного заболевания;

проведение комплексный анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, имеющих значение в оценке клинического течения хронических диффузных заболеваний печени при ревматоидном артрите;

определить уровень экспрессии микроРНК-122 и -221 как неинвазивного диагностического и прогностического метода изучения взаимосвязи общеклинических показателей с развитием фибротических процессов в печени при ревматоидном артрите;

разработать критерии прогнозирования риска развития ревматоидного артрита и хронических диффузных заболеваний печени на основе уровней экспрессии микроРНК-122 и -221 у больных ревматоидным артритом, а также определить их вклад в формирование и прогрессирование фибротических изменений печени;

разработать рациональный клинический алгоритм диагностики и прогнозирования хронических диффузных заболеваний печени у пациентов с ревматоидным артритом на основе изучаемых методов и подходов.

Объектом исследования были пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени и ревматоидным артритом, проходившие лечение в стационарных условиях на базе многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в отделениях ревматологии, артрологии и кардиоревматологии, общей терапии и гепатологии, а также в отделении гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в течение 2021-2024 годов.

Предметом исследования являлись данные крови, сыворотка крови, анализа полученных результатов клинический, молекулярно-генетический и инструментальные комплексы (ультразвуковая эластография (УЭ), уровни экспрессии микроРНК-122 и -221 в плазме крови, а также анализы полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В) обследования больных.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические (общий анализ крови), биохимические (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий белок, билирубин и его фракции, уровень глюкозы, общий холестерин,

триглицериды, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), инструментальное ультразвуковое исследование (УЗИ), ультразвуковое исследование, молекулярно-генетические методы (уровень экспрессии микроРНК-122 и -221) а также статистической обработки данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

при ревматоидном артрите имеются несколько важных особенностей поражения печени, особенно у пациентов с невыявленным первичным повреждением печени, у которых установлена прямая связь между длительностью основного заболевания и риском медикаментозного повреждения печени. Доказано, что развитие хронических диффузных заболеваний печени и риск формирования фиброза в печеночной ткани связаны с показателями активности ревматоидного артрита;

установлено, что степень выраженности синдрома суставов при ревматоидном артрите, а также дисфункция печени связаны с уровнем активности воспалительных цитокинов, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) и биохимическими анализами;

возможность стратификации категории больных, склонных к развитию осложнений заболевания, с помощью внедрения молекулярно-генетических методов в стандарт обследования больных с риском развития поражения печени и формирования фиброзной ткани при ревматоидном артрите;

определена взаимосвязь клинических, биохимических и эластографических результатов со стадиями развития, прогрессирования и фиброза ревматоидного артрита и хронических диффузных заболеваний печени, а также диапазон уровней экспрессии микроРНК-122 и -221 как молекулярно-генетических показателей;

определение уровня экспрессии микроРНК-122 и 221 у больных хроническими диффузными заболеваниями печени при ревматоидном артрите основано на критериях ранней диагностики и прогнозирования заболевания.

Практический результат исследования заключается в следующем:

применение молекулярно-генетических, клинико-биохимических и инструментальных методов оценки функции печени у пациентов с ревматоидным артритом позволяет оценить течение сопутствующей патологии;

определены четыре диапазона экспрессии микроРНК-122 и 221, играющие ключевую роль в повреждении печени и развитии фиброзной ткани у пациентов с РА и заболеваниями печени;

применение уровня экспрессии микроРНК-122 и 221 повышает эффективность прогнозирования развития осложнений хронических диффузных заболеваний печени у больных ревматоидным артритом;

внедрение молекулярно-генетических методов в стандарт диагностики пациентов с РА и ХДЗП, имеющих риск развития осложнений, позволяет не только прогнозировать и раннее диагностировать осложнения заболевания, но и повысить эффективность терапии, снизив тяжесть его течения.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением теоретически обоснованных методов; методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством клинического материала, использованием в исследовании современных взаимодополняющих общих, специальных и статистических методов; а также сравнением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования подтверждается в определении уровня экспрессии микроРНК-122 и -221 в качестве прогностического маркера развития, клинического течения и осложнений хронических диффузных заболеваний печени у пациентов с ревматоидным артритом. Включение эпигенетических методов в стандарт обследования при наличии риска развития осложнений способствует снижению этого риска, что, в свою очередь, уменьшает уровень ранней инвалидизации и смертности.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что внедрение в медицинскую практику разработанных практических рекомендаций позволяет замедлить прогрессирование заболевания и снизить риск осложнений. Данные результаты также способствуют предотвращению возможных случаев смертности и ранней инвалидности, а также продлению периода до развития фиброза печени и цирроза у пациентов с ревматоидным артритом.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов оценки значимости клинико-патогенетических и генетических аспектов развития и течения хронических диффузных заболеваний печени у больных ревматоидным артритом:

Первая научная новизна: ряд важных особенностей поражения печени при ревматоидном артрите, в частности, прямая корреляция длительности основного заболевания с риском токсического поражения печени у больных без первичного поражения печени, а также корреляция развития ХДЗП и риска формирования фиброза в ткани печени с показателями активности ревматоидного артрита, внедрены в практику приказами №108 Сырдарьинской областной инфекционной больницы от 27.10.2023 г. и №335-А/Ф Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 24.10.2023 г. (Заключение Научно-технического совета при Минздраве России от 15 июля 2024 г. № 3). *Социальная эффективность:* позволяет проводить раннюю диагностику и прогнозирование специфических структурных нарушений печени у больных ревматоидным артритом и хроническими диффузными заболеваниями печени. *Экономическая эффективность:* благодаря ранней диагностике и прогнозированию специфических структурных нарушений печени удалось сократить количество дней стационарного лечения, а также сэкономить средства на диагностике и лечении. *Заключение:* прогнозирование судьбы и своевременная диагностика больных с диффузными поражениями печени при ревматоидном артрите

позволяет в долгосрочной перспективе сохранить здоровье, трудоспособность и навыки самообслуживания, а также улучшить качество жизни.

Вторая научная новизна: установлена корреляция между уровнем выраженности суставного синдрома и нарушением функции печени при ревматоидном артрите с уровнем активации провоспалительных цитокинов, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) и биохимическими анализами. Введено в действие приказами Сырдарьинской областной инфекционной больницы №108 от 27.10.2023 г. и Наманганского областного многопрофильного медицинского центра №335-А/Ф от 24.10.2023 г. (Заключение Научно-технического совета при Минздраве России от 15 июля 2024 г. № 3). *Социальная эффективность:* позволяет проводить раннюю диагностику и прогнозирование заболеваний печени у больных ревматоидным артритом и хроническими диффузными заболеваниями печени путем выявления воспалительных показателей. *Экономическая эффективность:* достигнуто снижение уровня выраженности суставного синдрома и уровня активации провоспалительных цитокинов печеночной дисфункции за счет ранней диагностики, сокращения дней стационарного лечения пациентов, экономии средств, затрачиваемых на диагностику и лечение. *Заключение:* определение воспалительных показателей у больных с диффузными поражениями печени при ревматоидном артрите в результате своевременной диагностики позволяет надолго сохранить здоровье, трудоспособность и навыки самообслуживания, улучшить качество жизни, повысить эффективность лечебных мероприятий.

Третье научное новшество: возможность стратификации категории пациентов, склонных к развитию осложнений заболевания, путем внедрения молекулярно-генетических методов в стандарт обследования больных группы риска развития поражения печени и фиброза при ревматоидном артрите, внедрено в практику приказами Сырдарьинской областной инфекционной больницы от 27 октября 2023 года № 109 и Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 24 октября 2023 года № 336-А/Ф (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 15 июля 2024 года № 3). *Социальная эффективность:* доказана важность результатов молекулярно-генетических, клиничко-биохимических и инструментальных исследований в оценке функции печени у больных РА; *Экономическая эффективность:* благодаря ранней диагностике и прогнозированию специфических структурных нарушений печени при ревматоидном артрите удалось сократить количество дней стационарного лечения, сэкономить средства на диагностике и лечении. *Заключение:* Прогнозирование судьбы и своевременная диагностика больных с диффузным поражением печени при ревматоидном артрите позволили обеспечить длительное сохранение здоровья, трудоспособности и навыков самообслуживания, а также улучшить качество жизни, снизить риск инвалидизации и смерти.

Четвертая научная новизна: установлена корреляция между клинико-биохимическими, эластографическими результатами стадий развития, обострения и фиброза ревматоидного артрита и хронических диффузных заболеваний печени и диапазоном уровней экспрессии микроРНК-122 и -221 как молекулярно-генетических показателей. Это введено в действие приказами Сырдарьинской областной инфекционной больницы от 27 октября 2023 года №109 и Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 24 октября 2023 года №336-А/Ф. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 15 июля 2024 года №3). Социальная эффективность: Рекомендовано улучшить раннюю диагностику и прогнозирование развития осложнений заболевания путем включения молекулярно-генетических исследований в стандарт обследования больных РА и ХДЗП, имеющих риск развития осложнений. Экономическая эффективность: ранняя диагностика и прогнозирование специфических структурных нарушений печени при ревматоидном артрите с помощью молекулярно-генетических тестов позволили сократить количество дней стационарного лечения и сэкономить средства на диагностике и лечении. Заключение: у больных ревматоидным артритом, благодаря экспрессии микроРНК-122 и -221, раннее выявление специфических диффузных нарушений в печени, прогнозирование и диагностика развития фиброзной ткани в печени с использованием клинических и лабораторных методов позволит в ранние сроки начать лечение.

