

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХИКМАТУЛЛАЕВА АЗИЗА САЙДУЛЛАЕВНА

**HBV, HDV ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ (КЛИНИКА, ТАШҲИС
ВА ИҚТИСОДИЙ ЮКНИ ИНОБАТГА ОЛГАН ҲОЛДА ПРОГНОЗИ)**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Content of the Doctoral (DSc) Dissertation abstract

Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна

HBV, HDV этиологияли жигар циррози (клиника, ташҳис ва иқтисодий юкни инобатга олган ҳолда прогнози)..... 3

Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна

Цирроз печени HBV, HDV этиологии (клиника, диагностика и прогнозирование с учетом экономического бремени)..... 29

Khikmatullaeva Aziza Saidullayevna

Liver cirrhosis of HBV, HDV etiology (clinic, diagnostics and prognosis taing into account the economic burden)..... 54

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 59

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХИКМАТУЛЛАЕВА АЗИЗА САЙДУЛЛАЕВНА

**HBV, HDV ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ (КЛИНИКА, ТАШҲИС
ВА ИҚТИСОДИЙ ЮКНИ ИНОБАТГА ОЛГАН ҲОЛДА ПРОГНОЗИ)**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2017.2.DSc/Tib157 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Вирусология илмий-текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ҳамда «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Асилова Мухайё Убаевна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Камилов Фарход Хайдарович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ахмедова Мубарахон Джалиловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Касимов Илхамджан Асамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти
(Ўзбекистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел/факс: +99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Л. Н. Туйчиев

Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

Н. У. Таджикиева

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

Т. А. Даминов

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда вирусли гепатитлар ва уларнинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, 257 миллион киши сурункали В гепатит (СВГ) вирусини билан зарарланган. Сурункали гепатит В инфекцияси натижасида ривожланадиган жигар циррози (ЖЦ) ва жигар саратони оқибатидан йилига тахминан 686 минг киши нобуд бўлмоқда. Дунё бўйича В гепатит вирус инфекциясининг ривожланиши билан боғлиқ ўлим даражаси барча юқумли касалликлар таркиби ичида 7-ўринни эгаллайди¹. Сурункали вирусли В ва D гепатитлар зўрайиши омиллари, ЖЦ га ўтишини эрта ташхислаш, замонавий вирусологик усулларни амалиётга тадбиқ қилиш, жигар фибрози ташхисида ноинвазив усуллардан фойдаланиш, олиб борилаётган профилактика чоратадбирларни такомиллаштириш, генетик полиморфизм ва фиброз даражасини аниқлашда ўзига хос маркёрларни аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналишлари бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда HBV, HDV этиологияли жигар циррози клиникаси, эрта ташхисоти ва прогнози бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Ушбу мақсадда, вирус этиологияли сурункали диффуз жигар касалликларининг тарқалишини баҳолаш, уларнинг асоратлари ва салбий оқибатларининг ЖЦ га олиб келишига алоҳида эътибор берилмоқда. Таъкидлаб ўтиш жоизки, жигар фиброзини эрта ташхислаш ва даволаш сурункали В ва D гепатит асоратларини олдини олиш ҳисобланиб, муҳим муаммолардан бирига айланди². Жигар циррози ривожланишида вирус генотипини аниқлаш, турли генетик факторларнинг молекуляр-генетик полиморфизмининг аниқлаш, жигар циррозига ўтишидаги зардоб маркёрларини аниқлаш, ЖЦ га ўтишини башоратлаш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимининг ислох қилиш бўйича амалга оширилган тадбирлар натижасида, аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва юқумли касалликларнинг, жумладан, вирусли гепатитларни эрта ташхислаш, даволаш самарадорлигини ошириш ва касалликни олдини олишга қаратилган самарали тадбирлар ўтказилмоқда³. Шулар билан бир қаторда, аҳолига уз вақтида сурункали гепатитларни ташхислаш ва даволаш, HBV, HDV этиологияли жигар циррозининг клиникаси, ташхиси ва иқтисодий юқини инобатга олган ҳолда касалликни зўрайиши омиллари, жигар циррозига ўтишининг ташхиси, прогнози ва клиник жиҳатлари бўйича илмий асосланган натижалар талаб этилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасининг ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар

¹ World Health Organization. Hepatitis B. – Fact sheet April, 2017.

² Вялов С.С. Ташхис алгоритми. Амалий қўлланма. 3- нашр, М.: ТИБ пресс-маълумот, 2011.-128 б.

³<http://www.minzdrav.uz>

стратегиясида⁴, жумладан «соғликни сақлаш соҳасини, энг аввало унинг аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш тизимини янада ислоҳ қилиш» вазифалари белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, В вирусли гепатитнинг генотипик хусусиятларини аниқлаш, аҳоли орасида HBV, HDV жигар циррозини эрта прогнозлаш усулларини такомиллаштириш, касалликни олдини олиш ва даволашнинг клиник-иктисодий самарадорлигини баҳолаш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон Фармони билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар Стратегияси» ва Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 24 июлдаги 537-сон «Ўзбекистон республикасида юқумли касалликлар тарқалишининг олдини олишга доир кўшимча чоратadbирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁵.

Сурункали В ва D гепатитлар, HBV ва HDV этиологияли жигар циррозларини аниқлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of California (АҚШ); University at Munchen (Германия); Vienna Medical University (Австрия); Department of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Department of Medical Research (Тайван); Nottingham University Hospitals NHS Trust, The University of Nottingham, University of Central Lancashire, Department of Hepatology (Англия); С.М. Киров номидаги ҳарбий - тиббиёт академияси, Гастроэнтерология марказий илмий-тадқиқот институти (Россия), Вирусология илмий-текшириш институти, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда сурункали вирусли В ва D гепатитлар ривожланиши омиллари, ташҳиси, прогнози, клиник жиҳатлари ва олдини олишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар асосида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: IL28B ген полиморфизмининг сурункали гепатит В ни даволашда таъсири аниқланган (The Research Center for Hepatitis and Immunology, Япония); В гепатит вирусини ҳар хил

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ПФ-4947-сонли Фармони.

⁵ www.who.int/healthinfo/global_burden_disease; www.who.int/mediacentre; www.cdc.gov ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

генотипларининг тарқалганлиги аниқланган (Department of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Department of Medical Research, Тайван; Қозон давлат тиббиёт университети, Россия; Вирусология илмий-текшириш институти, Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда сурункали вирусли В гепатитнинг молекуляр-генетик тавсифи ва уларнинг ташхисоти, прогнози, клиник жиҳатлари ва профилактика самарадорлигини ошириш мақсадида қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ген полиморфизмининг сурункали гепатит В га таъсирини аниқлаш; жигар фиброзида зардоб маркёрларини аниқлаш; вирусли гепатитларни даволашда тўғридан - тўғри таъсир қиладиган вирусга қарши дори воситаларини ишлаб чиқиш; сурункали В гепатит генотипларининг географик тарқалганлиги, популяциялар ора хилма-хиллиги ва клиник хусусиятларини аниқлашни такомиллаштириш бўйича таклифлар ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖЦ га бағишланган адабиётларда келтирилган тадқиқотлар натижаларига кўра, баъзи касалликларнинг келиб чиқиши, кечиши ва даволашда генетик омиллар муҳим аҳамият касб қилади. Маълумки, турли генларнинг касалликларда генетик мойилликнинг пайдо бўлишидаги ҳиссаси турли популяцияларда бир-биридан сезиларли даражада фарқ қилади ҳамда беморларда касаллик пайдо бўлишининг генетик хавфини аниқлашда аллеллар ва генотипларнинг учраш даражаси, унинг қайси популяцияга тегишлигига боғлиқлиги бу маълумотларни турли популяцияларда қўллашда қийинчиликларга сабаб бўлмоқда (X.L.Jiao, Y.T.Gao, L.Jing et al., 2011).

Сурункали вирусли гепатит ташхисининг деярли 30% аниқланиши ноъмалум бўлиб қолмоқда. Уларнинг катта қисми жигарнинг оғир касаллигига чалинган беморлар бўлиб, уларда касаллик этиологияси аниқланмай қолади. Беморларнинг 8% дан кўпроғида вирусли гепатит В нинг яширин шаклида кечувчи инфекция эканлиги аниқланган (M.Rizvi, M.Azam, A.Sultan, I. Malik et al., 2014.). Касалликнинг клиник тавсифи ва оқибатлари жигар фиброзининг кечиши билан боғлиқлигига бағишланган тадқиқотлар ривожланмоқда (G.Fattovich, F.Bortolotti, F.Dorato et al., 2008; S.Y. Kim, Y.Y. Kuaw, J. Cheong, 2017). Жигар фибрози ташхисининг ноинвазив усуллари ишлаб чиқилган (L.Castera, 2011; L.Rizzo et al., 2011; З.А.Лемешко, 2011; G. Ferraioli, et al., 2012).

Ҳозирги вақтда сурункали вирусли гепатитларнинг ЖЦ га ўтишининг прогностик маркёрлари аниқлана бошланди (K. Ito, A. Kuno, Y. Ikehara, M. Sugiyama, 2012; D. Du, X. Zhu, A. Kuno et al., 2012; A. Kuno, Y. Ikehara, Y. Tanaka, K. Ito et al., 2013). Жигар фибрози аниқлаш учун математик моделлар яратилмоқда (B.Cowie, H.Kelly, 2010; A.Friedman, W.Hao, 2017). ЖЦ ни ривожланиш хавфининг ортиб бориши вирус ва одам организми омилларига боғлиқдир. Касаллик натижасига таъсир кўрсатувчи омиллардан бири бу қон зардобиди вируснинг миқдоридир. Тайванда олиб борилган тадқиқотлар натижасида, ЖЦ ривожланиш хавфи HBsAg ва АлАТ

даражасига боғлиқ эмаслиги, аммо вирус миқдорига боғлиқлиги аниқланди. Зардобда HBV ДНК миқдорининг ортиши билан ГЦК пайдо бўлиш хавфи сезиларли даражада ошганлиги кузатилди (У.Н. Поеје et al., 2006).

Адабиётлар таҳлили ҳеч қандай башоратлаш кўрсаткичлари ЖЦ асоратлари хавфини ишончли равишда баҳолай олмаслигидан гувоҳлик беради. Шу сабабли, вирусли гепатитларда долзарб муаммолардан бири ЖЦ ривожланиши предикторларини аниқлаш ҳисобланади. Касалликнинг клиник кўринишлари ва оқибатларининг жигар фибрози шаклланиши билан боғлиқлиги ҳамда В гепатит вирусининг генетик хусусиятларини аниқлаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Вирусология илмий-текшириш институти илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ АДСС 21-2 «IL28В ген полиморфизми ва жигар фибрози зардоб маркёрларини аниқлаш асосида сурункали вирусли гепатитларнинг жигар циррозига ўтишни башорат қилиш, даволаш ва олдини олишнинг янги йўналишларини ишлаб чиқиш» (2012-2014 йй.) ва АДСС 15.20.2 «Ўзбекистон шароитида вирусли жигар циррозларини олдини олишда прогнозли ва математик моделларни қўллаган ҳолда иқтисодий унумли моделини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) мавзуси ҳамда Вирусология илмий-текшириш институти ва Япониянинг «Гепатитлар ва иммунология» илмий текшириш маркази ўртасида тузилган ҳамфикрлик меморандуми (2011-2017 йй.) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали вирусли В ва D гепатитларнинг ЖЦ га ўтишида зўрайиш омиллари ва прогностик қонуниятлар ахамиятини аниқлаш, ЖЦ нинг клиник - диагностик ва профилактик жиҳатларини ўрганиш ва ҳақиқий тарқалишини ва иқтисодий юқини ҳисобга олган ҳолда аниқлашдан иборатдир.

Тадқиқотнинг вазифалари:

HBs-антигенемия ҳолатлари тарқалганлигини ва HBV этиологияли ЖЦ ни аниқлаш;

HBV, HDV этиологияли ЖЦ нинг клиник жиҳатларини ва лаборатор тавсифини аниқлаш;

республикада HBV инфекциясининг генотипик хусусиятларини аниқлаш;

сурункали вирусли В ва D гепатитларда жигар фибрози даражасини аниқлашда WFA+-M2BP зардоб маркёрини қўллашни асослаш;

жигар фибрози ташҳисида ноинвазив усуллар самарадорлигини баҳолаш;

IL28В ген полиморфизми фибрознинг жигар циррозига ўтишидаги башоратли маркёр эканлигини асослаш;

вирусли ЖЦ билан боғлиқ ижтимоий-иқтисодий зарарни баҳолаш. Сурункали вирусли гепатитларни даволашнинг клиник-иқтисодий таҳлилинини ўтказиш;

генетик полиморфизм ва фиброз даражаси асосида сурункали гепатит В ва D ларининг оқибатларини даволаш стратегияси, профилактикаси ва таҳлилининг математик моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида вирусли этиологияли жигар циррозли 357 нафар, сурункали В гепатит билан 113 нафар беморлар ҳамда 1645 амалий соғлом шахслардан HBsAg ва anti-HCV га қон олинган.