Пятая научная новизна: определение уровней экспрессии микроРНК-122 и 221 у больных хроническими диффузными заболеваниями печени при ревматоидном артрите как основы ранней диагностики и прогнозирования заболевания внедрено в практику приказами №109 Сырдарьинской областной инфекционной больницы от 27.10.2023 г. и №336-А/Ф Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 24.10.2023 г. (Заключение Научно-технического совета при Минздраве России от 15 июля 2024 г. № 3). Социальная эффективность: раннее выявление специфических диффузных нарушений, обусловленных экспрессией микроРНК-122 и -221 в печени у больных ревматоидным артритом, прогнозирование и диагностика развития фиброзной ткани в печени с использованием клинических и лабораторных методов, приводит к раннему началу лечения, сокращает продолжительность заболевания и ускоряет выздоровление. Экономическая эффективность: ранняя диагностика и прогнозирование специфических структурных нарушений печени при ревматоидном артрите с помощью молекулярно-генетических тестов позволили сократить количество дней стационарного лечения и сэкономить средства на диагностике и лечении. Заключение: раннее выявление специфических диффузных нарушений, обусловленных экспрессией микроРНК-122 и -221 в печени у больных ревматоидным артритом, прогнозирование и диагностика развития фиброзной ткани в печени с использованием клинических и лабораторных методов позволяет в ранние сроки начать лечение, альтернативно предупреждать своевременные осложнения, улучшает качество жизни пациентов и повышает

эффективность лечебных мероприятий. Внедрение полученных результатов в практику позволило усовершенствовать раннюю диагностику, прогнозирование течения заболевания и профилактику осложнений, а также повысить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечебных мероприятий.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано всего 36 научных работ, из них 19 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 15 в отечественных и 4 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и списка литературы. Объем диссертации составляет 176 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации, под названием **«Проблемы коморбидного течения хронических диффузных заболеваний печени при ревматоидном артрите и современные подходы к их решению (обзор литературы)»**, проведён анализ и систематизация данных отечественных и зарубежных исследований последнего десятилетия по вопросам развития, патогенеза и клинического течения системного заболевания – ревматоидного артрита – и поражения печени. Подробно рассмотрены основные клинические и патогенетические формы хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), встречающиеся как сопутствующая патология у пациентов с ревматоидным артритом. В разделе, посвящённом оценке тяжести клинического течения ХДЗП и мониторингу нарушений функции печени у данной категории пациентов, представлены сравнительный анализ имеющихся данных и их интерпретация. В разделе, рассматривающем современные подходы к диагностике ревматоидного артрита у пациентов с ХДЗП, подробно освещены существующие диагностические методы, включая анализ крови и сыворотки крови, инструментальные исследования, в частности эластографию печени. Проведён анализ преимуществ и недостатков этих методов, а также выявлены нерешённые вопросы и аспекты, требующие дальнейшего изучения. В разделе, посвящённом

возможностям эпигенетических методов в оценке клинического течения и прогнозирования ХДЗП у пациентов с ревматоидным артритом, рассмотрены молекулярно-генетические методы ранней диагностики поражения печени, в том числе значимость микроРНК.

Во второй главе диссертации, под названием **«Клинические особенности субъектов исследования и применяемые методы»**, подробно изложены клиническая характеристика пациентов с ревматоидным артритом (РА) и сопутствующими хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), методы оценки клинико-функционального состояния печени, общеклинические и биохимические анализы, молекулярно-генетические методы исследования, а также статистический анализ.

В исследование были включены 346 пациентов, диагностированных с РА и имеющих сопутствующее поражение печени, проходивших лечение в стационарных и амбулаторных условиях. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе среди 346 пациентов с ревматоидным артритом были определены распространённость сопутствующих заболеваний печени, их социально-демографические и клинические особенности. Далее были выделены пациенты, соответствующие критериям включения в исследование.

На втором этапе выделенные пациенты были стратифицированы на три подгруппы в зависимости от типа сопутствующей патологии и других клинических характеристик. Проведён проспективный сравнительный анализ молекулярно-генетических и клинико-патогенетических особенностей течения ХДЗП при ревматоидном артрите.

На втором этапе исследования из 346 пациентов с ревматоидным артритом (РА) и диагностированными хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) были отобраны 148 человек, соответствующих критериям включения, и распределены по основным группам. С учётом типа сопутствующей патологии, а также демографических и клинических показателей, эти 148 пациентов (n=148) были стратифицированы на три группы: **1-я группа** – пациенты с РА и хроническим вирусным гепатитом (n=21), средний возраст $39,3 \pm 4,6$ года. Среди них 6 мужчин (18,4%) и 15 женщин (81,6%). **2-я группа** – пациенты с РА и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (n=46), средний возраст $44,3 \pm 4,7$ года. В этой группе 17 мужчин (36,95%) и 29 женщин (63,09%). **3-я группа** – пациенты с РА без выявленных первичных патологий печени (n=81), средний возраст $46,3 \pm 3,7$ года. Среди них 9 мужчин (11,1%) и 72 женщины (88,8%).

Пациенты проходили обследование в следующей последовательности: сбор анамнеза (жалобы, история заболевания), осмотр, оценка тяжести заболевания, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови), инструментальные методы (УЗИ, рентгенография) и консультации смежных специалистов при наличии показаний. Лабораторные исследования включали: Гематологический анализ периферической крови; Биохимические показатели: общий белок и его фракции, билирубин, трансаминазы, уровень глюкозы; Оценку состояния системы гемостаза; Общие анализы крови и мочи; Все лабораторные исследования проводились стандартными методами.

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате «MINDRAY DC-80, 21,5» с оценкой размеров и акустической структуры поджелудочной железы, селезёнки, печени и желчного пузыря. Для определения степени фиброза печени применялась ультразвуковая эластометрия (фибросканирование) с использованием аппарата FibroScan®502 Touch.

Эпигенетические исследования проводились в лаборатории Общества с ограниченной ответственностью «GenoTechnologiya» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Для выделения сыворотки крови использовались пробирки с ЭДТА, что позволило определить все серологические маркеры гепатита, а также количественное содержание РНК методом ПЦР в реальном времени. Для выделения микро-РНК и оценки изменений экспрессии микроРНК-122 и микроРНК-221 использовался реагент «Рибо-преп» (Россия), а экстракция РНК проводилась в соответствии с протоколом производителя. Общая РНК выделялась из плазмы крови с использованием набора «Рибо-преп» (разработанного НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Полученные данные были обработаны с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0» (Windows XP) с применением параметрических и непараметрических методов анализа, а также электронных таблиц Microsoft Office Excel-2010 и программного обеспечения Prism (GraphPad). Количественные характеристики данных представлены в виде медианы (Me), а также в виде среднего значения и стандартного отклонения. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовались: Коэффициент линейной корреляции Пирсона (r) – при нормальном распределении данных. Ранговая корреляция Спирмена – при ненормальном распределении. Корреляция оценивалась следующим образом: $r > 0,7$ – сильная связь; $r = 0,3-0,7$ – умеренная связь; $r < 0,3$ – считались слабой корреляцией. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все статистические расчёты проводились с использованием OpenEpiV9.2 по модели Case-Control. Вычислялись: Доверительный интервал (95% CI); Относительный риск (RR); Оценка вероятности (OR); Проверка гипотезы (χ^2). Для анализа категориальных данных применялся χ^2 -тест (хи-квадрат тест). Критический уровень значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Третья глава диссертации называется **«Результаты личных исследований. Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом и сопутствующими хроническими диффузными заболеваниями печени, результаты клинико-лабораторного анализа»**, представлена общая характеристика пациентов с РА и выявленной сопутствующей патологией печени, а также результаты общеклинических и биохимических анализа.

Необходимо отметить, что в разделе «Распространенность хронических диффузных заболеваний печени и характеристика клинического течения у больных с ревматоидным артритом» приведены результаты обследования 346 пациентов с диагнозом РА, направленных на выявление заболеваний печени (таблица 1).