Тадқиқотнинг предмети веноз қони ва қон зардобини биокимёвий, серологик, молекуляр-генетик, зардоб маркёрларини миқдорий аниқлаш, организмнинг генетик омиллари ва вируснинг генотипик белгиларни ўрганиш мақсади учун; жигар биоптати гистологик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Скрининг, умумий клиник, биокимёвий, серологик, молекуляр-генетик, инструментал, математик моделлаш ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

D генотипнинг юқори тарқалиш частотаси ва HBV-инфекциянинг зўрайишида D генотипининг аҳамиятлилиги исботланган;

илк бор вирусли жигар циррозини башоратлашда WFA+-M2BP маркёри юқори даражасининг аҳамияти асосланган;

HBV вирусли юкламасининг ва инсон генетик омилларининг башоратловчи маркёр сифатида сурункали гепатит В ва D зўрайишига ва ЖЦ шаклланишига таъсири аниқланган;

илк бор сурункали D гепатит зўрайиши ва жигар циррози шаклланишида интерлейкин 28В башоратлаш маркёри сифатида аниқланган;

сурункали В ва D гепатитларни жигар циррози билан таққослаш асосида даволашнинг иқтисодий харажатларини ҳисобга олган ҳолда бевосита таъсир қилувчи вирусга қарши дори воситалари-нуклеотидлар ва нуклеозидларнинг аналоглари билан эрта даволаш асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қонда HBsAg бўлган шахсларнинг аниқ сони алоҳида аҳоли гуруҳларида скрининг тадқиқотлар орқали баҳоланган;

сурункали HBV инфекцияли беморларда жигар фибрози даражасини баҳолаш ва касалликни олдиндан айтиш учун ноинвазив усул сифатида WFA+-M2BP зардоб маркёрларини қўллаш зарурлиги асосланган;

вирусли гепатит В ва D оқибатларини аниқлаш учун IL28В геннинг ҳудудидаги генетик вариацияларнинг башоратли аҳамияти асосланган.

В гепатит вирусининг генотиби ва вирус миқдорини касаллик оқибатларининг башоратлаш маркёри сифатида қўллаш исботланган;

сурункали гепатитли беморларни чуқур ташҳислаш ва даволаш учун касаллик зарарини баҳолаш ва зарур маблағларни ҳисоблаш усули ишлаб чиқилган;

вирусли гепатитлар ва уларнинг оқибатларини статистик ҳисобга олишнинг янги шакллари республика субъектлари амалиётига жорий этилган ва улар бўйича ҳудудий регистрлар маълумотларини марказлаштирилган таҳлиллаш ишлаб чиқилган;

сурункали В ва D гепатитларда жигар циррозини башоратлашда электрон-ҳисоблаш машиналари учун дастурлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти HBV, HDV этиологияли жигар циррозидида патологик жараённинг шаклланиш механизмини, СВГ нинг ЖЦ га айланиши омилларининг қонуниятини ва прогностик аҳамиятини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Илк бор вирусли жигар циррозини башоратлаш учун жигар фибрози зардоб маркёрларининг ва молекуляр-генетик тадқиқотлар билан гепатит В генотипларнинг тарқалганлигини аниқлаш, вирусли гепатитларнинг оқибатларини эрта ташхислаш учун пойдевор эканлиги асосланган. Инсон генетик омиллари жигар шикастланишининг чуқурлигини ва касалликнинг оқибатларини олдиндан айта олиш учун қўлланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти вирусли ЖЦ нинг ижтимоий-иқтисодий зарарини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган прогнозлаш модели ўз вақтида даволаш тактикасини амалга оширишга ва вирусли гепатитларнинг салбий оқибатларининг олдини олишда дифференциал ёндашувни ишлаб чиқишга асос бўлган. Касаллик келтирган зарарни ва жамиятнинг барча харажатларини комплекс баҳолаш мавжуд вазиятни яхшилашга қаратилган хатти-харажатлар кетма-кетлигини аниқлашга, шунингдек, ЖЦ нинг ташхиси, профилактикасининг янги усулларини жорий этишнинг иқтисодий самарадорлигини олдиндан аниқлашга ёрдам берган. Жигарни регулятор функциясини бажарилган математик моделлаштириш ЖЦ да генетик полиморфизм ва фиброз даражасини ҳисобга олган ҳолда сурункали В ва D гепатитлар натижаларини аниқлаш ва прогнозлаш учун дастурий тизимни ишлаб чиқишда қўлланилди.

Ўтказилган математик моделлаштиришда жигарнинг регулятор функциясини қўллаган ҳолда, дастурий диагностик тизимни ишлаб чиқиш ва генетик полиморфизм ва фиброз даражасини инобатга олиб сурункали гепатит В ва D натижаларини прогноз қилишда ишлатилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали вирусли В ва D гепатитлар зўрайиши омиллари, ЖЦ га ўтишининг ташхиси, прогнози ва клиник жиҳатлари қонуниятларини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар натижалари асосида:

«IL28B ген полиморфизми ёрдамида жигар циррозини прогноз қилиш усули» мавзусидаги услубий тавсиялар ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 12

январдаги 8н-д/94-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиялар сурункали вирусли В ва D гепатитларда IL28В ген полиморфизми ёрдамида жигар циррозини прогноз қилиш имконини берган;

юқумли касалликлар ташҳиси, даволаш стандартлари ва даволаш баённомалари (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 16 декабрдаги 525 -сон буйруғи). Мазкур меъёрий хужжат юқумли касалликларни ташҳислаш ва самарали даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ҳамда касалликни камайтириш имконини берган;

«Сурункали гепатитлар ва вирус этиологияли жигар циррозларини аниқлаш учун дастур» тасдиқланган ва соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Вирусология илмий-текшириш институти ва Чирчиқ шаҳрининг Тошкент вилояти юқумли касалликлар шифохонаси амалиётига тадбиқ этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 12 январдаги 8н-д/94-сон маълумотномаси). Мазкур дастур сурункали вирусли В ва D гепатитларни ўз вақтида ташҳислаш ва даволаш орқали ЖЦ нинг олдини олиш ҳамда эрта ташҳислаш имконини берди.

сурункали вирусли В ва D гепатитлар зўрайиши омиллари, ЖЦ га ўтишининг ташҳиси, прогнози ва клиник жиҳатлари қонуниятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Вирусология илмий-текшириш институти клиникаси, Тошкент шаҳар Республика сурункали соматик касалликлар маркази, Бухоро, Навоий, Сурхондарё, Самарқанд вилоят юқумли касалхоналари амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 3 февралдаги 8н-р/15-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар асосида жигардаги яллиғланиш жараёни даражасини камайтиришга, жигар фиброзини ҳаққоний аниқлашга, ЖЦ ни башоратлашга, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 10 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 36 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан, 15 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, саккизта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 187 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республикада фан ва технологиялар ривожланишининг

устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Сурункали вирусли В, D гепатитлар ва жигар циррозлари тавсифларининг замонавий таҳлили (ташҳиси, клиникаси, прогнози, молекуляр-генетик хусусиятлари ва ижтимоий-иқтисодий юкни баҳолаш)»** деб номланган биринчи бобида ЖЦ нинг этиологияси, клиникаси, тарқалганлиги ва HBV нинг генотиплар тавсифи, ЖЦ зўрайишининг генетик омиллари (Host factor), сурункали вирусли гепатит В ва D нинг ЖЦ га ўтишининг прогностик маркёрлари, ЖЦ нинг олдини олиш учун сурункали вирусли гепатит В ва D ни даволаш ҳақида замонавий маълумотлар келтирилган. ЖЦ нинг ижтимоий-иқтисодий юкининг баҳоси берилган, жигар фиброзининг регулятор вазифасининг математик модели тузилганлиги кўрсатилган. Ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар асосида ўз ечимини топмаган ва батафсил ўрганилиши талаб қилинган масалалар аниқланди, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ривожлантириш зарурлиги тасдиқланган.

Диссертациянинг **«Текширувда бўлган беморлар ва тадқиқот усулларининг тавсифи»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материали ва усуллари баён этилган. Иш Вирусология ИТИ да амалга оширилган. 20 ёшдан 60 ёшгача бўлган вирус этиологияли ЖЦ билан касалланган 357 та бемор назоратда бўлди, улардан HBV этиологияли ЖЦ билан касалланган беморлар 67 та, HDV этиологияли ЖЦ 140 та кишини ташкил этди ва HCV ЖЦ билан 150 та киши назорат гуруҳи учун олинди. Барча беморлар Вирусология ИТИ диспансер-поликлиника бўлимида кузатилди, улардан бир қисми клиникада стационар даво олишган.

Республикада HBV генотипларининг тарқалганлигини аниқлаш учун Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида яшовчи турли фаолликдаги сурункали вирусли гепатит В ташҳиси тасдиқланган 141 та бемор текширилди. Ушбу СГВ беморларнинг 113 тасида генотип аниқланди.

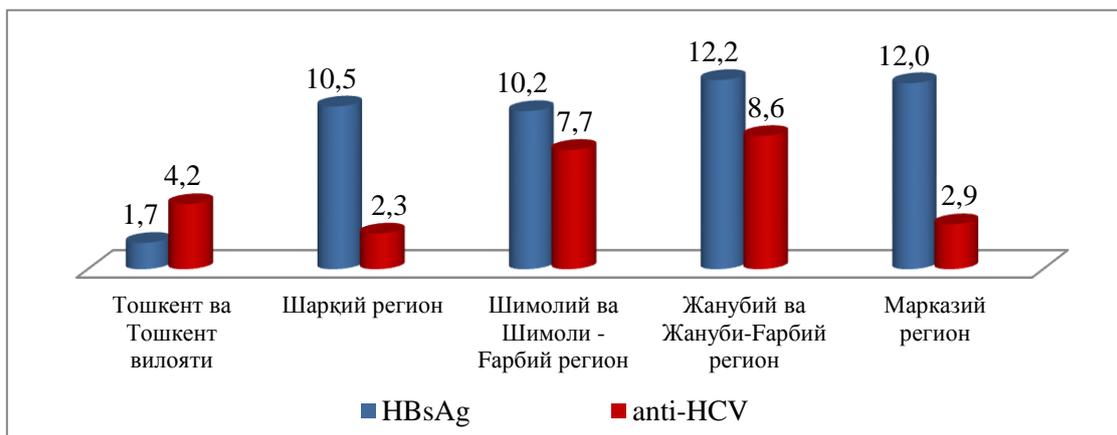
ЖЦ юкни ўрганиш учун скрининг текширувлари ўтказилди. Қонида HBsAg ва anti-HCV мавжудлигига жигар касалликлари бўйича рўйхатга олинмаган 15 ёшдан 50 ёшгача бўлган 1645 та киши текширилди.

Клиник, биокиёвий (АлАТ, АсАТ, билирубин, альбумин, ГГТП, а-ФП), серологик (ИФА), молекуляр-биологик (ПЗР), инструментал (ултратовуш, эластография, жигар биопсияси), математик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилди.

Диссертациянинг **«Республикада вирусли жигар циррози билан боғлиқ жорий эпидемиологик ва ижтимоий юкни баҳолаш»** деб номланган учинчи бобида Ўзбекистон республикасида вирусли гепатитлар ва HBV туфайли юзага келган жигар циррози билан боғлиқ жорий эпидемиологик ва ижтимоий юкка баҳо берилган. Ўзбекистон Республикасида сурункали вирусли гепатитларнинг тарқалганлиги ва

вирусли ЖЦ нинг ривожланиш хавфи мумкинлигининг прогнози келтирилган.

Республиканинг 5 та вилоятларида скрининг текширувлар олиб борилди. Ўтмишда жигар касалликлари бўйича мурожаат қилмаган ва бошқа касалликлар туфайли шикоятлари бўлмаган шартли соғлом бўлган шахсларнинг 1645 та қон намунаси HBsAg ва anti-HCV мавжудлигига текширилди. Вилоятлардан олинган 1645 та қон намунасида HBsAg 136 (8,3%), anti-HCV 92 (5,6%) аниқланди. 1-расмда Республиканинг 5 та вилоятининг аҳолиси орасида HBsAg ва anti-HCV учраш ҳоллари кўрсатилган.

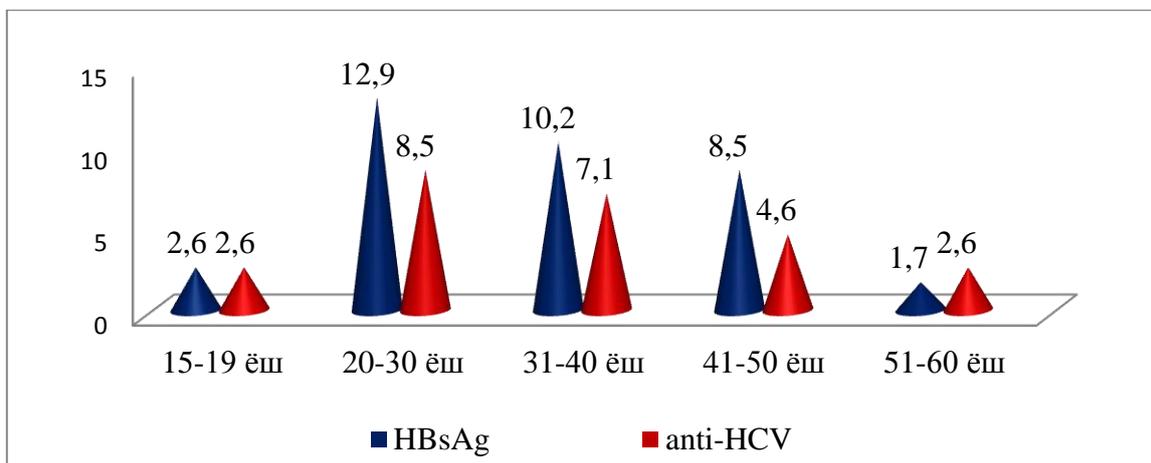


1-расм. Ўзбекистон Республикаси вилоятлари аҳолисида HBsAg ва anti-HCV учраш даражаси

HBs-антигенемиянинг энг кўп фоизи Жанубий ва Жануби-Фарбий регионларда (12,2%), Марказий регионларда (12,0%) кузатилди, камроқ Шарқий регионда (10,5%), Шимолий ва Шимоли-Фарбий регионларда (10,2%) кузатилди. HBs-антигенемиянинг энг кам учраш частотаси Тошкент ва Тошкент вилояти ҳудудларида кузатилди.

Биз HBsAg ва anti-HCV мусбат бўлган шахсларнинг ёшга боғлиқ жиҳатларини кўриб чикдик. 136 та HBsAg мусбат бўлган шахслар орасида HBsAg энг кўп 20-30 ёшдаги (41,9%), 31-40 ёшдаги (26,4%) ва 41-50 ёшдаги (24,3%) гуруҳларда учради. 2-расмда ёш гуруҳлари бўйича текширилган шартли соғлом одамларнинг умумий сонидан келиб чиққан ҳолда HBsAg ва anti-HCV мусбат шахсларнинг ёш таркиби кўрсатилган. Расмда қайд этилганидек, умумий текширилган шахсларнинг орасида энг кўп HBs-антигенемия частотаси шунингдек, 20-30 ёшга (12,9%) ва 31-40 ёшга (10,2%) тўғри келди. Тошкент шаҳрида, anti-HCV мусбат бўлган шахсларнинг аксарияти 31-40 ёшга тўғри келди.

Олинган маълумотлар, шубҳасиз гепатит В билан Ўзбекистон Республикаси аҳолисининг энг меҳнатга лаёқатли қисми зараланишини кўрсатди. Қонида HBsAg бўлган кишиларда жигар циррози ва ГЦК ривожланиш хавфи юқорилиги маълумдир.



2-расм. Ёш гуруҳлари бўйича шартли соғломларда HBsAg ва anti-HCV мусбат шахсларнинг фоиз таркиби

Шундай қилиб, гепатит В нинг ижтимоий аҳамияти 20-40 ёшдаги шахслар орасида касалликнинг юқори тарқалганлиги билан белгиланади. Ушбу ёш гуруҳи мамлакатнинг асосий репродуктив аҳолиси ва меҳнат салоҳиятини ташкил этади, шунинг учун мамлакат иқтисодиёти учун катта аҳамиятга эгадир.

Расмий хужжатларда ва аҳолининг мақсадли текширувлари натижасида ёки алоҳида гуруҳлардан олинган кўрсаткичлар орасида ЖЦ нинг тарқалиш даражаси бўйича мазмунли фарқ мавжуд.

Яқин 5-10 йилда Ўзбекистон Республикаси аҳолиси орасида ЖЦ нинг тарқалиши ўрганилди. Ўтказилган аввалги скрининг текширувлар натижаларини ҳисобга олган ҳолда, қонда HBsAg ва anti-HCV аниқланган, лекин ҳисобга олинмаган шахсларнинг сонига нисбатан, яқин келажакдаги йиллар учун ЖЦ билан касалланиши мумкин бўлган беморлар сонини ҳисоблашга ҳаракат қилдик.

Расмий маълумотларга кўра, 2016 йилга келиб Ўзбекистон Республикасининг катта аҳолиси 22619576 кишини ташкил этди, аҳолининг 8,3% да HBsAg аниқланди. Агар «соғлом» ташувчилар 15-20% ни ташкил этишини ҳисобга оладиган бўлсак, 22619576 кишидан HBsAg тахминан 1877425 кишида бўлиши мумкин, тахмин қилинувчи қайд этилмаган СГВ билан касалланган беморлар сони 1502000 кишини ташкил қилиши мумкин. Келгуси 5-10 йил ичида ҳисобга олинмаган ЖЦ сони 300400 (20% СГВ дан) ҳолатларда бўлиши мумкин, Давлат статистика қўмитасининг расмий маълумотларига қўшимча тарзда.

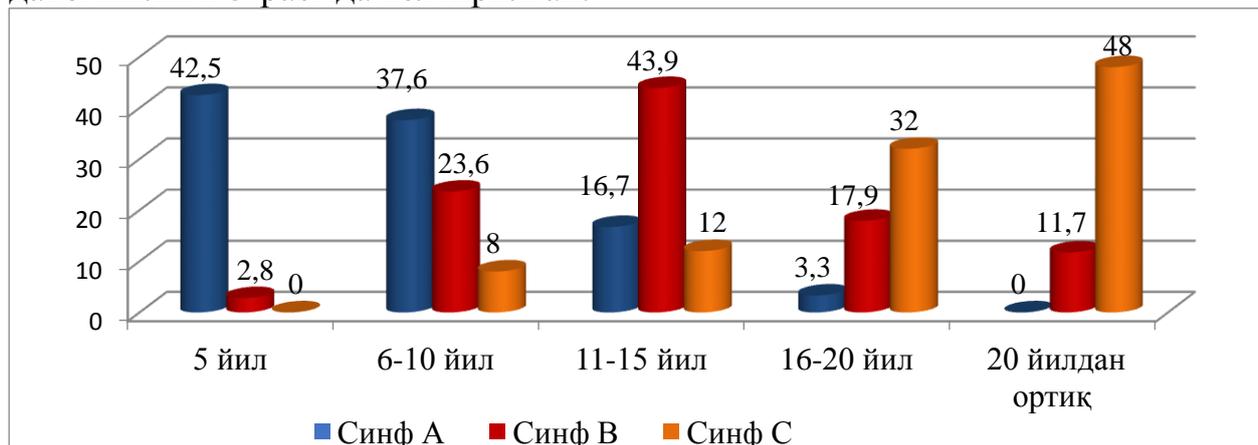
Тошкент шаҳридаги учта поликлиникада сурункали гепатит билан касалланган 181 та беморлар орасида ЖЦ билан оғриган беморларни аниқлаш учун скрининг текширувлари ўтказилди. ЖЦ билан касалланган беморлар 3,3% ни ташкил қилди. 2016 йилги Давлат статистика қўмитаси маълумотларига кўра, СГВ билан касалланган беморлар тахминан 34464 кишини ташкил қилади. Улардан ЖЦ 3,3%, яъни 1137 кишида аниқланиши мумкин.

Сурункали гепатит билан касалланган беморлар сонининг кўпайиши ва ҳисобга олинмаган вирусли гепатитлар фониди, келгуси 5-10 йил мобайнида ЖЦ билан касалланиш кўрсаткичларининг ортишини кутиш мумкин.

Диссертациянинг «**Вирусли жигар циррозининг клиник-лаборатор тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида HBV ва HDV этиологияли жигар циррозининг клиник-лаборатор тавсифи келтирилган. ЖЦ билан касалланган 357 нафар бемор клиник-лаборатор текширувдан ўтказилди, улардан, 67 та HBV этиологияли ЖЦ, эркаклар 37 (55,2%), аёллар 30 (44,8%), 140 та HDV этиологияли ЖЦ, эркаклар 75 (53,6%), аёллар 65 (46,4%) ташкил этди, HCV этиологияли ЖЦ билан 150 та бемор назорат гуруҳига олинди, эркаклар 80 (53,3%), аёллар 70 (46,7%) ташкил қилди. Ўртача ёш $46,9 \pm 5,6\%$, $34,2 \pm 3,8$ ва $52,5 \pm 2,5$ ёшни тегишли равишда ташкил этди.

Патологик жараённинг оғирлигига қараб беморларнинг тақсимланиши қуйидагича бўлди: HBV этиологияли ЖЦ да А синфига 28 (41,8%) беморлар, В синфига 35 (52,2%), С синфига 4 (6,0%), беморлар киритилди. HDV этиологияли ЖЦ да А синфига 52 (37,1%), В синфига 77 (55,0%) ва С синфига 11 (7,9%) беморлар киритилди. HCV этиологияли ЖЦ да А синфига 40 (26,7%), В синфига 100 (66,7%), С синфига 10 (6,7%) беморлар киритилди. ЖЦ эркакларда кўпроқ кузатилди. Касаллик барча ёш гуруҳларида кузатилди, лекин кўпроқ 21-40 ва 41-60 ёшларда учради.

ЖЦ ни эрта ташҳислашнинг мураккаблиги дастлабки клиник кўринишларнинг хилма-хиллиги билан боғлиқ. Турли этиологияли ЖЦ нинг клиник кўринишида сезиларли фарқлар кузатилмади. HCV этиологияли ЖЦ бундан мустасно бўлди, унда симптомлар частотаси кам бўлиб ва яққол ифодаланмаганлиги кузатилди. Барча беморларда касалликнинг давомийлиги турлича бўлди. Жараён турлича ифодаланганда касалликнинг тахминий давомийлиги 3-расмда келтирилган.



3-расм. ЖЦ нинг турли синфларида касалликнинг давомийлиги

ЖЦ нинг А синфидаги беморларнинг деярли ярмида касаллик давомийлиги 5 йилгача бўлди, камроқ 6-10 йил ва ундан ортиқ, ўртача $6,8 \pm 0,8$ кузатилди. ЖЦ нинг В синфида касаллик давомийлиги бўлди, асосан 11-15 йил, камроқ 6-10 йил, ўртача $12,5 \pm 2,4$ кузатилди. ЖЦ нинг С синфида касаллик 16-20 йил ва ундан ортиқ давом этди, ўртача $19,7 \pm 3,2$ бўлди, бемор

ҳолатининг оғирлиги касалликнинг давомийлигига боғлиқ бўлди. Касаллик муддатининг ортиши билан оғир клиник кўринишлар частотаси деярли ошади.

Биз вируснинг репликатив фаолиятини жигар шикастланишининг турли даражаларида баҳоладик. ЖЦ нинг А ва В синфидаги беморларда касалликнинг зўрайиши билан вирус юкламасинининг ортиш тенденцияси кузатилди. Аммо умуман олганда вирус юкламаси ЖЦ нинг ифодаланиш даражаси билан боғлиқ бўлмади. HDV этиологияли ЖЦ да бемор ҳолатининг зўрайиши билан вирус юкламаси ортиб бориши кузатилди, аммо фарқ ишончли бўлмади.

Биз вирус юкламасининг касаллик давомийлигига боғлиқлигини кузатдик. ЖЦ да вирус юкламаси муҳим аҳамиятга эга бўлмади, у жараённинг оғирлиги билан боғлиқ бўлмади, лекин касаллик давомийлиги билан боғлиқ бўлди. Яъни, касалликнинг давомийлиги ошиши билан вирус юкламаси ортади.

ЖЦ ривожланишининг дастлабки босқичларини аниқлаш жуда қийин. Клиник белгиларсиз ёки минимал белгилар билан кечиши мумкин, бу эса, уларнинг ташҳисотини қийинлаштиради, натижада клиник ва гистологик ташҳиснинг, клиник кўриниш ва инструментал текширув усуллари кўрсаткичлари ўртасида номувофиқликни келтириб чиқаради. HBV, HDV ва HCV этиологияли ЖЦ нинг белгилари тахминан бир хил, аммо HDV инфекциясида белгилар кўпроқ яққол ифодаланиши кузатилди. Вирусли гепатит В билан боғлиқ ЖЦ билан касалланган беморларнинг кўпчилигида касаллик латент ёки унинг кам ифодаланган белгилари билан кечиши кузатилди. Шифокорлар беморнинг аҳволини баҳолай олмайди, чунки беморлар СВГ ташҳиси билан кузатувда бўлишган. HDV инфекция билан касалланган беморларда жигар етишмовчилиги ташқи белгиларининг кўриниши, талоқнинг катталишиши, жигарнинг катталишиши ва зичлашиши каби яққол ифодаланган клиник белгилар кузатилди. HDV этиологияли ЖЦ нотўғри ташҳисланган. Ташҳисни аниқлаштириш учун 41 та беморда жигар биопсияси гистологик таҳлил билан ўтказилди, бир вақтнинг ўзида ушбу беморларнинг жигар эластография натижалари билан таққосланди. Гистологик маълумотлар клиник ташҳис билан таққосланди. Қуйидаги натижалар олинди. HBV инфекцияли 12 та беморлардан, 2 тасида (16,7%) клиник ташҳис гистологик таҳлил билан мос келмади, касаллик клиник белгиларининг кам ифодаланганлиги туфайли СВГ ташҳиси қўйилган. Жигар биоптати текширилганда ЖЦ аниқланди. HDV инфекцияси билан касалланган беморларнинг умумий сонидан клиник ташҳиснинг гистологик ташҳис билан мос келмаслиги 7 та (24,1%) беморларда кузатилди. Улардан ЖЦ клиник ташҳиси бўлган 5 та беморларда гистологик текширувларда сурункали гепатит минимал фаоллик F0-1, 2 та беморларда сурункали ўртача ифодаланган гепатит F1-2 кузатилди. Яна 6 та беморда сурункали гепатитдан ЖЦ га ўтиш босқичи кузатилди, яъни хали ривожланмаган ЖЦ.