Таблица 1

Социально-демографические и клинические характеристики пациентов, включенных первым этапом исследования

П/н	Параметры	Значение	
		п	%
1	Средний возраст больных (лет)	46,0±9,5	
2	Женщины	292	84,39
3	Мужчины	54	15,6
4	Длительность основного заболевания (годы)	6,4±2,2	
5	Положительный ревматоидный фактор	283	81,7
6	Выявление АЦЦП	314	90,7
7	Рентгенологическая стадия поражения суставов		
	I	59	17,05
	II	132	38,15
	III	155	44,79
8	Пациенты, принимавшие базисные препараты (метотрексат)	287	82,94
9	Пациенты, принимавшие НПВП	239	69,07
10	Пациенты, принимавшие ГКС	169	48,84
11	Боль по шкале ВАШ (мм)	6,5±3,2	
12	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	31,7±8,5	
13	Уровень С-реактивного белка, мг/л	28,3±10,6	
14	DAS 28	5,9±3,3	
15	Низкая активность (DAS28 >2,6<3,2),	41	11,84
16	Умеренная активность (DAS28 3,2-5,1)	92	26,58
17	Высокая активность (DAS28 >5,1)	213	61,56

Во втором этапе исследования были отобраны 148 пациентов с РА и выявленными ХДЗП, которые были стратифицированы на три группы в зависимости от типа сопутствующей патологии, а также по демографическим и клиническим параметрам. Изучены особенности клинического течения поражения печени в каждой из этих групп. При анализе соотношения женщин и мужчин во всех группах установлено преобладание женщин: мужчины составили 32 человека (21,62%), тогда как женщины – 116 человек (78,37%). Возрастной анализ, проведенный в соответствии с рекомендациями ВОЗ, показал, что преобладающую категорию составили пациенты в возрасте от 40 до 60 лет – 83 человека (56,0%). Кроме того, особый интерес вызвало изучение особенностей развития заболевания в зависимости от возраста.

Кроме того, был проведён анализ по продолжительности течения основного заболевания. В большинстве случаев у пациентов длительность РА составляла от 5 до 10 лет – 72 человека (48,64%). При этом распределение пациентов по группам в зависимости от ассоциации основного заболевания с ХВГ и НАЖБП составило примерно 12 человек (57,14%) и 29 человек (63,04%) соответственно. Эти результаты подтверждают, что сочетанное течение РА и патологий печени чаще встречается у людей молодого и трудоспособного

возраста, включая женщин фертильного возраста, что соответствует статистическим данным, представленным в литературе. А также, была проведена сравнительная оценка основных жалоб, характерных для ХДЗП, у обследуемых групп пациентов, которая выявила значительную вариабельность результатов (см. таблицу 2).

Таблица 2

Характеристика жалоб, специфичных для хронических диффузных заболеваний печени у обследованных пациентов

Показатель	1-я группа РА и ХВГ (n=21)	2-я группа РА и НАЖБП (n=46)	3-я группа РА и ТГ (n=81)
Астеновегетативные признаки	(13) 61,9%	(17) 36,9%	(28) 34,5%
Диспептические симптомы	(11) 52,3%	(19) 41,3%	(30) 37,03%
Болевой синдром	(8) 38,09%	(14) 30,4%	(39) 48,1%
Желтуха	(9) 42,8%	(18) 39,1%	(32) 39,5%
Снижение массы тела	(12) 57,1%	(5) 10,6%	(17) 20,9%

При анализе распространенности суставной и суставно-висцеральной клинических форм РА у пациентов с выявленными ХДЗП было установлено, что поражение печени обратно коррелировало с развитием суставно-висцеральной формы РА. Это означает, что, несмотря на наличие других патогенетических факторов поражения печени в первой и второй группах, пациенты с суставно-висцеральной формой РА имели более высокий процент повреждения печеночной паренхимы (см. рисунок 1).

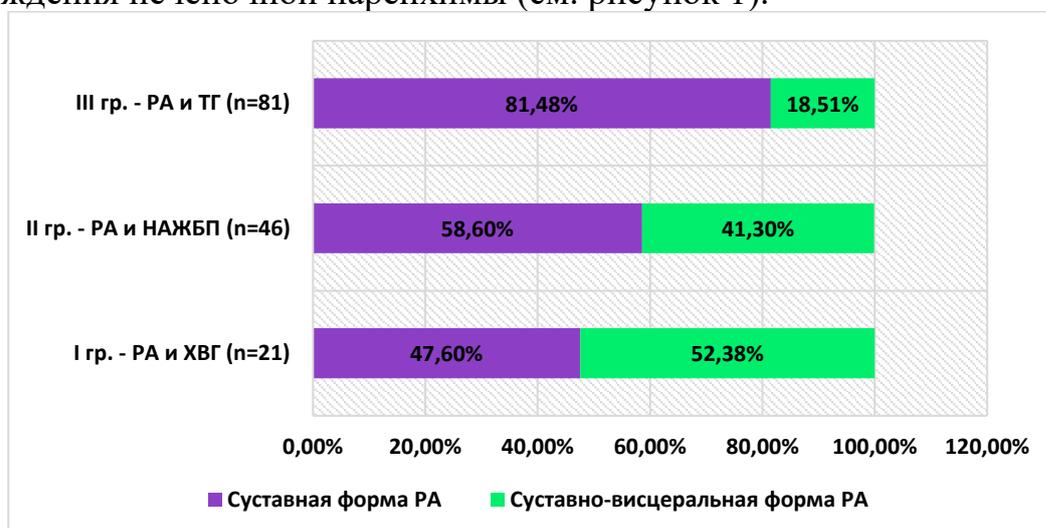


Рис. 1. Особенности взаимосвязи поражения печени и клиническими формами ревматоидного артрита у субъектов исследования

Напротив, в группе пациентов, у которых изменения в ткани печени развились спустя определённое время после заболевания РА, доля внесуставной формы составила 18,5%, тогда как суставная форма преобладала и составляла 81,48% (см. рисунок 1).

Инструментальные исследования при сочетанном течении РА и хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) позволили определить стадии и распространённость фибротических изменений в ткани печени. При

этом в первой малой группе было выявлено наибольшее количество пациентов с выраженным прогрессированием увеличения плотности паренхимы печени.

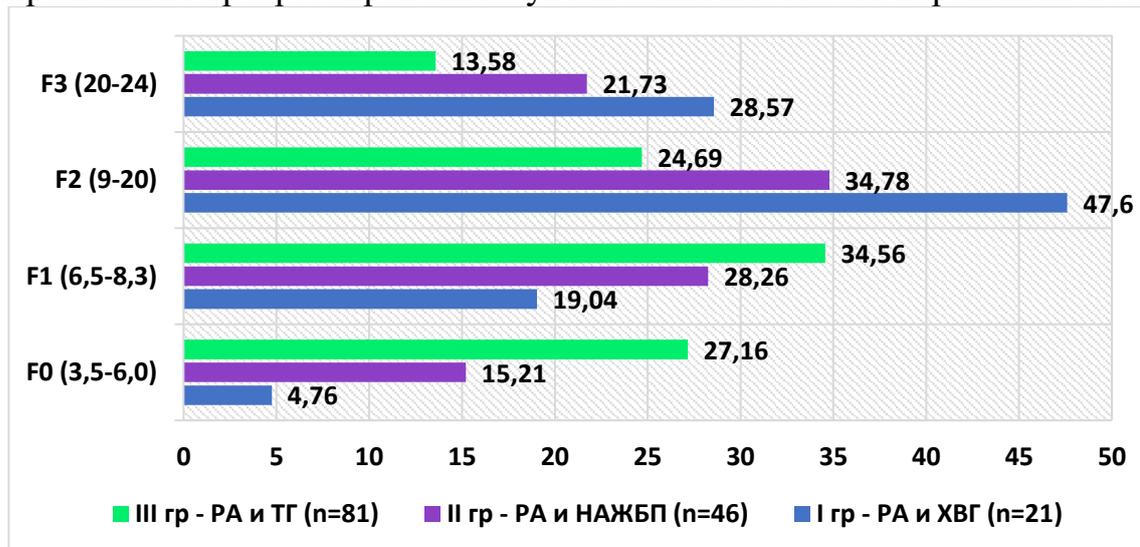


Рис. 2. Распределение больных по стадии фиброза

В первой группе максимальное количество пациентов (47,6%) находилось на стадии F2 фиброза, что составило 10 человек из 21. Примечательно, что стадия F3 фиброза была выявлена у 6 пациентов из 21, что указывает на значительное прогрессирование патологического процесса. Во второй группе показатели были схожи с первой: наибольшее количество пациентов (16 человек, 34,7%) также имело F2 фиброз. В третьей группе большинство пациентов (28 человек) находилось на F1 стадии фиброза, что свидетельствует о меньшей выраженности фибротических изменений в этой подгруппе (см. рисунок 2).

При анализе антропометрических показателей, таких как снижение массы тела (СМТ, %) и индекс массы тела (ИМТ), в качестве объективных клинических признаков дислипидемических изменений, было установлено, что результаты группы пациентов с сочетанным течением РА и НАЖБП оказались статистически значимыми. В данной группе снижение массы тела не наблюдалось, напротив, было выявлено увеличение ИМТ.

По результатам ультразвукового исследования наиболее часто (85,1%) выявлялась гепатомегалия - у 69 пациентов 3-й группы. Однако в остальных двух группах увеличение размеров печени также наблюдалось более чем у двух третей пациентов, что свидетельствует о наличии данной корреляции и при токсических гепатитах. При сравнительном анализе УЗИ-данных стало очевидно, что при более длительном течении РА и ХДЗП усугубляются клинические проявления обеих патологий. Эти результаты соответствуют литературным данным (см. таблицу 3). Таким образом, при выраженных фибротических изменениях печени у каждого третьего пациента выявлялось увеличение размеров органа.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высоком проценте больных со сложным диагнозом, у которых длительность, активность обоих заболеваний, а также изменения динамики массы тела определяются фиброзными изменениями в ткани печени, при сочетании РА и ХДЗП. Кроме

того, установлено, что более тяжелое поражение печени наблюдалось не только у больных с наиболее высоким уровнем активности РА, более тяжелой суставно-висцеральной формой заболевания, но и за счет первичных патологических изменений в печени. С вышеперечисленными состояниями связаны сложности ранней и точной диагностики этой категории больных.

Таблица 3

Сравнительная характеристика биохимических показателей больных (M±m)

Основные биохимические показатели	Исследовательские группы			Нормативные показатели
	Группа 1 РА и ХВГ (n=21)	Группа 2 РА и НАЖБП (n=46)	Группа 3 РА и ТГ (n=81)	
Общий билирубин (мкмоль/л)	22,10±6,30	24,90±5,75	25,90±5,75	20,5 мкмоль/л гача
АЛАТ (Е/л)	49,08±17,82*	52,85±16,76*	55,85±11,42*	Ж. 34 Е/л М. 45 Е/л
АсАТ (Е/л)	41,20±19,84	43,45±20,35	44,45±16,15	Ж. 31 Е/л М.37 Е/л
ГГТП (Е/л)	41,20±18,20	46,80±15,73**	44,46±16,40**	Ж.7-32 Е/л М.11- 50 Е/л
ЩФ (Е/л)	128,50±49,20**	144,96±55,85***	140,96±45,65***	Ж.42- 105 Е/л М.53- 115 Е/л
Тимоловая проба (Е)	5,01±1,29	6,20±1,02**	6,84±0,76**	5 ЕД
Общий холестерин (ммоль /л)	4,63±0,60	8,46±0,80**	5,34±0,47	5 ммоль/л
Креатинин (мкмоль /л)	92,72±10,01	89,87±10,65	91,85±12,73	Ж.80-133 Е/л М.62- 115 Е/л
Мочевина (ммоль /л)	6,10±1,31	5,32±1,45	7,82±1,55	1,7-8,3 Мошь/л
Альбумин (г/л)	31,38±3,88*	36,09±2,84*	37,11±3,46*	Ж.38-47 Е/л М.39-47 Е/л

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с данными $P < 0,05$ (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Следующим этапом наших исследований стало проведение лабораторных исследований, включающих изучение взаимосвязи биохимических показателей крови и липидного спектра с развитием фиброзных изменений в ткани печени при РА.

По результатам проведенного анализа в поперечном срезе групп, повышение уровней АЛТ и АСТ, свидетельствующее о синдроме цитолиза, наблюдалось во всех группах больных почти в 2 раза выше нормы: по отношению к общему числу больных – у 117 (79,05%) пациентов; Повышение ГГТП: у 31 (20,94%) пациента; Повышение уровня ЩФ: у 112 (75,6%) пациентов; тимоловая проба: в основной группе – у 73 (49,3%) больных; Снижение уровня альбумина: выявлено у 46 (31,08%) пациентов. При этом ЩФ был достоверно

выше во второй и третьей подгруппах, чем в первой группе ($P < 0,05$), а гипоальбуминемия была достоверно выше у пациентов первой группы ($P < 0,05$). Сравнительный анализ между группами по другим биохимическим параметрам не выявил статистически значимых различий. Среднее значение лабораторных показателей ($M \pm m$) по группам представлены в таблице 3.

Таким образом, согласно полученным результатам, выявлена корреляционная связь между длительностью поражения печеночной ткани, ее активностью, выраженностью фиброза печени по данным эластографии и изменениями уровней основных биохимических показателей. Чем дольше длится заболевание печени, тем выраженнее степень развития фиброза и чем он активнее, тем выше уровни билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, тимоловой пробы, тем выраженнее боли в суставах и альбуминемия по ВАШ. Альбуминемия, в свою очередь, коррелирует с результатами тимоловой пробы.

В то же время во 2-й группе нашего исследования у 14 (30,4%) пациентов наблюдалось статистически значимое повышение уровня триглицеридов по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп ($p < 0,001$). Аналогичную тенденцию мы наблюдали при исследовании экспрессии ЛПНП, уровень которых достоверно превышал референтные значения у 34% обследованных пациентов ($p < 0,05$). Аналогичные метаболические изменения наблюдались и в остальных группах, однако статистически значимые различия были меньше, чем у пациентов с РА и НАЖБП. Так, почти у трети больных РА с ХБП имелись показатели нарушения липидного обмена в виде повышения уровня ТГ и ЛПНП ($p < 0,001$) (таб.4).

4-жадвал

Значение метаболических показателей в зависимости от стадии фиброза

Параметр	ИМТ (кг/м ²)	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л
F0 (3,5-6,0) (n=30)	23,56±1,8	4,21±0,11	1,28±0,14	1,31±0,06	2,73±0,10	0,54±0,17
F1 (6,5-8,5) (n=45)	21,7±1,4	4,52±0,04**	1,23±0,41	1,41±0,15	2,43±0,11**	0,61±0,12
F2 (9-20) (n=46)	29,8±2,41	4,35±0,36	0,91±0,13**	1,47±0,0,3	2,48±0,07*	0,42±0,07
F3 (20-24) (n=27)	26,2±1,35	3,41±0,14**	0,94±0,03*	1,17±0,19*	2,21±0,06***	0,35±0,24

Примечание: * - отличия от данных статистически значимы $P < 0,05$ (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Корреляционный анализ и метаболические изменения у пациентов с РА и ХДЗП. Анализ взаимосвязей между метаболическими и биохимическими показателями, а также ультразвуковыми данными плотности ткани печени, выявил множество достоверных корреляций: Индекс массы тела (ИМТ) коррелировал с возрастом, АЛТ, щелочной фосфатазой (ЩФ), плотностью печени по данным УЗИ. Триглицериды имели прямую связь с возрастом, общим холестерином, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), и обратную зависимость с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП). Цитолиз и холестаз

(АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин) были обратно пропорциональны липопротеидам высокой плотности (ЛПВП), общему холестерину.

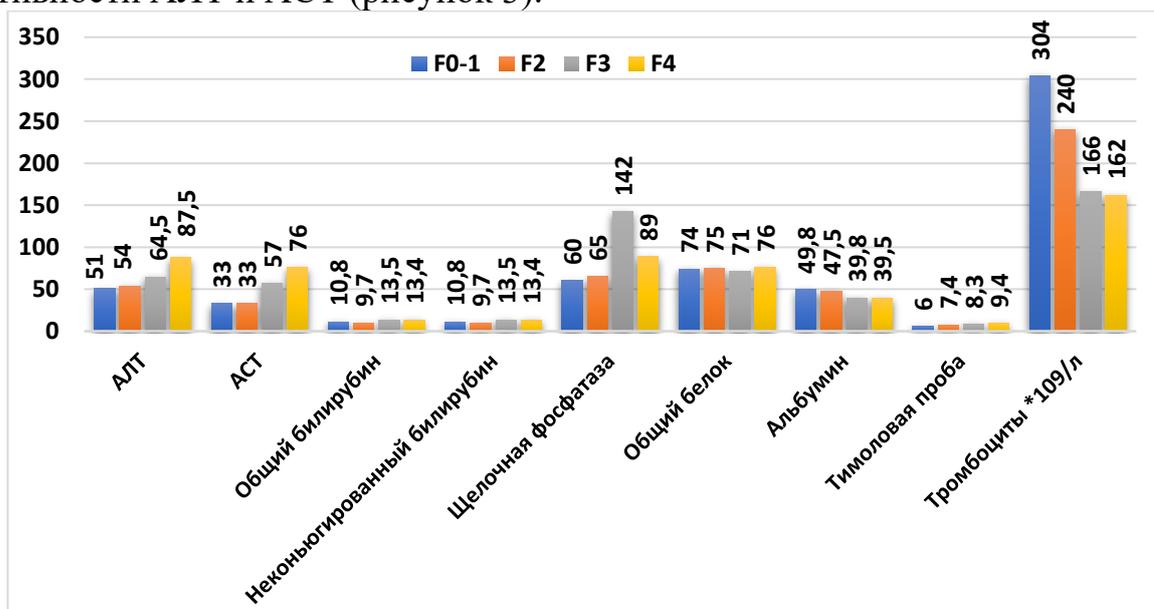
При анализе метаболических изменений у пациентов с РА и хроническими заболеваниями печени (НАЖБП, токсический гепатит, ХВГ) выявлены выраженные метаболические изменения: у 30–35% пациентов наблюдалось патологическое повышение уровня триглицеридов, что указывает на нарушение липидного обмена; во всех группах отмечались метаболические нарушения, проявляющиеся в форме гипохолестеринемии, гипертриглицеридемии, снижения уровня альбумина. Эти изменения связаны с снижением синтетической функции печени, что подтверждает наличие выраженных фибротических изменений у этих пациентов. Выраженные корреляционные связи между метаболическими, биохимическими и ультразвуковыми показателями подтверждают наличие взаимосвязи между активностью РА и патологическими изменениями в печени. Метаболические нарушения (гипертриглицеридемия, снижение уровня альбумина) являются ключевыми маркерами ухудшения функции печени у пациентов с РА и ХДЗП. Данные подчеркивают важность ранней диагностики и комплексного контроля метаболических изменений у пациентов с РА и сопутствующими хроническими заболеваниями печени.