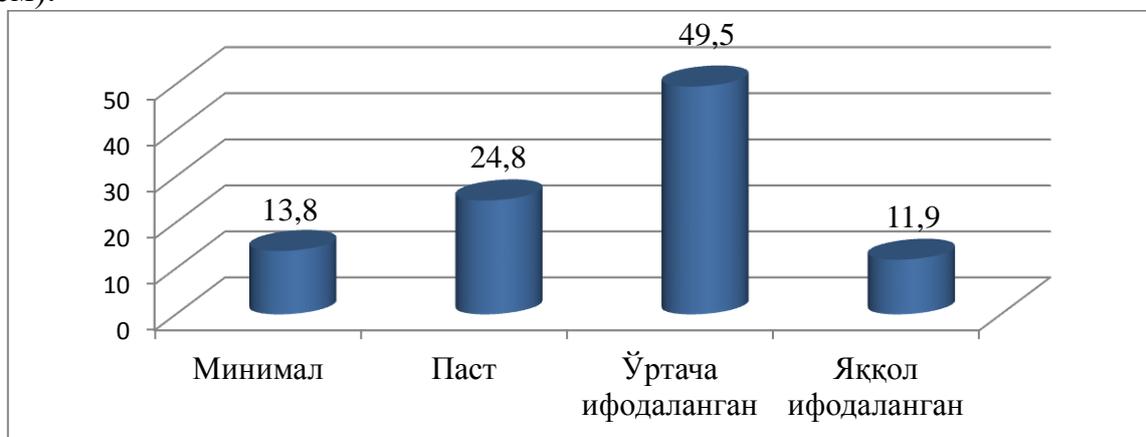
Биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши беморларнинг бир қисмида кузатилди. Қонда билирубиннинг ошиши 49,8% ҳолатларда кузатилди, унинг

максимал кўрсаткичлари 180 ммоль/л гача бевосита фракция ҳисобига ошди. Муайян беморларда билирубинемия тўлқинли характерга эга бўлиб, кўтарилиш ва камайиш даврларидан иборат бўлди. ЖЦ билан касалланган беморлар орасида α -ФП миқдорининг ошиши HBV инфекцияда 31 (46,3%), HDV инфекцияда 86 (61,4%) ва HCV инфекцияда 42 (28,0%) беморларда кузатилди. Уларнинг даражаси 28 дан 120 нг/мл гача ўзгариб, ўртача $32,5 \pm 8,9$ ва $53,0 \pm 9,3$ нг/мл ни тегишли равишда ташкил этди. α -ФП даражаси барча ЖЦ да патологик жараён оғирлигига боғлиқ бўлди ва жигар функционал ҳолатини ишончли акс эттирди.

Республикада HBV генотипларининг тарқалганлиги ўрганилди. Жами 113 та қон зардоб намуналари муваффақиятли генотипланди. Ўзбекистонда яшовчи гепатит В билан касалланган беморларда умуман HBV нинг иккита генотиби: генотип А (3,5%) ва генотип D (96,5%) аниқланди.

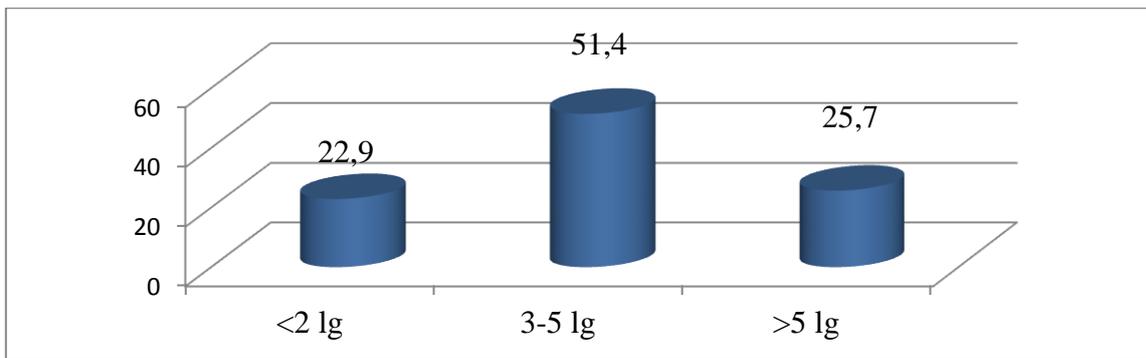
А генотипига эга бўлган 4 та бемордан 3 нафарида СВГ нинг паст фаоллик даражаси, 1 та беморда ўрта фаол даражаси кузатилди. Биокимёвий текширувлар натижаларига кўра, бу беморлар қонида билирубин миқдори 20,0 дан 25,0 мкмоль/л гача ўзгариб, ўртача $22,4 \pm 1,5$ мкмоль/л ни ташкил қилди. Жигар ферментларининг фаоллик даражаси $32,4 \pm 2,3$ МЕ га тенг бўлган ўртача қиймат оралиғида белгиланди.

Фаоллик даражаси бўйича D генотиби бўлган беморларнинг тақсимланиши қуйидагича бўлди: минимал - 13,8%, паст - 24,8%, ўртача ифодаланган – 49,5%, яққол ифодаланган – 11,9% беморларда кузатилди (4-расм).



4-расм. HBV нинг D генотиби бўлган беморларнинг фаоллик даражаси бўйича тақсимланиши

D генотипида беморларнинг ярмидан кўпроғи қонда HBV ДНК нинг ўртача 56 (51,4%) миқдорига эга бўлди, паст 25 (22,9%), юқори миқдори 28 (25,7%) ни ташкил этди (5-расм).

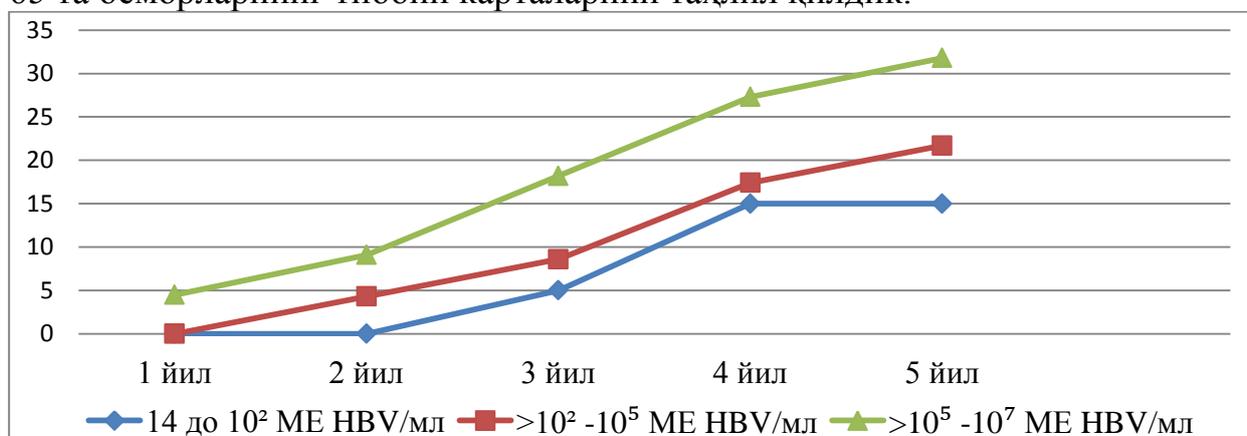


5-расм. HBVнинг D генотиби бўлган беморларнинг вирус юкламаси даражаси бўйича тақсимланиши

Бизнинг тадқиқотларимиз натижалари Ўзбекистонда D генотиби устунлик қилади ва A генотиби жуда кам учрайди деган хулосага келишимизга имкон беради. Вирусларнинг генетик хусусиятлари касалликнинг кечиши ва оқибатини аниқлаши мумкин. Генотип D юқори зўрайиш хавфига эга. Вирус генотиби СВГ прогнози учун маркёр бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Диссертациянинг «**Жигар фиброзини ноинвазив ташхислаш усуллари ва сурункали вирусли В ва D гепатитларида ЖЦ ривожланиш хавфини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида, жигар фибрози ташхисотининг ноинвазив усуллари самарали баҳолаш ва ЖЦ ни олдиндан айтиш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари келтирилган.

ЖЦ ривожланиш хавфининг юқорилиги вирус ва организмнинг маълум омиллари билан боғлиқ. Касаллик оқибатига таъсир қилувчи вирус омилларидан бири бўлиб қон зардобда вируснинг концентрацияси ҳисобланади. ЖЦ ривожланишининг прогностик маркёри сифатида вирус юкламасининг юқори кўрсаткичларининг аҳамиятини аниқлаш учун биз узок вақт давомида 5 йил диспансер назоратида турган ва HBV ДНК сифатини аниқлаш учун ҳар йили қон топширган вирусли В гепатит билан касалланган 65 та беморларнинг тиббий карталарини таҳлил қилдик.



6-расм. ЖЦ ривожланиш хавфининг вирус юкламасига боғлиқлиги

6-расмда вирус юкламасининг касаллик оқибатига таъсири кўрсатилган. Бир йил ўтгач, қонда вирус концентрацияси юқори бўлган

беморларнинг атиги 4,5% да ЖЦ аниқланди. 2 йил ўтгач, вирус концентрацияси ўртача бўлган гуруҳда 4,3%, юқори бўлган гуруҳда 9,1% ҳолатларда ЖЦ аниқланди. 3, 4 ва 5 йилдан сўнг вирус юқламаси ўртача бўлган беморларда ЖЦ 8,6%, 17,4%, 21,7% беморларда, қонда вирус концентрацияси юқори бўлган беморларда 18,2%, 27,3% ва 31,8% ва вирус миқдори паст бўлган беморларда 5%, 15%, 15% ҳолатларда тегишли равишда кузатилди. СВГ билан касалланган беморларда ЖЦ га трансформация вируснинг циркуляция даражасига боғлиқ бўлди. HBV ДНК нинг юқори даражаси СВГ нинг ЖЦ га зўрайишининг предиктори бўлиб ҳисобланади.

Жигар фиброзининг зардоб маркёрлари сифатида WFA+-M2BP ни қўлладик, улар 41 та СВГ лар ва вирусли ЖЦ билан касалланган беморларда баҳоланди. WFA+-M2BP нинг ташхисий самарадорлиги пункцион биопсия ва жигар эластографияси каби фибрознинг турли маркёрлари билан таққосланди. Ташхислар гистологик текширув параметрларига қаратилган.

СВГ ва вирусли гепатит В+D билан касалланган беморларда WFA+-M2BP ўртача кўрсаткичлари орасида ишончли фарқ кузатилмади. СВГ нинг паст фаоллигида WFA+-M2BP нинг юқори кўрсаткичлари жараён зўрайишининг прогностик маркёри сифатида хизмат қилиши мумкин. СВГ+D да беморнинг ҳақиқий ҳолатини баҳолаш қийин, чунки клиник тасвир жигарда хатто ўртача ўзгаришлар бўлганда ҳам яққоли фодаланиши мумкин. Бу муҳим аҳамиятга эга, чунки 27,2% да жигар эластографияси беморнинг аҳволини тўлиқ баҳолай олмайди. Касалликнинг прогностик ижобий оқибатини WFA+-M2BP нинг паст кўрсаткичлари билан боғлаш керакдир. Жигар фиброзининг зардоб маркёрларини сурункали гепатитнинг паст фаоллигидаги клиник белгиларида, лекин ЖЦ га ўтиш гистологик белгилари мавжудлигида қўллаш мумкин. WFA+-M2BP нинг юқори кўрсаткичлари беморнинг аҳволини тўғри баҳолашга ёрдам беради. Бизнинг олган натижаларимиз фиброз даражасини акс этувчи сурункали вирусли гепатит В ва D нинг муҳим зардоб маркёри WFA+-M2BP бўлиб ҳисобланишини кўрсатади. WFA+-M2BP нинг зардоб даражасини касалликнинг прогнозини изоҳлаш учун қўллаш мумкин. Паст ёки ўртача сурункали гепатит белгилари мавжуд беморларда WFA+-M2BP кўрсаткичлари юқори бўлганда, ушбу беморлар эътиборли ва узоқ кузатувда бўлиши талаб этилади, чунки АлАТ кўрсаткичлари нормаллиги, шикоятлари ва объектив ўзгаришлар йўқлиги ЖЦ га ўтиш имкониятини истисно этмайди. Ушбу ҳолатда, WFA+-M2BP нинг юқори кўрсаткичлари ЖЦ га ўтишнинг мумкин бўлган предиктори бўлиб ҳисобланади.

Жигар фиброзини аниқлаш ва ЖЦ ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун биз жигарнинг билвосита овозли эластографиясидан фойдаландик. Сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган 15 ёшдан 75 ёшгача бўлган 1880 та беморларда фибрознинг эпидемиологик шакллар таркиби таҳлил қилинди. Улардан СВГ бўлган беморлар 531 та ва СВГ+D - 378 та кишини ташкил этди.

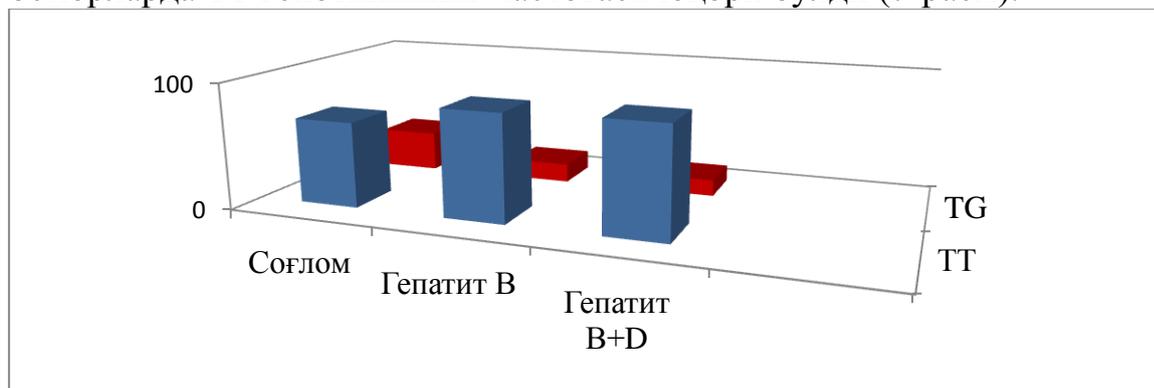
Тадқиқотда иштирок этган 909 та СВГ ва CDГ билан касалланган беморларнинг 50 нафарида ЖЦ аниқланиб, у 5,5% ни ташкил этди. Жигар

эластографиясининг параметрлари гистологик тадқиқотлар натижалари билан таққосланди. СВГ да гистологик параметрлар 90,9% ҳолатларда жигар эластография маълумотлари билан мос келди. Сурункали гепатит В+D да жигар эластографик маълумотлари гистологик параметрлар билан мос келди.