В четвертой главе диссертации под названием **«Особенности коморбидности хронических диффузных заболеваний печени у больных ревматоидным артритом и факторы, влияющие на их прогрессирование»** изучены клиническое течение хронических диффузных заболеваний печени при РА и причины, влияющие на скорость развития их осложнений. У всех пациентов было выявлено формирование фиброзной ткани как осложнение болезни. В зависимости от стадии фиброза рассчитывалась скорость прогрессирования фиброза (СПФ). Этот показатель определялся на основе данных эластографии печени как отношение стадии фиброза (в баллах) к длительности заболевания (в годах). Для анализа были сопоставлены данные 21 пациента с РА и хроническим вирусным гепатитом, 46 пациентов с РА и неалкогольной жировой болезнью печени, а также, 81 пациента с РА и токсическим гепатитом. Результаты показали, что средний показатель в первой группе СПФ составила в среднем 0,24 и 0,22 балла в год, что отличалось на статистически незначимые значения по сравнению с баллами пациентов 2 и 3 групп, и позволило выделить этих пациентов в имеющиеся подгруппы соответственно с быстрыми (до 10 лет) и медленными (более 10 лет) темпами прогрессирования фиброза на фоне коморбидных заболеваний печени при РА.

Более высокая частота развития фиброза связана с мужским полом. По мере прогрессирования фиброза печени изменяются различные показатели функциональных проб печени, что объясняет необходимость включения в фибропанель прямых и косвенных маркеров фиброза. Хронизация и обострение процесса у больных ревматоидным артритом напрямую связаны с активностью ревматоидного артрита у этих больных. Отмечено, что прогрессирование фиброза печени происходит быстрее у лиц с высокоактивным РА. Таким образом, наличие ХВГ при РА не влияет на

уровень активности воспалительного процесса в тканях печени и хронизацию гепатита. Наличие хронических диффузных заболеваний печени невирусного генеза при РА также значительно прогрессировало фиброзные изменения в печени. Это позволяет сделать вывод, что определяющим фактором ускоренного прогрессирования фиброзных процессов является не этиологический фактор, а длительность патологического процесса.

Кроме того, на основании лабораторно-биохимических исследований установлена корреляционная связь между показателями ФПТ и печеночных трансаминаз – АСТ, АЛТ. Также при оценке функции печени в белковом обмене наблюдалась корреляция между ФПТ и выявленным в сыворотке крови белковым дисбалансом, что проявлялось, в частности, повышением концентрации глобулинов и снижением количества альбуминов. Кроме того, была выявлена статистически незначимая разница между средним значением сывороточного глобулина $35,2 \pm 0,7$ у пациентов с «быстрым» ФПТ и значениями у пациентов в группе с «медленным» прогрессированием фиброза ($32,6 \pm 1,1$). Кроме того, по мере прогрессирования фиброза наблюдалось значительное снижение количества тромбоцитов в крови и повышение активности АЛТ и АСТ (рисунок 3).



Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспаратаминотрансфераза; УБ - количество общего билирубина; ВВ-связанный билирубин; IF-щелочная фосфатаза; УО - общее количество белка; А1 - количество альбумина; ТС-тимоловая проба; Тромбоциты.
Уровень статистической достоверности: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$

Рис. 3. Анализ лабораторно-биохимических показателей по скорости прогрессирования фиброза

Результаты, выявленные в ходе исследования, показали, что при сочетанном течении ХВГ и РА снижается синтетическая функция печени, усиливается цитолиз, а в патологический процесс вовлекаются и другие органы гепатобилиарной системы. Также наблюдаются изменения углеводного и липидного обмена, которые косвенно характеризуют нарушения в организме. Развитие фиброза печени при коморбидном состоянии РА и ХВГ требует особого внимания. Биохимический анализ крови

и результаты фибросканирования являются важными диагностическими критериями. Показатели, такие как АЛТ, АСТ, ГГТ, альбумин, билирубин и протромбиновое время, отражают степень поражения печени.

Результаты ультразвуковой эластометрии у данной категории пациентов играют ключевую роль в определении степени фиброза печени и мониторинге его прогрессирования.

В пятой главе диссертации под названием **«Результаты эпигенетического анализа прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени у больных ревматоидным артритом»** изучены изменения уровней экспрессии микроРНК-122 и 221. Для изучения патогенетического значения микроРНК-122 и 221 у пациентов, поступивших на стационарное лечение в отделения артрологии и ревматологии, кардиоревматологии, заболеваний гепатобилиарной системы и общей терапии многопрофильной клиники ТМА, а также, в отделении гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦ ЭМИПЗ), были отобраны 148 пациентов: из них 21 (14,18%) с диагнозом хронический вирусный гепатит включены в подгруппу 1, 46 (31,08%) с диагнозом РА и НАСГ включены в подгруппу 2 и 81 (54,7%) пациент с вторичным поражением печени при РА включены в подгруппу 3.

Генетические исследования проводились в лаборатории Общества с ограниченной ответственностью «GenoTechnologiya» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (под руководством кандидата медицинских наук Ж.Д. Ходжахмедова и кандидата биологических наук С.Курганова). Уровень экспрессии микроРНК-122 и -221 был определен в образцах крови, взятых у пациентов с диффузным заболеванием печени при РА. На первом этапе исследования был проведен анализ широкого спектра данных для оценки внутренней структуры полученных результатов микроРНК и их связи с клиническими и патологическими показателями, такими как пол, возраст, диагноз, степень деструкции суставов, диффузные изменения печени и наличие инфекции ХВГ.

Уровень микроРНК-122 рассчитывался по формуле $(2^{-Ct} * 100)$, нормализованной по малой ядерной некодирующей РНК U6 (snRNA), и представлен в стандартных единицах. Уровень экспрессии микроРНК-221 нормализовали относительно уровня mmi-miR-295 с использованием уравнения $2^{-\Delta\Delta Ct}$, где $\Delta\Delta Ct = (Ct \text{ микроРНК-221} - Ct \text{ mmi-miR-295})$. Значение $\Delta\Delta Ct$ находилось в обратной зависимости от уровня экспрессии микроРНК-221 в сыворотке крови. Среднее значение $\Delta\Delta Ct$ в контрольной группе составило $7,30 \pm 0,74$. Были выделены границы нарушенной регуляции экспрессии микроРНК-122 и 221, различающиеся по степени: минимальная, умеренно высокая и высокая.

При анализе зависимости уровня экспрессии микроРНК-122 и 221 от пола и возраста достоверной связи выявлено не было. Однако уровень экспрессии микроРНК-122 коррелировал с продолжительностью патологического процесса в печени. Продолжительность заболевания в первой группе

пациентов составила в среднем $6,7 \pm 3,2$ года у женщин и $5,7 \pm 3,3$ года у мужчин. Во второй группе были зафиксированы значительные различия: у мужчин средний показатель составил $6,5 \pm 1,6$ года, а у женщин — $3,7 \pm 2,4$ года. В третьей группе различия были менее выражены: $4,7 \pm 3,2$ года у женщин и $3,7 \pm 3,3$ года у мужчин. Как отмечено выше, уровень экспрессии микроРНК-122 и -221 был разделен на четыре диапазона: низкий, средний, высокий и очень высокий. Анализ показал, что пациенты с самым низким уровнем микроРНК-122 имели наиболее длительный анамнез заболевания. Аналогичным образом, уровни микроРНК-221 также были классифицированы по минимальной, средней и высокой экспрессии. Однако анализ показателей микроРНК-221 выявил обратную пропорциональность в первой и третьей подгруппах: в первой подгруппе, где уровень экспрессии микроРНК-221 был высоким, продолжительность заболевания была самой долгой, тогда как у пациентов с низкими показателями экспрессии микроРНК-221 заболевание протекало в наиболее короткие сроки.

Было выявлено, что низкие уровни экспрессии микроРНК-122 и -221 проявляются в противоположных значениях в зависимости от диапазона: в 1-й, 2-й и 3-й малых группах пациентов распространенность высокой экспрессии микроРНК-122 составила 4,76%, 15,21% и 23,3% соответственно. В сравнительном анализе показатели в диапазоне высокой экспрессии составили 52,3%, 26,08% и 13,5%. Вероятность выявления осложнений и их риск в этом диапазоне были рассчитаны как 4,7 (95% CI 0,61–60,13) и 4,7 (1,64–160,1) соответственно. При высоких значениях OR составил 6,2, а RR – 4,7. Различие оказалось статистически значимым ($\chi^2=8,0$, $P<0,005$). В этом диапазоне повысился риск развития фиброза печени, что было четко выявлено.

В диапазоне 1,05–12,88 распределение пациентов в 1-й, 2-й и 3-й группах составило 14,2%, 26,8% и 30,8% соответственно. Вероятность выявления осложнений в этом диапазоне составила 7,9 (95% CI 1,13–55,58) и 15,7 (95% CI 1,58–154,1). Несмотря на высокие показатели OR=15,7 и RR=7,9, различие оказалось статистически значимым ($\chi^2=5,9$, $P<0,01$). В третьем диапазоне RR возрастает почти в 8 раз, а вероятность выявления (OR) – в 15,7 раз.

Ультразвуковое исследование выявило значительную взаимосвязь между уровнем экспрессии микроРНК-122 и 4-й стадией фиброза печени. Также был проведен анализ взаимосвязи экспрессии микроРНК-122 и -221 с длительностью заболевания. Корреляционный коэффициент между уровнем экспрессии микроРНК-122 и -221 и длительностью патологического процесса составил $r=-0,36$. В 1-й группе пациентов средняя продолжительность болезни у женщин составила $6,7 \pm 3,4$ года, у мужчин – $5,7 \pm 3,3$ года. Во 2-й группе наблюдалось заметное различие: у мужчин – $6,5 \pm 1,6$ года, у женщин – $3,7 \pm 2,4$ года. В 3-й группе различия были менее выраженными: у женщин – $4,7 \pm 3,2$ года, у мужчин – $3,7 \pm 3,3$ года.

Анализ микроРНК-221 выявил обратную зависимость в 1-й и 3-й группах: пациенты с высокой экспрессией микроРНК-221 в 1-й группе имели наиболее длительное течение болезни, тогда как у пациентов с низкой экспрессией микроРНК-221 продолжительность заболевания была минимальной.

При анализе взаимосвязи уровней экспрессии микроРНК в сыворотке крови с показателями АЛТ, вирусной нагрузкой, титром HbsAg результаты показали, что уровень АЛТ не является единственным фактором, связанным с высокой экспрессией микроРНК.

Мы проанализировали связь других факторов (ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С, титр HbsAg, билирубин, щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза) с циркулирующими в крови некодирующими микромолекулами. Действительно, у пациентов с ВГВ коэффициент корреляции и статистическая значимость показали, что уровень ДНК вируса гепатита В и титр HbsAg были более тесно связаны с этими маркерами, чем уровень АЛТ (для ДНК ВГВ $r = 0,386-0,575$, $p = 5,98E-15-2,57E-8$; для титра HbsAg $r = 0,458-0,645$, $p = 1,09E-14-8,96E-9$). Для уровня АЛТ корреляция была ниже ($r = 0,204-0,355$, $p = 3,18E-7-0,006$).

После разделения группы ВГВ по уровню АЛТ (>40 Ед/л и ≤ 40 Ед/л) значительных различий в уровнях микроРНК маркеров не было обнаружено. Это указывает на то, что основным регуляторным фактором является вирусная нагрузка ВГВ, а не уровень АЛТ. У пациентов с ВГС статистически значимую корреляцию показали только альбумин ($p = 0,426$, $n = 0,003$) и ГГТ ($p = 0,408$, $n = 0,005$).

Таблица 4

Анализ взаимосвязи между плазменными биомаркерами и показателями цитолиза, вирусной нагрузки HBV и HCV

Плазменные биомаркеры	АЛТ	r^a	HBV ДНК ^b	r^c	HBsAg титри ^d	r^e	HCV РНК ^f	r^g
	Корреляционный коэффициент		Корреляционный коэффициент		Корреляционный коэффициент		Корреляционный коэффициент	
Альбумин	0,369	3,87E-07	0,575	1,89E-11	0,645	4,35E-12	0,426	0,003
Гаптоглобулин	0,311	2,32E-05	0,504	1,19E-09	0,52	3,12E-10	0,408	0,005
микроРНК-122	0,204	0,006	0,436	2,37E-07	0,452	8,76E-08	-0,02	0,896
микроРНК-221	0,236	0,054	0,528	1,97E-07	0,514	8,42E-08	-0,04	0,906

Примечание:

a - r -значение корреляции между каждым плазменным биомаркером и АЛТ;

b - включены только субъекты из группы с ХВГ;

c - r -значение корреляции между каждым биомаркером крови и ДНК вируса гепатита В;

d - включены только субъекты из группы с ХВГ;

e - r -значение корреляции между каждым биомаркером крови и титром HBsAg;

f - включены только субъекты из группы с HCV;

g - r -значение корреляции между каждым биомаркером крови и РНК вируса гепатита С.

Таким образом, корреляционный анализ показал, что циркулирующие микроРНК-маркеры, такие как альбумин и микроРНК-122, имеют более тесную связь с титром HbsAg/ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С, чем с уровнем АЛТ.

Самые низкие уровни микроРНК-122 были обнаружены у пациентов с тяжёлым фиброзом печени, в то время как **профибротические уровни экспрессии микроРНК-221 увеличивались пропорционально прогрессированию фиброза**. Этот факт подтверждает данные литературы, что уровни экспрессии этих микроРНК могут отражать функциональное состояние

печени. **Таким образом,** уровни экспрессии микроРНК-122 и -221 являются важными прогностическими параметрами при оценке риска осложнений и выявлении прогрессирования фиброза у пациентов с вирусными гепатитами.

У пациентов, страдающих РА и НАЖБП, уровень экспрессии микроРНК-122 в сыворотке крови был значительно повышен, тогда как экспрессия микроРНК-221, напротив, демонстрировала противоположные значения. Эти некодирующие молекулы показали положительную корреляцию с уровнями триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови. Несмотря на то, что для оценки значимости микроРНК в качестве биомаркеров таких сложных заболеваний, как НАЖБП, требуются масштабные исследования, полученные нами результаты, свидетельствуют о том, что экспрессия микроРНК-122 и микроРНК-221 в сыворотке крови может рассматриваться как потенциальный диагностический маркер этого заболевания.

На данном этапе исследования основное внимание было уделено оценке значимости микроРНК-122 и микроРНК-221 в регуляции липидного обмена у пациентов с НАЖБП, а также анализу уровней их экспрессии в периферической крови и печени. Учитывая значительные различия в уровнях экспрессии этих микроРНК у пациентов с РА и НАЖБП по сравнению с другими группами больных, можно предположить, что они могут служить неинвазивными диагностическими биомаркерами.

МикроРНК-122 и микроРНК-221 участвуют во всех ключевых этапах липидного обмена, включая окисление жирных кислот, транспорт липидов и обмен холестерина. Накопление жирных кислот в ткани печени играет фундаментальную роль в развитии НАЖБП, создавая основу для прогрессирования заболевания.

В связи с этим своевременное выявление стеатоза печени и проведение соответствующих терапевтических мероприятий является важнейшей стратегией предотвращения прогрессирования НАЖБП. Описанные микроРНК могут стать теоретической основой для современных эпигенетически ориентированных методов лечения данного заболевания.

Диссертация под названием **«Алгоритм прогнозирования и ранней диагностики хронических диффузных заболеваний печени у пациентов с ревматоидным артритом»** посвящена разработке алгоритма рационального применения эпигенетических методов анализа для ранней диагностики и прогнозирования коморбидных патологий печени у пациентов с РА. Разработанный алгоритм позволил оценить воспалительные процессы, стеатоз и стадии фиброза печени, а также обеспечил раннюю профилактику для первичного медицинского звена в случаях сочетанного течения РА и хронических заболеваний печени.

ВЫВОДЫ

На основании исследования, проведенного над диссертацией доктора медицинских наук (DSc) на тему **«Молекулярно-генетические и иммунологические особенности течения хронических диффузных**

заболеваний печени при ревматоидном артрите», были сделаны следующие выводы:

1. Согласно проведенному исследованию, хронические диффузные заболевания печени являются одной из наиболее распространенных коморбидных патологий у пациентов с ревматоидным артритом, встречаясь в 55,1% случаев в общей группе больных. У данного контингента больных клинически преобладали поражения печени вирусной этиологии (11,8%), неалкогольная жировая болезнь печени (19,9%), лекарственный гепатит (23,4%).

2. Установлено, что основные патогенетические формы заболевания печени, выявленные в качестве коморбидной патологии при ревматоидном артрите, имели достоверную связь с длительностью и активностью основного заболевания. Было отмечено, что нарастание фиброза печени происходит более быстрыми темпами у лиц с высокой активностью РА. Наличие хронического вирусного гепатита при ревматоидном артрите не влияет на уровень активности воспалительного процесса в тканях печени и степень хронизации гепатита. Наличие хронических диффузных заболеваний печени невирусного генеза при ревматоидном артрите также существенно прогрессировало фиброзные изменения в печени, т.е. определено, что решающим фактором ускорения процессов фиброза является длительность процесса, а не этиологический фактор.

3. Корреляционный анализ, проведенный у пациентов с ревматоидным артритом и хроническим вирусным гепатитом, выявил достоверную связь метаболических и биохимических показателей с плотностью печени по данным ультразвуковой эластографии (УТЭ). В частности, была установлена прямая связь между уровнем АЛТ, ИФ и плотностью печени, а также обратная связь с показателями цитолиза и холестаза.