Шундай қилиб, жигар эластографияси усули билан деярли миқдорда ҳисобга олинмаган ЖЦ ни аниқлаш мумкин. Жигар эластографиясини сурункали гепатитнинг ЖЦ га ўтишининг прогностик маркери сифатида қўллаш мумкин.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли В ва D гепатитларни жигар циррозига айланиш ҳавфини генетик полиморфизмни инобатга олган ҳолда баҳолаш**» деб номланган олтинчи бобида, генетик полиморфизмни ҳисобга олган ҳолда, сурункали В ва D гепатитларнинг жигар циррозига зўрайиш ҳавфини баҳолаш натижалари кўрсатилган. IL28B генининг SNP rs8099917 нуқтали мутацияларини аниқлаш учун ПЗР усули ва рестрикция фрагментлар узунлигининг полиморфизми қўлланилди. Тадқиқот учун материал сифатида қоннинг лейкоцитларидан ажратилган ДНК ишлатилди. Этник хилма-хиллик билан боғлиқ ноҳўя таъсирларни бартараф этиш учун биз бир хил аҳоли ичида генетик ассоциацияларни таҳлил қилдик. Жами 253 та беморлар текширилди: эркаklar 138 (54,5%), аёллар 115 (45,5%). Беморларнинг ёши 17 ёшдан 56 ёшгача бўлиб, ўртача $36,5 \pm 2,8$ ёшни ташкил этди. СВГ бўлган беморлар 40 та, сурункали В+D гепатит - 23 та, HBV этиологияли ЖЦ 55 та, HDV этиологияли ЖЦ 135 та беморларни ташкил этди.

Соғлом одамларда Т-аллели мажор, G-минор бўлди. Соғлом шахслардан фарқли ўлароқ, сурункали гепатит билан касалланган беморларда ТТ генотипининг частотаси юқори бўлди (7-расм).

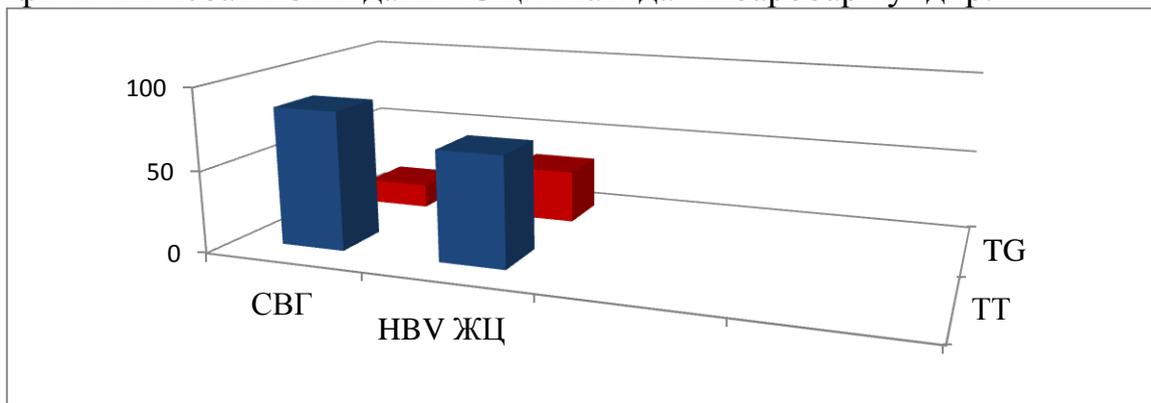


7-расм. Беморларнинг 3 гуруҳида IL28B гени генотиплари даражасини таққослаш

СВГ ва СВГ+D билан касалланган беморларда IL28B генотипларининг учраш частотаси таққосланганда ҳеч қандай фарқлар топилмади. СВГ ва СВГ+D да генотиплар асосан гомозиготли Т аллеллари билан ифодаланди (85,0% ва 87,0% тегишли равишда). IL28B полиморфизми ва гепатит В оқибатлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун HBV этиологияли ЖЦ

бўлган 55 та бемор текширилди. Эркаклар 34 (61,8%), аёллар 21 (38,2%) ни ташкил этди (8-расм).

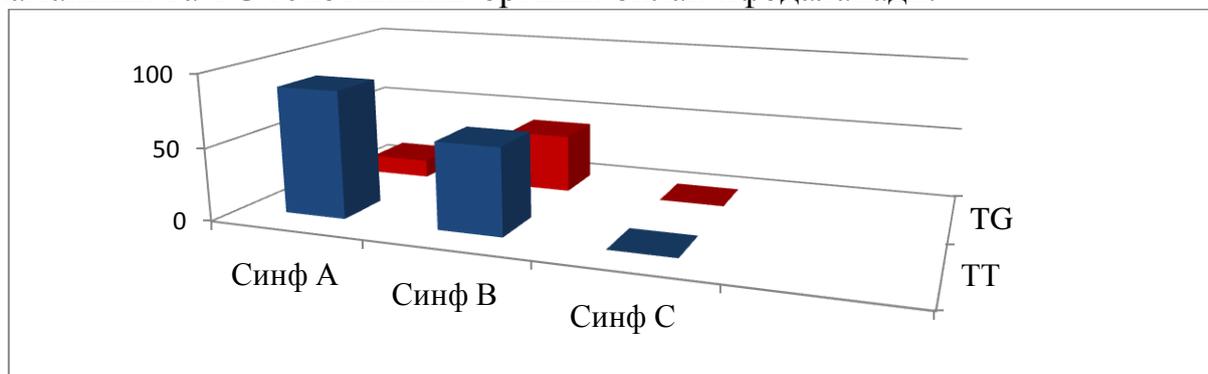
Жадвалдаги маълумотларда, СВГ да ТТ генотипларининг ТГ генотипига нисбатан устунлиги ($P < 0,01$) қайд этилган. Гепатит В оқибатидаги ЖЦ да генотиплар частоталарининг ТГ генотипи сонининг ортиши томонига ўзгариши кузатилди. Сурункали гепатит В билан касалланган беморлар орасида ТТ нинг учраш частотаси HBV ЖЦ билан касалланган беморларга қараганда 1,3 баробар кўп бўлди. ЖЦ да ТГ СВГ га қараганда 2,3 баробар кўпроқ бўлди, $RR = 2,3$. HBV ЖЦ да ТГ ни аниқлаш хавфининг нисбати СВГ даги ТГ қийматидан 2 баробар кўпдир.



8-расм. СВГ ва HBV этиологияли ЖЦ беморлар гуруҳида IL28B генининг SNP rs8099917 генотиплари бўйича тақсимланиши

Бу ЖЦ да ТГ учраш хавфининг СВГ га нисбатан 2 баробар юқори эканлигини кўрсатади. HBV инфекцияси билан боғлиқ ЖЦ да IL28B генотипларининг жигар шикастланишининг чуқурлиги билан боғлиқлиги ўрганилди ва бунинг учун жигар шикастланишининг турли ифодаланишида генотипларнинг тақсимланиши кўриб чиқилди. Жигарнинг шикастланиш даражаси Чайлд-Пью шкаласи бўйича баҳоланди.

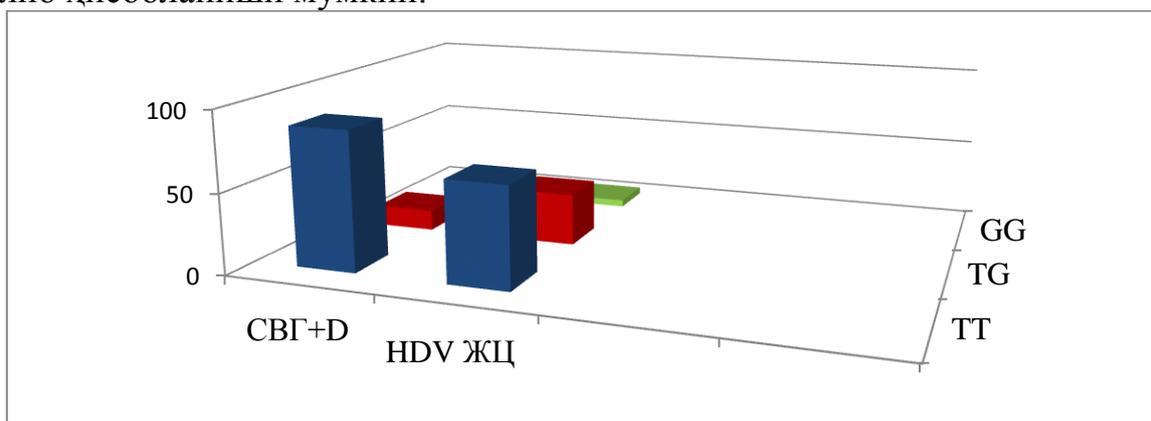
9-расмда келтирилган малумотларга қараганда, ЖЦ нинг ифодаланишининг кўриниши ва IL28B гени генотиплари ўртасида ўзаро боғлиқлик борлиги кўриниб турибди, бу ТТ генотип частотасининг камайиши ва ТГ генотипнинг ортиши билан ифодаланади.



9-расм. HBV этиологияли ЖЦ беморлар гуруҳида IL28B генининг SNP rs8099917 генотиплари бўйича тақсимланиши

В синфда ТТ генотипда RR А синфдагига нисбатан 1,5 баробар кўпроқ аниқланди. IL28В генининг TG генотипида ЖЦ нинг оғир шаклларининг эҳтимоллик хавфи 3,2 баробар юқоридир.

IL28В ген полиморфизмини сурункали В+D гепатитнинг ЖЦ га зўрайишининг предиктори сифатида фойдаланиш имкониятини ўрганиш учун HDV этиологияли ЖЦ бўлган 135 та беморлар текширилди ва сурункали В+D гепатити бўлган беморларнинг гуруҳи билан таққосланди (10-расм). Расмдаги маълумотлар HDV ЖЦ да кўпроқ СВГ+ D га нисбатан гетерозигот мутант TG генотипининг ортиши ва гомозигот мутант GG генотипининг пайдо бўлишини кўрсатади. СВГ да IL28В генининг GG генотипининг пайдо бўлиши ЖЦ га ўтиш ножўя оқибатининг предиктори бўлиб ҳисобланиши мумкин.



10-расм. HDV этиологияли ЖЦ беморлар гуруҳида IL28В генининг SNP rs8099917 генотиплари бўйича тақсимланиши

ТТ ва TG генотиплар кўрсаткичи бўйича Дельта инфекциясида сурункали гепатитнинг ЖЦ га ўтиш эҳтимолини тахмин қилиш мумкин. СВГ+D га нисбатан TG генотип полиморфизмининг юқорилиги ва беморларнинг 4,4% да мутант GG генотипининг пайдо бўлиши диққатга сазовордир. HDV ЖЦ да ТТ нинг аниқланиш хавфи СВГ га ТТ га нисбатан RR=4,5 ни ташкил қилди. HDV ЖЦ да ТТ бўлмаган генотиплар (яъни, TG ва GG) СВГ+D бўлган беморларга нисбатан 2,8 марта тез-тез учрайди, яъни TG генотипи бўлган беморлар орасида ЖЦ нинг учраш хавфи СВГ+D бўлган беморларга нисбатан 2,8 баробар юқоридир, RR=3,69.

Генотипларнинг HDV этиологияли ЖЦ да жигар шикастланишининг ифодаланганлиги билан боғлиқлиги белгиланди. HDV этиологияли ЖЦ нинг А синфида ТТ нинг учраш частотаси В синфидаги ЖЦ дан юқори. Жараённинг кучайиб бориши билан гетерозигот TG генотипининг кўрсаткичлари ошади. Шундай қилиб, IL28В нинг гетерозиготли генотипи бўлган одамларда жараённинг зўрайишига мойиллик мавжуд, яъни ЖЦ нинг янада оғир кечиши кузатилади.

ЖЦ кўпроқ TG генотипи мавжуд бўлган шахсларда кўпроқ кузатилади, яъни гетерозиготли TG генотипининг мавжудлиги ЖЦ нинг ривожланиш хавфининг предиктори бўлиб ҳисобланиши мумкин. ЖЦ нинг оғир

шакллари нинг хавфи эҳтимоли IL28В генининг TG геноти пи мавжудлиги да юкори. Гепатит D да мутант гомозиготли GG генотипининг пайдо бўлиши CDГ нинг ЖЦ га ўтиш эҳтимоли билан боғлиқ.

Диссертациянинг «**Ўзбекистонда вирусли жигар циррозларининг ижтимоий-иқтисодий юкини таҳлил қилиш**» деб номланган еттинчи боби да Ўзбекистонда вирусли ЖЦ нинг ижтимоий-иқтисодий юкининг таҳлили келтирилган. Касаллик юкини иқтисодий баҳолаш усули негизи "касаллик қиймати" ни таҳлил қилиш, у эса тиббий ёрдам беришининг барча босқичлари да касалларни олиб бориш билан боғлиқ барча харажатларни ўрганишни ўз ичига олади. Вирусли ЖЦ бўлган битта беморни олиб боришга кетадиган харажатларни ҳисоблаш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган стационар шароитда сурункали гепатитлар ва ЖЦ билан касалланган беморларга тиббий ёрдам стандарти, амбулатор шароитда СВГ ва CDГ билан касалланган беморларга тиббий ёрдам стандарти қўлланилди. Тиббий-ташҳисий ва билвосита иқтисодий йуқотишларнинг нархи 2016 йилдаги нархларда ҳисобланди. Вақтинча меҳнатга лаёқатсизлик бўйича нафақаларини тўлаш билан боғлиқ бевосита харажатлар Меҳнат ва аҳолини ижтимоий муҳофаза қилиш вазирининг 28.07.2007 йилдаги 1136-2-сонли буйруғига биноан амалга оширилди. Ушбу тадқиқот вирусли гепатитлар ва уларнинг асоратларининг ижтимоий аҳамиятини тўлиқ тушуниш мақсади да вирусли гепатитнинг ижтимоий юкини ўрганишининг биринчи тажрибаси бўлди.