4. Установлено, что оценка уровня экспрессии гепатоспецифической микроРНК-122 и профибротической микроРНК-221 у больных РА и хроническими диффузными заболеваниями печени может быть использована для прогнозирования и стратификации последующих стадий фиброза печени, а также в ранней диагностике клинических обострений ревматоидного артрита.

5. Внедрение эпигенетических методов диагностики, включая определения уровней экспрессии микроРНК-122 и микроРНК-221, в стандартный диагностический протокол пациентов с РА и хроническими диффузными заболеваниями печени способствует снижению риска развития у них ревматоидного артрита и осложнений со стороны печени, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ранней инвалидизации и смертности.

6. Разработанный алгоритм на основе оценки клинических, лабораторных и инструментальных данных выявления групп риска прогрессирования основного заболевания, формированию и развитию поражения печени у больных РА и хроническими диффузными заболеваниями печени позволяет улучшить и в конечном итоге оптимизировать диагностику заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12. 2019.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SHUKUROVA FAZILAT NARMAMATOVNA

**MOLECULAR-GENETIC AND CLINICAL-IMMUNOLOGICAL
FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC DIFFUSE LIVER
DISEASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.05 - Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR (DSc)
OF MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The topic of a doctoral dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.3.DSc/Tib893.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the scientific council (www.tma.uz) and information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Karimov Marif Shakirovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Akhmedov Khalmurad Sadullayevich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Khodjimetrov Abdugafur Akhatovich
Doctor of Biological Sciences, Professor

Yuldasheva Gulchehra Rustamovna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Lead organization: **Tashkent pediatric medical institute**

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2025 at «_____» hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy st., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25); e-mail: tta2005@mail.ru.

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered No. _____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Faroby, 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The dissertation abstract was sent to «_____» _____ 2025 year.
(registry of the mailing protocol No. _____ dated «_____» _____ 2025 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc))

The aim of the research: To predict the development of chronic diffuse liver diseases in patients with rheumatoid arthritis, assess the severity of their course based on clinical, laboratory, instrumental and epigenetic studies, as well as improve methodological approaches to their diagnosis.

The object of the study were patients with chronic diffuse liver diseases and rheumatoid arthritis, treated in inpatient settings at the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in the departments of rheumatology, arthrology and cardiorheumatology, general therapy and hepatology, as well as in the hepatology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases during 2021-2024.

The scientific novelty of the research is as follows:

in rheumatoid arthritis there are several important features of liver damage, especially in patients with undiagnosed primary liver damage, in whom a direct relationship has been established between the duration of the underlying disease and the risk of drug-induced liver damage. It has been proven that the development of chronic diffuse liver diseases and the risk of fibrosis in liver tissue are associated with indicators of rheumatoid arthritis activity;

it has been established that the severity of joint syndrome in rheumatoid arthritis, as well as liver dysfunction, are associated with the level of activity of inflammatory cytokines, antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACP), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF) and biochemical tests;

the possibility of stratifying the category of patients prone to developing complications of the disease, by introducing molecular genetic methods into the standard examination of patients at risk of developing liver damage and the formation of fibrous tissue in rheumatoid arthritis;

the relationship between clinical, biochemical and elastographic results with the stages of development, progression and fibrosis of rheumatoid arthritis and chronic diffuse liver diseases, as well as the range of expression levels of microRNA-122 and -221 as molecular genetic indicators was determined;

determination of the expression level of microRNA-122 and 221 in patients with chronic diffuse liver diseases in rheumatoid arthritis is based on the criteria of early diagnosis and prognosis of the disease.

Implementation of the research results. Based on the scientific results of assessing the significance of clinical, pathogenetic and genetic aspects of the development and course of chronic diffuse liver diseases in patients with rheumatoid arthritis:

the first scientific novelty: a number of important features of liver damage in rheumatoid arthritis, in particular, a direct correlation between the duration of the underlying disease and the risk of toxic liver damage in patients without primary liver damage, as well as a correlation between the development of chronic diffuse liver disease and the risk of fibrosis in the liver tissue with indicators of rheumatoid

arthritis activity, have been put into practice by orders No. 108 of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital dated October 27, 2023 and No. 335-A / F of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center dated October 24, 2023 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of Russia dated July 15, 2024, No. 3). Social efficiency: allows for early diagnosis and prognosis of specific structural liver disorders in patients with rheumatoid arthritis and chronic diffuse liver diseases. Cost-effectiveness: early diagnosis and prediction of specific structural liver disorders allowed to reduce the number of days of inpatient treatment, as well as save money on diagnosis and treatment. Conclusion: prediction of the fate and timely diagnosis of patients with diffuse liver lesions in rheumatoid arthritis allows to maintain health, ability to work and self-care skills in the long term, as well as improve the quality of life.

the second scientific novelty: a correlation was established between the severity of joint syndrome and liver dysfunction in rheumatoid arthritis with the level of activation of proinflammatory cytokines, antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACP), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF) and biochemical analyzes. Put into effect by orders of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital No. 108 dated 10/27/2023 and the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center No. 335-A / F dated 10/24/2023 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of Russia dated July 15, 2024, No. 3). Social efficiency: enables early diagnostics and prognosis of liver diseases in patients with rheumatoid arthritis and chronic diffuse liver diseases by identifying inflammatory indicators. Economic efficiency: reduction in the severity of joint syndrome and the level of activation of proinflammatory cytokines of liver dysfunction due to early diagnostics, reduction in the number of days of inpatient treatment of patients, savings in diagnostics and treatment costs. Conclusion: identification of inflammatory indicators in patients with diffuse liver lesions in rheumatoid arthritis as a result of timely diagnostics allows for long-term preservation of health, ability to work and self-care skills, improvement of quality of life, and increase in the effectiveness of treatment.

the third scientific innovation: the possibility of stratifying the category of patients prone to developing complications of the disease by introducing molecular genetic methods into the standard of examination of patients at risk of developing liver damage and fibrosis in rheumatoid arthritis, was put into practice by the orders of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital dated October 27, 2023 No. 109 and the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center dated October 24, 2023 No. 336-A / F (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 15, 2024 No. 3). Social efficiency: the importance of the results of molecular genetic, clinical, biochemical and instrumental studies in assessing liver function in patients with RA has been proven; Economic efficiency: thanks to early diagnosis and prediction of specific structural liver disorders in rheumatoid arthritis, it was possible to reduce the number of days of inpatient treatment, save money on diagnosis and treatment. Conclusion: Prediction of the fate and timely diagnosis of patients with diffuse liver damage in rheumatoid arthritis made it possible to ensure long-term preservation of health, ability to work and self-

care skills, as well as improve the quality of life, reduce the risk of disability and death.

the fourth scientific novelty: a correlation was established between the clinical, biochemical, elastographic results of the stages of development, exacerbation and fibrosis of rheumatoid arthritis and chronic diffuse liver diseases and the range of expression levels of microRNA-122 and -221 as molecular genetic indicators. This was put into effect by orders of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital dated October 27, 2023, No. 109 and the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center dated October 24, 2023, No. 336-A / F. (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 15, 2024, No. 3). Social efficiency: It is recommended to improve the early diagnosis and prognosis of the development of complications of the disease by including molecular genetic studies in the standard of examination of patients with RA and CDZD who are at risk of developing complications. Cost-effectiveness: early diagnosis and prediction of specific structural liver disorders in rheumatoid arthritis using molecular genetic tests allowed to reduce the number of days of inpatient treatment and save money on diagnosis and treatment. Conclusion: in patients with rheumatoid arthritis, due to the expression of microRNA-122 and -221, early detection of specific diffuse disorders in the liver, prediction and diagnosis of the development of fibrous tissue in the liver using clinical and laboratory methods will allow to start treatment at an early stage.