Қўйилган мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар амалга оширилди:

1. Қуйидагиларни ўз ичига олган тиббий-ижтимоий таҳлил ўтказилди: 2013-2016 йиллар учун давлат статистика ҳисобот, маълумотларни таҳлил қилиш, скрининг текширувларнинг натижалари "соғлом" жисмоний шахслар ораси да ҳисобга олинмаган касалликларни ва сурункали жигар касалликлари бўйича поликлиникага мурожаат этган шахслар ораси да ҳисобга олинмаган ЖЦ ни аниқлаш бўйича скрининг текширувлар натижалари.

2. Стандарт ва мавжуд амалиёт нуқтаи назаридан ЖЦ бўлган беморларга тиббий ёрдам кўрсатишни таҳлил қилиш.

3. Иқтисодий таҳлил ўтказилди: Ўзбекистон республикаси да ЖЦ билан боғлиқ бевосита ва билвосита харажатлар баҳоланди.

Иқтисодий юкни баҳолаш учун ЖЦ нинг тарқалганлиги, жараённинг оғирлигига қараб беморларнинг тақсимланиши қўлланилди. Келгуси беш-ўн йил ичи да СВГ нинг ЖЦ га ўтиши 325486 киши да кузатилиши, улардан илк бор қайд этилганлар 320115 кишини ташкил қилиши тахмин қилинмоқда.

Ҳар бир одам учун 147000 сўм сарфлаш ҳисобидан, 320115 та илк бор аниқланган ЖЦ бўлган бемор учун 47056905000 сўмни ташкил қилди. Бирламчи текширув ва якуний ташҳисни тасдиқлаш учун ҳаммаси бўлиб 80348865000 сўм сарфланади.

Диспансерда кузатув ва текширув да тиббий ёрдам кўрсатиш харажатлари учун сарфланган маблағлар тўлдирилган коэффициентни

ҳисобга олган ҳолда диспансер кузатув ва текширилганларга сарфланган маблағлар 501424934850 сўмни ташкил этади.

Касалликнинг оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда ЖЦ билан касалланган беморларга стационар тиббий ёрдам кўрсатиш учун харажатлар умумий қабул қилинган схема бўйича ҳисоблаб чиқилди. HBV ва HDV этиологияли ЖЦ мавжуд 325486 та беморларни касаллик оғирлиги бўйича тақсимлаш тизимида ЖЦ нинг А синфи - 40,0%, В синфи - 54,7% ва С - 5,3% ни ташкил этади.

Маълумотларни ҳисоблашимизга кўра, 1-жадвалда келтирилган стационар даволаниш учун тузатиш коэффицентини ҳисобга олган ҳолда йилига 518886717930 сўм сарфланади.

1-жадвал.

ЖЦ билан касалланган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш учун умумий харажатлар бир йил учун, млн. сўм.

Харажат тури	Харажатлар тури			Жами
	Бирламчи текширув	Стационар ёрдам	Диспансер кузатув	
Харажатлар	80348865000	518886717930	501424934850	110066051778

ЖЦ билан боғлиқ тахминий иқтисодий юкнинг бевосита харажатлари 11006605178 сўмни ташкил этади.

Билвосита харажатлар ҳисобида вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик (ВМЛ) учун тўловлар ва ялпи ички маҳсулотнинг (ЯИМ) ишлаб чиқариш билан боғлиқ йўқотишлар ҳисобга олинган.

Ялпи ички маҳсулотнинг йўқотилишини баҳолаш учун 2016 йилги ялпи ички маҳсулотнинг ҳажми бўйича маълумотлар ишлатилди, иқтисодий жиҳатдан фаол ЖЦ бўлган беморлар сони 108387 ни ташкил қилди, яъни барча ЖЦ бўлган беморларнинг 33,3% (335486 киши). Ишлаб чиқарилмаган ялпи ички маҳсулот билан боғлиқ йўқотишлар 52131240396 сўмни ташкил этган.

Ялпи ички маҳсулотнинг ҳақиқий йўқотилиши 1/10 қисми 52131240396 ни ташкил этади. Шундай қилиб, жами билвосита харажатлар $14229391600 + 5213124040 = 19442515640$ сўмни ташкил этди.

- Бевосита харажатлар таркибида 48,1% стационарда даволанишга, 44,0% диспансер кузатувга, 7,5% ташҳис қўйиш учун беморларни текшириш учун сарфланган.

- Қайд этилган билвосита харажатлар таркибида 73,2% ВМЛ билан боғлиқ имтиёзларни тўлаш, 26,8% эса ЯИМ тўлиқ ишлаб чиқарилмаганлиги билан боғлиқ.

ЖЦ билан касалланган беморларни даволаш учун умумий харажатлар

Харажат тури	Харажатлар, сўм
Бевосита харажатлар	
Ташҳисни қўйиш ва тасдиқлаш учун асосли клиник-ташҳисий комплекс ўтказиш бўйича харажатлар 80599865000 сўм	
Диспансер кузатув учун 479039357000	
Касалликнинг оғирлигини инобатга олган ҳолда стационар даволаш учун харажатлар	
Синф А	61568742600
Синф В	309933772800
Синф С	122675311200
Стационар даволаш учун жами харажатлар	518886717930
Жами бевосита харажатлар	1078525939930
Билвосита харажатлар	
ВМЛ бўйича туловлар	
Синф А	10870548500
Синф В	267896500
Синф С	4237228000
Жами ВМЛ бўйича туловлар	17786739500 дан 80% – 14229391600
ЯИМ нинг тўлиқ ишлаб чиқарилмаслиги	
Синф А	12638676180
Синф В	34566801216
Синф С	4925763000
Жами ЯИМнинг тўлиқ ишлаб чиқарилмаслиги	52131240396/10- 5213124040
Жами билвосита харажатлар:	19442515640
Жами харажатлар йилига	1097968455570

ЖЦ нинг олдини олишни бажариш самараси сурункали гепатит билан касалланган беморларни даволаш учун сарфланадиган бевосита харажатларни тежаш билан ифодаланиши мумкин ЖЦ ни даволаш харажатлари билан таққослаган ҳолда (3-жадвал).

ЖЦ ни даволаш бўйича иқтисодий йуқотишлар 2393258643570 сўмни ташкил этди, яъни 348336 млн.сўм кўпдир.

Шундай қилиб, ЖЦ билан касалланган беморларни олиб бориш ва даволагандан кўра, сурункали В ва D гепатит билан касалланган беморларни ЖЦ га етказмасдан вирусга қарши дори-дармонлар билан ўз вақтида даволаш иқтисодий жиҳатдан фойдалироқдир.

СГВ ва ЖЦ ни даволаш нархи ва иқтисодий йўқотишлар

Кўрсаткичлар	ЖЦ да	Вирусга қарши даво олувчи СВГ бўлган беморларда
Ташҳисий тадбирлар учун харажатлар	80599865000	80348865000
Диспансер кузатув сўм/йил	479039357000	354193865200
Стационар даволаниш нархи	518886717930	-
Дори-дармонли вирусга қарши даво	1295290188000	1171749600000
Жамланган бевосита харажатлар	1078525939930	434542730200
ВМЛЙ бўйича имтиёзларни тўлаш	14229391600	1598631636
Вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик бўйича ЯИМ нинг йўқотилиши	5213124040	444949445
Жамланган бевосита иқтисодий йўқотишлар	19442515640	2043581081
Касалланиш туфайли жамланган иқтисодий йўқотишлар сўм/йилига	2393258643570	2044922222562

Этиотроп даволашнинг иқтисодий самарадорлиги йилига 348336 млн. сўмни ташкил этади. Бундан ташқари, сурункали гепатитни ўз вақтида даволаш ЖЦ нинг профилактикаси бўлиб ҳисобланади.

Диссертациянинг «**HBV этиологияли ЖЦ жигарнинг регулятор фаолиятини математик моделлаштириш**» деб номланган саккизинчи бобида HBV ва HDV этиологияли ЖЦ да жигарнинг регулятор вазифасини математик моделлаштириш келтирилган.

Бизнинг вазифаларимизга жигар циррозида молекуляр-генетик жараёнларни ташкиллаштиришнинг макон-вақт хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда жигар циррозида гепатит В ва D вируслари ва жигар ҳужайралари фаолияти билан боғлиқ математик моделни ишлаб чиқиш кирди. Амалга оширилувчи вазифалар доирасида тебранма жараёнларнинг бузилиши асосида амалга оширилувчи генларнинг полиморф вариантлари билан юзага келган вирус этиологияли жигар циррозларининг ривожланишида молекуляр-генетик жараёнларни бошқарувчи тизимдаги вақтинчалик ўзаро боғланишларни инобатга олган ҳолда жигарнинг регулятор вазифаларининг компьютер моделининг асосий тенгламалари ишлаб чиқилди ва модификация қилинди.

Ҳисоблаш тажрибалари асосида жигарнинг сурункали шикастланишида жигарнинг энергетик фаоллиги ортади – генлардаги мутациялар оқибати таъсирида ушбу ферментларни кодловчи митохондриал ферментлар фаоллиги ортиши аниқланди. Шунингдек, ген полиморфизми фиброз ва цирроз ривожланиш тезлигига ва WFA+M2BP микдорининг ортишига таъсир кўрсатиши аниқланди. Тизимнинг “гепатоцит-В гепатит вируси-D гепатит вируси” компьютер моделининг бир қатор ҳисоблаш экспериментал тажрибалар натижалари ген полиморфизм мавжудлигида

гепатоцитларнинг апоптоз ва жигар циррозига ўтиши фаоллашишини кўрсатди.

ХУЛОСА

1. Скрининг текширувлари натижасида кўплаб шахсларда HBsAg ва anti-HCV аниқланиши СВГ нинг аҳоли орасида кенг тарқалганлигидан далолат берди. Улар "соғлом" аҳоли орасида 8,3% ва 5,6% ни ташкил қилди.

2. HBsAg асосан 12,9% ёшлар орасида (20-30 ёш), 10,3% - ўрта ёшлар орасида (31-40 ёш) ва 8,5% - 41-50 ёшдагилар орасида аниқланди. Жараёни ЖЦ га трансформацияси хавфи ижтимоий фаол, меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида, яъни ёшлар ва ўрта ёшдаги шахслар орасида юқори эканлиги кузатилди.

3. Клиник кўринишларнинг ифодаланганлиги ҳар доим ҳам морфологик ўзгаришлар билан мос келмади. Кам ифодаланган клиник кўринишларда баъзан аниқ морфологик ўзгаришлар кузатилди, ва аксинча, яққол ифодаланган клиник белгиларда морфологик ўзгаришлар кузатилмади.

4. Ўзбекистонда В гепатитнинг D генотиби (96,5%) кўп учрайди, шунингдек, баъзи ҳолатларда А генотип (3,5%) учрайди. Вирусларнинг генетик хусусиятлари касалликнинг кечиши ва оқибатини белгилайди. D генотип касалликнинг тез зўрайишига сабаб бўлди ва сурункали гепатит В нинг прогностик маркёри бўлиши қайд этилди.

5. HBV инфекцияси ЖЦ пайдо бўлишигача кўп йиллар симптомсиз кечиши мумкин. Агар бемор ҳолатини баҳолаб ва даволаш эрта бошланса, сурункали беморларнинг яшаши узаяди. Жигар касалликларининг ўзига хос хусусиятларидан бири клиник белгиларнинг шаклланмаганлиги ва беморларнинг шикоятлари йўқлигидир. Шу нуқтаи назардан, сурункали гепатит В билан касалланган беморларда ЖЦ ни ўз вақтида аниқлаш ва унинг ривожланиш жараёнини камайтиришга қаратилган даво тайинлаш муҳимлиги кўрсатилди.

6. Фиброз даражасини ақс эттирувчи сурункали В ва D гепатитларнинг муҳим маркёрлари зардобдаги WFA+-M2BP миқдори ҳисобланади. СВГ да гистологик таҳлиллар M2BP билан мос келди. Касаллик оқибатининг ижобий прогнозида WFA+-M2BP миқдори паст кўрсаткичларда аниқланди. Сурункали гепатитнинг паст ёки ўртача кечиши, аммо юқори WFA+-M2BP кўрсаткичлари бўлган беморлар жиддий эътибор ва даволи кузатувни талаб этди, чунки АлАТ нинг нормал кўрсаткичлари, шикоятлар ва объектив ўзгаришларнинг йўқлиги ЖЦ га ўтиш имкониятини инкор этмади. Касаллик прогнозида зардобдаги WFA+-M2BP нинг миқдори кўрсаткичларини аниқлаш кўрсатилди.

7. ЖЦ ривожланишида вiремия билан сурункали гепатит В нинг зўрайиши ўртасида боғлиқлик аниқланди. Вирус юкламасининг ортиши билан ЖЦ ривожланишининг хавфи ортиши кузатилди.

8. Жигарнинг эластографияси орқали кўп миқдорда ҳисобга олинмаган ЖЦ аниқланди. Жигар эластографияси натижаларини сурункали

гепатитни ЖЦ га ўтишининг прогностик маркёри сифатида қўллаш кўрсатилди.