the fifth scientific novelty: determination of the expression levels of microRNA-122 and 221 in patients with chronic diffuse liver diseases in rheumatoid arthritis as a basis for early diagnosis and prognosis of the disease was introduced into practice by orders No. 109 of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital dated October 27, 2023 and No. 336-A / F of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center dated October 24, 2023 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of Russia dated July 15, 2024 No. 3). Social efficiency: early detection of specific diffuse disorders caused by expression of microRNA-122 and -221 in the liver of patients with rheumatoid arthritis, prediction and diagnosis of fibrous tissue development in the liver using clinical and laboratory methods, leads to early treatment initiation, shortens disease duration and accelerates recovery. Economic efficiency: early diagnosis and prediction of specific structural liver disorders in rheumatoid arthritis using molecular genetic tests allowed to reduce the number of days of inpatient treatment and save money on diagnosis and treatment. Conclusion: early detection of specific diffuse disorders caused by expression of microRNA-122 and -221 in the liver of patients with rheumatoid arthritis, prediction and diagnosis of fibrous tissue development in the liver using clinical and laboratory methods allows to start treatment early, alternatively prevent timely complications, improve the quality of life of patients and increase the effectiveness of therapeutic measures. The implementation of the obtained results into practice has made it possible to improve early diagnostics, predict the course of the disease and prevent complications, as well as improve the quality of life of patients and increase the effectiveness of treatment measures.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of cited literature. The volume of the dissertation is 176 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Shukurova F.N., Karimov M.Sh., Parpibayeva D.Y., Eshmurzayeva A.A., Gimadutdinova A.R. Genetic aspects of HCV associated arthritis: evaluation of the development and clinical course of the disease // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2022. – № 12(10). – P. 1059-1062. (14.00.00; №2).
2. Shukurova F.N., Parpibayeva D.A. MicroRNA: a prognostic marker for the development of complications of chronic viral hepatitis // Central Asia Journal of Medicine. – Tashkent, 2021. – №3. – С. 125-132. (14.00.00;).
3. Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н. Оценка клинических особенностей ассоциированного артрита при хроническом вирусном гепатите // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2022. – №2. – С. 59-66. (14.00.00; №13).
4. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Раззаков Ш.Р. Дифференциальная диагностика ревматических и HCV-индуцированных заболеваний // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2021. – №6. – С. 68-72. (14.00.00; №13).
5. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Сурункали вирусли гепатит С: бўғимларнинг зарарланиши, ташхислаш ва даволашнинг хусусиятлари // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2022. – №2. – С. 88-91 (14.00.00; №7).
6. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Парпибаева Д.А. Ревматологические проявления, связанные с хроническими вирусными гепатитами: современные подходы к решению проблемы (обзор литературы) // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2022. – спецвыпуск. – С. 155-158. (14.00.00; №13).
7. Parpibayeva D.A., Shukurova F.N., Salayeva M.S., Salimova N.Dj., Sibirskina M.V. MicroRNA-122: a prognostic marker of the pathological state of the liver // Jundishapur Journal of Microbiology, 2022. – №1 (15). – P. 1802-1807 (14.00.00; (3) Scopus).
8. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Клинические особенности течения артрита, ассоциированного с HCV-инфекцией и роль цитокинов в диагностике // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2022г. – №2. – С. 106-114. (14.00.00; №7).
9. Shukurova F.N. Revmatoid artrit va jigarning surunkali diffuz kasalliklari patogenezi va klinik bog‘liqligi haqida zamonaviy tushinchalar (adabiyotlar sharxi) // Тиббиёт ва спорт журнали. – Тошкент, 2023. – №2. – 72-76-б. (14.00.00; №23).
10. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. МикроРНК - ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари кечиш хусусиятлари ва ривожланишининг эрта ташхисотида башоратловчи ноинвазив потенциал

биомаркер // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2023г. – №1. – С. 151-158. (14.00.00; №8).

11. Shukurova F.N., Karimov M.Sh., Eshmurzayeva A.A., Sibirkina M.V., Gimadutdinova A.R. Clinical features of the course of associated arthritis with HCV infection and the role of cytokines in diagnostics // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2022. – №4(15). – С. 97-105. (14.00.00;).

12. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Сурункали вирусли гепатит С: бўғимларнинг зарарланиши, ташҳислаш ва даволашнинг хусусиятлари // Монография. – Ташкент, 2022. – 116 б.

13. Shukurova F.N., Karimov M.Sh. Implication of hepatitis C virus on developing of rheumatic diseases // World Bulletin of Public Health (WBPН). – Germany, 2023. – Vol.21. – P. 49-56. (14.00.00; (23) SJIF 2023: 6.603).

14. Shukurova F.N., Karimov M.Sh., Gimadutdinova A.R. New advances of microRNAs in the diagnosis of chronic diffuse liver diseases in rheumatoid arthritis // International Journal of Studies in Natural and Medical Sciences. – Netherlands, 2023. – Vol.02. – Iss.11. – P. 96-108. (14.00.00; (23) SJIF 2023: 5.234).

15. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Возможности молекулярной диагностики в оценке клинического течения хронического диффузного заболевания печени при ревматоидном артрите // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2024. – №3. – С. 34-38. (14.00.00; №13).

16. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Ревматоид артрит ва жигарнинг диффуз касалликлари билан хасталанган беморларда miR-122/221 нинг экспрессия даражасининг ташҳислаш ва баъоратлашдаги аҳамияти // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2024. – №3. – С. 196-200. (14.00.00; №13).

17. Шукурова Ф.Н. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры повреждения печени, связанного с ревматоидным артритом // Тиббиёт ва спорт журнали. – Ташкент, 2024. – №4. – С. 131-135. (14.00.00; №23).

18. Shukurova F.N., Karimov M.Sh. Revmatoid artrit va jigarining surunkali diffuz kasalliklari bilan xastalangan bemorlarning klinik parametrlari va mikroRNK 122/221 ekspressiya darajasi orasidagi bog‘liqlik // O‘zbekiston tibbiyot jurnali. – Toshkent, 2024. – №4. – 319-325-b. (14.00.00; №8).

19. Shukurova F.N., Karimov M.Sh., Eshmurzayeva A.A. Revmatoid artritli bemorlarda jigarining noalkagol yog‘ xastaligining tarqalishi va klinik kechishini baholash // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – Toshkent, 2025. – №3. – 191-194-b. (14.00.00; №13).

20. Shukurova F.N., Karimov M.Sh. Revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda jigarining surunkali diffuz kasalliklari klinik namoyon bo‘lishida mikroRNK regulatsiyasining ahamiyati // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – Toshkent, 2025. – №3. – 195-198-b. (14.00.00; №13)

II бўлим (II часть; II part)

21. Shukurova F.N. Arthritis associated with the hepatitis C virus and their treatment features // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и

его здоровье. Материалы XXV Международной медико-биологической. – Санкт-Петербург, 2022. – №6. – С. 339-340.

22. Шукурова Ф.Н. Роль полиморфизма гена ИЛ-6 при оценке развития и клинического течения заболевания у пациентов с HCV ассоциированным артритом // Medicus – Волгоград, 2022. – №2. – С. 49-53.

23. Shukurova F.N., Karimov M.Sh. New advances of miRNAs 122 and 221 expression level in diagnosis and prognosis in rheumatoid arthritis with chronic diffuse liver diseases // Patient-Centred Approaches to Medical Intervention. - Taylor & Francis journal, 2024. – P.300-303.

24. Шукурова Ф.Н. Криоглобулинемия - как прогностический фактор тяжести течения заболевания у больных хроническим вирусным гепатитом С-ассоциированным артритом // Диагностика, лечение и профилактика заболеваний опорно-двигательной системы. Человек и лекарство. – Москва, 2022. – С. 101

25. Шукурова Ф.Н. Методы диагностики роль цитокинов в диагностике ассоциированного артрита с HCV-инфекцией // Ўзбекистон Республикаси адлия вазирлиги ҳузуридаги интеллектуал мулк агентлиги № 00656 - 18.05.2022 йил руйхатдан ўтказилган.

26. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Повреждение суставов, ассоциированное с хроническим гепатитом С: современные методы диагностики // управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика. Материалы Российская научно-практическая конференция. – Санкт-Петербург, 2023. – С.200-201.

27. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Распространенность HCV, HBV-инфекции и особенности поражения печени у больных ревматоидным артритом // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – Тошкент, 2023. – №2. – С. 121.

28. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Распространенность внепеченочных клинических проявлений, ассоциированных с хроническим вирусным гепатитом С // Современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению. – Тошкент, 2022. – №2. – С. 62-63.

29. Шукурова Ф.Н. Clinical features of the course of associated arthritis in patients with chronic viral hepatitis // Современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению. – Тошкент, 2022. – №2. – С. 64-65.

30. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. The role of interleukin-6 gene polymorphism in assessing the development and clinical course of the disease in patients with HCV-associated arthritis // Ichki kasalliklarni diagnostikasi va davolashning dolzarb muammolari. – Тошкент, 2022. – С. 11-12.

31. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Поражение суставов, ассоциированное с хроническим гепатитом С: современные методы диагностики // Ichki kasalliklarni diagnostikasi va davolashning dolzarb muammolari. - Тошкент, 2022. – С. 142-143.

32. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Ревматоид артритли беморларда коморбид инфекцион патологияларни аниқлашнинг аҳамияти // Современные аспекты диагностики и лечения ревматических заболеваний. Илмий амалий

семинар. – Тошкент, 2023. – С. 22.

33. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Иммуногенетические методы в диагностике артрита, ассоциированного с гепатитом // Методические рекомендации. – Ташкент, 2023. – 19 с.

34. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари кечишини ташхислашда эпигенетик таҳлил усуллари. // Услубий тавсиянома – Тошкент, 2023. – 23 б.

35. Shukurova F.N. Determination of comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis // International Scientific-Practical Conference “Only English: Advances in Medical Research and Practice Conference” Tashkent, May 23, 2023. – page 24.

36. Shukurova F.N. The pathogenic role of microRNAs in rheumatoid arthritis with liver diseases // Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины. Материалы III Международной научно-практической конференции. – г. Самарканд, 5-6 апреля 2024 г. – №SI-1.1.2024. – С. 138.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 13 мая 2025 года
Объем – 3,9 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 4723 - 2025. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