9. SNP нинг геном скрининги сурункали гепатит В ва сурункали В+D гепатит оқибатларини прогнозлаш имконини берди. IL28B нинг генетик индивидуал типини аниқлаш касаллик оқибатида вужудга келиши мумкин бўлган ЖЦ ни ҳамда беморларни олиб бориш тактикаси учун фойдали эканлиги кўрсатилди.

10. Касаллик зарарини аниқлаш асосида жамиятнинг барча харажатларини миқдорий баҳолаш орқали харажатлар кетма-кетлигини аниқланди, ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини жорий этишнинг иқтисодий самарадорлигини олдиндан белгиланди, сурункали вирусли гепатитнинг асоратларини даволашга кетган ижтимоий харажатлар кўрсатилди.

11. Ҳисоблаш таҳлиллари асосида гепатоцит ҳамда В ва D гепатит вирусининг ўзаро боғлиқлик фаолиятини молекуляр-генетик механизмларини аниқлаш мақсадида ишлаб чиқилган математик моделлаш ва дастур жигар фибрози генлари полиморф вариантларини ҳамда зардоб маркёрларини ҳисобга олган ҳолда ушбу гепатитларда инфекцион жараённинг асосий қонуниятларини очиб бериши кўрсатилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ

ХИКМАТУЛЛАЕВА АЗИЗА САЙДУЛЛАЕВНА

**ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ HBV, HDV ЭТИОЛОГИИ (КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ С УЧЕТОМ ЭКОНОМИЧЕСКОГО
БРЕМЕНИ)**

14.00.10 – Инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.2.DSc/Tib157

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте вирусологии.

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: **Асилова Мухайё Убаевна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Камилов Фарход Хайдарович**
доктор медицинских наук, доцент
Ахмедова Мубарахон Джалиловна
доктор медицинских наук, профессор
Касимов Илхамджан Асамович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт (Республика Узбекистан)**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, дом 2. Тел/факс: +99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года
(протокол рассылки № _____ от «___» _____ 2018 года)

Л.Н. Туйчиев

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

Н.У. Таджиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Т.А. Даминов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Вирусные гепатиты и их последствия остаются важнейшей медико-социальной проблемой в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения 257 миллионов человек инфицированы хроническим гепатитом В (ХГВ). Приблизительно 686 тысяч человек умирают ежегодно, включая цирроз и рак печени, в результате хронической инфекции гепатита В. В мире летальность от последствий прогрессирования инфекции, ассоциированной с вирусом гепатита В, занимает 7-е место в структуре инфекционной патологии¹. Внедрение современных вирусологических методов, использование неинвазивных методов в диагностике фиброза печени, улучшение профилактических мероприятий с учетом генетического полиморфизма и степени фиброза при хронических вирусных гепатитах В и D, остаются приоритетными направлениями для научных исследований.

В мире проводится ряд научных исследований с целью достижения высокой эффективности ранней диагностики, прогнозирования и клиники цирроза печени HBV, HDV этиологии. В связи с этим, особое внимание уделяется оценке масштабов распространения хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии, их осложнениям и неблагоприятным исходам, таким как ЦП. Следует подчеркнуть, что раннее выявление и лечение фиброза печени является одной из важных проблем и может служить профилактикой осложнений ХГВ и ХГД². Идентификация генотипа вируса, молекулярно-генетического полиморфизма некоторых генетических факторов, сывороточных маркеров ЦП может помочь в прогнозировании исхода хронического вирусного гепатита в ЦП и улучшить качество жизни.

В настоящее время в результате принятия мер по реформированию системы здравоохранения в нашей стране принимаются эффективные меры по укреплению общественного здравоохранения и раннему выявлению инфекционных заболеваний, в том числе вирусных гепатитов, повышению эффективности лечения и профилактике заболевания³. Наряду с этим, населению должна быть предоставлена своевременная диагностика и лечение хронических гепатитов, необходима разработка научно обоснованных методов ведения больных, в том числе клинических и прогностических с расчетом экономического бремени цирроза печени HBV, HDV этиологии. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 гг. были определены задачи дальнейшего реформирования системы здравоохранения⁴, в первую очередь, повышение качества медицинских и социально-медицинских услуг.

¹ World Health Organization. Hepatitis B. – Fact sheet April, 2017.

² Вялов С.С. Алгоритмы диагностики. Практическое руководство 3-е изд., доп. М.: МЕД пресс-информ, 2011. - 128 с.

³ <http://www.minzdrav.uz>

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан «О стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» №УП-4947

Исходя из этих задач, в том числе, определения генотипических характеристик вирусного гепатита В, раннего прогнозирования цирроза печени HBV, HDV этиологии и повышения эффективности профилактики, лечения заболевания и оценки клинико-экономической эффективности, тактики ведения больных, работа приобретает важную научно-практическую значимость.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач в рамках Указа от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы» и Постановления Кабинета министров Республики Узбекистан за №537 от 24 июля 2017 года «О дополнительных мерах по предупреждению распространения инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан», а также в рамках других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан V. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵.

Научные исследования, направленные на изучение хронических гепатитов В и D, циррозов печени HBV, HDV этиологии проводились в крупных медицинских центрах и в высших учебных учреждениях мира, в том числе University of California (США); Universitat Munchen (Германия); Vienna Medical University (Австрия); Department of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Department of Medical Research (Taiwan); Nottingham University Hospitals NHS Trust, The University of Nottingham, University of Central Lancashire, Department of Hepatology (Англия); Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Россия); Научно-исследовательский институт Вирусологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

В мире существует ряд научно-практических исследований по изучению факторов развития, диагностики, прогноза, клинических признаков и профилактики гепатита В и D, в том числе получены следующие результаты: определено влияние IL28B полиморфизма на эффективность лечения ХГВ (The Research Center for Hepatitis and Immunology, Япония); определено распространение генотипов гепатита В (Department of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospita, Department of Medical Research, Taiwan, Казанский государственный медицинский университет, Россия; Научно-исследовательский институт

⁵ www.who.int/healthinfo/global_burden_disease; www.who.int/mediacentre; www.bu.edu; www.cdc.gov ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Вирусологии, Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире остались недостаточно изучены, и ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям: молекулярно-генетические особенности хронического вирусного гепатита В, их диагностика, прогноз, клинические аспекты и повышение эффективности профилактики; определение влияния полиморфизма гена на исход хронических гепатитов В; определение значения сывороточных маркеров; разработка препаратов прямого противовирусного действия для лечения вирусных гепатитов; определение географического распространения генотипов вирусного гепатита В в различных популяциях и их клинические особенности.

Степень изученности проблемы. Научные исследования, посвященные ЦП, представленные в литературных источниках, показывают, что существуют генетические факторы, играющие ключевую роль в предрасположенности к определенным заболеваниям, исходам и приверженности к лечению. Известно, что вклад различных генов в формирование генетической предрасположенности к патологиям существенно отличается в различных популяциях, в то время как вычисление генетического риска для пациента зависит от распределения частот аллелей и генотипов для популяций к которым он принадлежит, что затрудняет использование данных, полученных от других популяций (X.L. Jiao, Y.T. Gao, L. Jing et al., 2011).

Как известно, почти 30% хронических вирусных гепатитов остаются не выявленными. Немалую долю среди них занимают пациенты с тяжелыми заболеваниями печени, этиологию которых не удастся определить. Было показано, что более чем 8% пациентов инфицированы ВГВ в скрытой форме (M. Rizvi, M. Azam, A. Sultan, I. Malik et al., 2014.). Проводятся исследования, посвященные зависимости клинических характеристик и исходов заболевания от выраженности фиброза печени (G. Fattovich, F. Bortolotti, F. Dorato et al., 2008; S.Y. Kim, Y.Y. Kyaw, J. Cheong, 2017). Разрабатываются методы неинвазивной диагностики фиброза печени (L. Castera, 2011; L. Rizzo et al., 2011; З.А. Лемешко, 2011; G. Ferraioli, et al., 2012).

В настоящее время начато изучение прогностических маркеров перехода хронических вирусных гепатитов в ЦП (K. Ito, A. Kuno, Y. Ikehara, M. Sugiyama, 2012; D. Du, X. Zhu, A. Kuno et al., 2012; Atsushi Kuno, Yuzuru Ikehara, Yasuhito Tanaka, Kiyooki Ito et al., 2013) Разрабатываются математические модели для определения фиброза печени (B. Cowie, H. Kelly, 2010; A. Friedman, W. Hao, 2017). С повышенным риском развития ЦП связаны определенные факторы вируса и организма. Одним из факторов вируса, влияющих на исход заболевания, является концентрация вируса в сыворотке крови. В результате исследований проведенных на Тайване установлено, что риск развития ЦП был, не зависимо от HBsAg и уровня АлАТ, а зависел от вирусной нагрузки. Также наблюдалось существенное возрастание риска возникновения ГЦК при повышении уровня HBV ДНК в сыворотке (U.H. Poo et al., 2006).

Как свидетельствует, анализ литературных данных ни одна из прогностических шкал не позволяет, достоверно оценить риск осложнений цирроза печени. В этой связи одной из наиболее важных проблем инфектологии является изучение предикторов формирования ЦП. Актуальной проблемой является изучение зависимости клинических характеристик и исходов заболевания от выраженности фиброза печени и вопросы генетических характеристик вируса гепатита В.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского института вирусологии: АДСС 21-2 «Разработка новых подходов к прогнозированию, лечению и профилактике перехода хронических вирусных гепатитов в цирроз печени на основании идентификации полиморфизма гена IL28B и сывороточных маркеров фиброза печени» (2012–2014 гг.), АДСС 15.20.2 «Разработка экономически эффективной модели профилактики циррозов печени вирусной этиологии в условиях Узбекистана с использованием прогностического и математического моделирования» (2015–2017 гг.), а так же меморандума о взаимопонимании между Научно-исследовательским институтом Вирусологии и научно-исследовательским центром «Гепатитов и иммунологии» Япония (2011–2017 гг.).

Цель исследования. Выявить закономерности и прогностическую значимость факторов прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и D в ЦП, изучить клинико-диагностические и профилактические аспекты ЦП с учетом истинной распространенности и экономического бремени.

Задачи исследования:

определить распространенность лиц с HBs-антигемией и вирусных ЦП HBV этиологии;

определить клинические аспекты и лабораторные характеристики ЦП HBV, HDV этиологии;

установить генотипические характеристики HBV инфекции в Республике;

определить возможность использования сывороточного маркера WFA+-M2BP для диагностики степени фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и D;

оценить эффективность неинвазивных методов диагностики фиброза печени;

обосновать возможности использования полиморфизма гена IL28B в качестве прогностического маркера трансформации фиброза в цирроз печени;

провести расчет оценки социально-экономического бремени, обусловленного вирусными ЦП. Проведение клинико-экономического анализа лечения хронических вирусных гепатитов;

разработать математическую модель для выявления мер профилактики и стратегий лечения неблагоприятных исходов хронических гепатитов В и D на основании генетического полиморфизма и степени фиброза.

Объектом исследования явились 357 больных циррозом печени вирусной этиологии, 113 больных хроническим гепатитом В, 1645 практически здоровых лиц обследованных на наличие HBsAg и anti-HCV в крови.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка крови для проведения биохимических, серологических, молекулярно-генетических исследований с целью количественного определения сывороточных маркеров, генетических характеристик организма и генотипической характеристики вируса; биоптат печени для гистологического исследования.

Методы исследования. Были использованы скрининговые, общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические, инструментальные, математическое моделирование, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

показана высокая частота циркуляции генотипа D и определено значение генотипа D в прогрессирование HBV инфекции;

впервые определена эффективность использования сывороточного маркера фиброза печени WFA+—M2BP для прогноза вирусного цирроза печени;

выявлено влияние вирусной нагрузки HBV и генетических факторов человека в качестве прогностических маркеров прогрессирования хронического гепатита В, D и формирования ЦП;

впервые интерлейкин 28В был применен в качестве прогностического маркера перехода хронического гепатита D в цирроз печени;

научно обоснована своевременная терапия противовирусными препаратами прямого действия - аналогами нуклеотидов и нуклеозидов с расчетом экономических затрат на лечение хронических гепатитов В и D в сравнении с ЦП.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

оценено количество лиц с HBsAg в крови путем скрининговых исследований отдельных групп населения;

предложено использовать сывороточные маркеры WFA+—M2BP в качестве неинвазивных методов оценки стадии фиброза печени и прогноза заболевания у пациентов с хронической HBV инфекцией;

обоснована прогностическая значимость генетических вариаций в регионе IL28В гена для определения исхода вирусных гепатитов В и D;

доказана возможность использования вирусной нагрузки и генотипа вируса гепатита В в качестве прогностических маркеров исхода заболевания;

представлена оценка бремени заболевания и расчета средств, которые необходимы для углубленной диагностики и лечения больных хроническим гепатитом;

разработаны новые формы статистического учета вирусных гепатитов и их исходов среди субъектов республики, а также представлены данные для необходимости инициировать работу по централизованному анализу данных региональных регистров по вирусным гепатитам;

разработаны программы для электронно-вычислительных машин по прогнозированию цирроза печени у больных с хроническим гепатитом В и D.

Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки больных, достоверность результатов подтверждена примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими клиническими, серологическими, молекулярно-генетическими и статистическими методами. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключения подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в том, что раскрываются механизмы формирования патологического процесса при ЦП HBV и HDV этиологии, выявляются закономерности и прогностическая значимость факторов прогрессирования ХВГ в ЦП, что станет отправной точкой для дальнейших и более глубоких изучений в республике. Впервые определялись сывороточные маркеры фиброза печени для прогноза вирусного ЦП и молекулярно-генетические исследования по распространенности генотипов гепатита В, что создает фундамент для раннего диагностирования исходов вирусных гепатитов. Генетические факторы человека использовались для определения глубины поражения печени и прогноза исходов заболевания;

Практическая значимость научных исследований заключается также в возможности применения разработанной модели прогноза заболевания с учетом социально-экономического бремени вирусных ЦП. Результаты проведенных исследований легли в основу разработки дифференцированного подхода к профилактике неблагоприятных исходов вирусных гепатитов. Комплексная оценка всех затрат общества, положенная в основу исследований бремени заболеваний помогает определить очередность действий, нацеленных на улучшение существующей ситуации, а также спрогнозировать экономическую эффективность внедрения новых методов диагностики, профилактики и лечения ЦП. Проведенное математическое моделирование регуляторной функции печени использовалось для разработки программной системы диагностики и прогнозирования исходов хронических гепатитов В и D в ЦП с учетом генетического полиморфизма и степени фиброза.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов научного исследования по выявлению закономерностей и прогностической значимости факторов прогрессирования хронических гепатитов В и D в ЦП и определение клинических аспектов:

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Способ прогнозирования цирроза печени с использованием полиморфизма гена IL28B» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/94 от 12 января 2017 г.). Данные методические рекомендации способствуют прогнозированию возможности трансформации хронических вирусных гепатитов В и D в цирроз печени;

утверждены стандарты диагностики, лечения и протоколы лечения инфекционных заболеваний (Приказ Министерства здравоохранения №525 от 16 декабря 2016 г.). Данный нормативный документ дал возможность проведения мероприятий по диагностике и эффективному лечению инфекционных заболеваний;

утвержден и внедрен в научно-исследовательский институт Вирусологии и областную инфекционную больницу г. Чирчик программный патент «Программа для выявления хронических гепатитов и циррозов печени вирусной этиологии» (справка Министерства здравоохранения №8н-д/94 от 12 января 2017 г.);

научные результаты по исходам ХГВ и ХГД, по способам прогнозирования и клиническим аспектам ЦП внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность клиники научно-исследовательского института вирусологии, Республиканского центра хронических соматических заболеваний г. Ташкента, областных клинических инфекционных больниц города Бухара, Навои, Сурхандарья, Самарканд (справка Министерства здравоохранения №8н-р/15 от 3 февраля 2016 г.). Внедрение результатов исследования дало возможность сократить количество больных с воспалительными заболеваниями печени, достоверного определения фиброза печени, прогнозирование ЦП, что улучшило качество жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 международных и 10 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, в том числе 17 научных статей, из них 15 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, восьми глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 187 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования

приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость результатов работы, приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, данные по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное представление о хронических вирусных гепатитах В, D и циррозах печени (диагностика, клиника, прогноз, молекулярно-генетические особенности и оценка социально-экономического бремени)»** диссертации проанализированы современные данные об этиологии, клинике, распространенности ЦП и генотипов HBV, генетические факторы прогрессирования цирроза печени (Host фактор), прогностические маркеры перехода хронического вирусного гепатита В и D в цирроз печени, современное представление о лечении хронических вирусных гепатитов В и D с целью профилактики цирроза печени. Представлены данные по оценке социально-экономического бремени циррозов печени, математическому моделированию регуляторной функции при фиброзах печени. На основании литературных данных по изучаемой проблеме, выявлены вопросы, не нашедшие своего решения, и требующие детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Характеристика обследованных больных и методов исследования»** описаны материалы и методы исследования. Работа выполнена в НИИ вирусологии. Под наблюдением находилось 357 больных циррозом печени вирусной этиологии, в возрасте от 20 до 60 лет. Больных ЦП HBV этиологии было 67, ЦП HDV этиологии 140, для контрольной группы взяты 150 человек с HCV ЦП. Все больные наблюдались в диспансерно - поликлиническом отделении, часть из них получали стационарное лечение в клинике НИИ Вирусологии МЗ РУз.

Для определения распространенности генотипов HBV в Республике Узбекистан, обследован 141 больной с верифицированным диагнозом хронический вирусный гепатит В различной активности, проживающих в различных регионах Узбекистана. Из них генотип определялся у 113 больных ХГВ.

Для изучения бремени ЦП нами проведены скрининговые исследования. Обследовано 1645 человек на наличие HBsAg и anti-HCV в крови, в возрасте от 15 до 60 лет, которые не состояли на учете по поводу перенесенных заболеваний печени.

Применялись: клинические, биохимические (АлАТ, АсАТ, билирубин, альбумин, ГГТП, α -ФП), серологические (ИФА), молекулярно-биологические (ПЦР), инструментальные (УЗИ, эластография, биопсия печени), математические и статистические методы исследования.

В третьей главе **«Оценка текущего эпидемиологического и социального бремени, обусловленного вирусными циррозами печени в республике»** диссертации дана оценка текущего эпидемиологического и социального бремени, обусловленного вирусными гепатитами и HBV

индуцированными циррозами печени в республике Узбекистан. Представлены распространенность хронических вирусных гепатитов в республике Узбекистан и прогнозирование возможности риска развития вирусных циррозов печени.

Проведены выборочные скрининговые исследования в различных регионах республики. Всего на наличие HBsAg и anti-HCV в крови обследовано 1645 образцов крови условно здоровых лиц, которые не обращались по поводу заболеваний печени в прошлом и не имели жалоб по поводу других заболеваний. Всего из 1645 образцов крови, полученных из регионов, HBsAg выявили в 136 (8,3%), anti-HCV 91 (5,6%). На рисунке 1 представлена частота встречаемости HBsAg и anti-HCV среди населения 5 регионов республики.

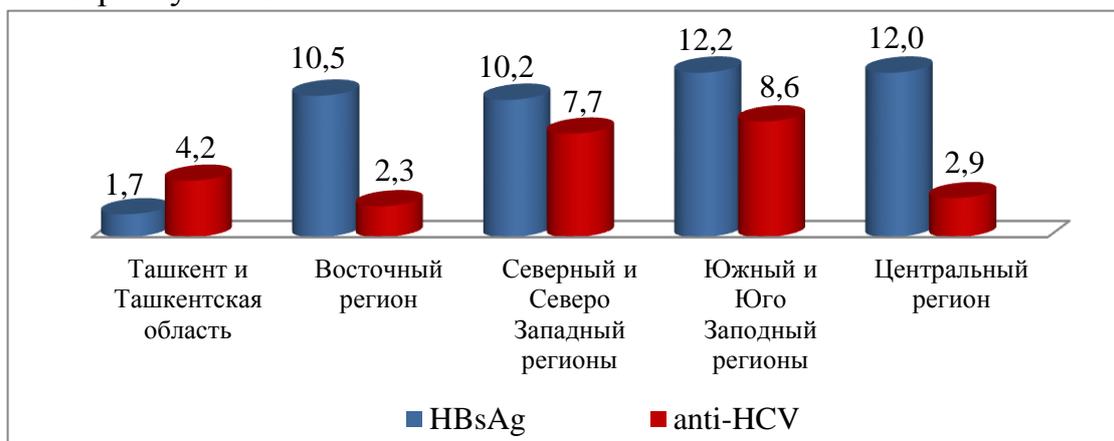


Рис.1. Частота встречаемости HBsAg и anti-HCV среди населения регионов Республики Узбекистан

Наибольший процент HBs-антигемии был в Южных и Юго-Западных регионах (12,2%), Центральном регионе (12,0%), реже в Восточном регионе (10,5%), в Северном и Северо-Западных регионах (10,2%). Самая низкая частота встречаемости HBs антигемии отмечена на территории Ташкента и Ташкентского вилоята.

Мы рассмотрели возрастные аспекты лиц положительных на HBsAg и anti-HCV. Из 136 положительных на HBsAg обследованных лиц наиболее часто HBsAg встречался в возрастной группе 20-30 (41,9%) лет, 31-40 (26,4%) лет и 41-50 (24,3%) лет. На рисунке 2 представлен возрастной состав HBsAg и anti-HCV положительных лиц от общего числа обследованных условно здоровых людей соответственных возрастных групп.

Как видно из рисунка наибольшая частота антигемии от общего числа обследованных лиц также приходилась на возраст 20-30 лет (12,9%) и 31- 40 лет (10,2%). По г.Ташкенту основное число anti-HCV положительных лиц приходилось на возраст 31- 40 лет.

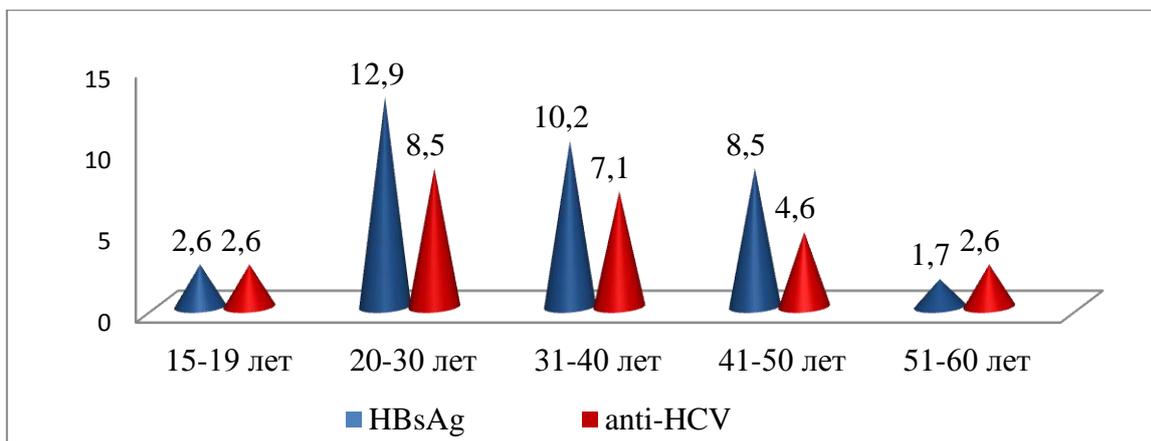


Рис.2. Процентный состав HBsAg и anti-HCV позитивных лиц среди условно здорового населения соответственно возрастным группам

Полученные данные не оставляют сомнения в том, что гепатитом В поражается наиболее трудоспособная часть населения республики Узбекистан. Известно, что лица с HBsAg в крови имеют повышенный риск развития цирроза печени и ГЦК. Таким образом, социальная значимость гепатита В определяется высокой распространенностью заболевания среди лиц 20-40 лет. Указанная возрастная группа составляет основное репродуктивное население и трудовой потенциал страны, поэтому имеет большое значение для экономики страны.

Существует значительная разница между уровнями распространенности цирроза печени, приводящимися в официальных документах и соответствующими показателями, полученными в результате целевых обследований населения или его отдельных групп.

Была изучена распространенность ЦП среди населения республики Узбекистан на ближайшие 5-10 лет. Принимая во внимание результаты предыдущих скрининговых исследований, на выявление неучтенных лиц с HBsAg и anti-HCV в крови, мы попытались рассчитать возможное количество больных ЦП на ближайшие годы.

По официальным данным на 2016 год взрослое население Республики Узбекистан составляло 22619576 человек, HBsAg определялся у 8,3% населения. Из 22619576 человек HBsAg мог быть приблизительно у 1877425 человек, если считать, что «здоровое» носительство составляет 15-20%, то предполагаемое неучтенное количество больных ХГВ может быть 1502000 человек. Неучтенных ЦП в ближайшие 5-10 лет может быть 300400 случаев (20% от ХГВ) дополнительно к официальным данным Госкомстата.

Проведены скрининговые исследования по выявлению больных ЦП из 181 больного хроническим гепатитом в трех поликлиниках г.Ташкента. Больные ЦП составили 3,3%. По данным Государственного комитета по статистике на 2016 год больные хроническим вирусным гепатитом В составили примерно 34464 человек. Из них ЦП может выявляться у 3,3%, то есть у 1137 человек.

На фоне увеличения числа больных ХГ и выявления неучтенных вирусных гепатитов, в ближайшие 5-10 лет можно ожидать увеличения показателей заболеваемости ЦП.

В четвертой главе диссертации «Клинико-лабораторная характеристика вирусного цирроза печени» дана клинико-лабораторная характеристика цирроза печени HBV и HDV этиологии. Проведено комплексное клиничко - лабораторное обследование 357 больных ЦП, из них 67 с ЦП HBV этиологии, мужчин было 37 (55,2%), женщин 30 (44,8%), 140 с ЦП HDV этиологии, мужчин - 75 (53,6%), женщин - 65 (46,4%), для контрольной группы взято 150 больных ЦП HCV этиологии, мужчин было 80 (53,3%), женщин - 70 (46,7%). Средний возраст составил $46,9 \pm 5,6\%$; $34,2 \pm 3,8$ и $52,5 \pm 2,5$ лет соответственно.

Распределение больных по тяжести патологического процесса было следующим: при ЦП HBV этиологии – к классу А отнесены 28 (41,8%) больных, классу В - 35 (52,2%), классу С 4 (6,0%) больных. При HDV ЦП к классу А отнесены 52 (37,1%), В 77 (55,0%), С 11 (7,9%) пациентов с ЦП. При HCV ЦП к классу А отнесено 40 (26,7%), классу В 100 (66,7%), классу С 10 (6,7%). ЦП чаще наблюдался у мужчин. Заболевание отмечается во всех возрастных группах, но чаще в возрасте 21- 40 и 41- 60 лет.

Сложность ранней диагностики ЦП обусловлена разнообразием первых клинических проявлений. В клинической картине ЦП различной этиологии выраженных различий не было. За исключением ЦП HCV этиологии, при котором частота симптомов была реже и менее выражены.

Длительность заболевания у всех пациентов была различной. Предполагаемая длительность болезни при различной выраженности процесса представлена на рисунке 3.

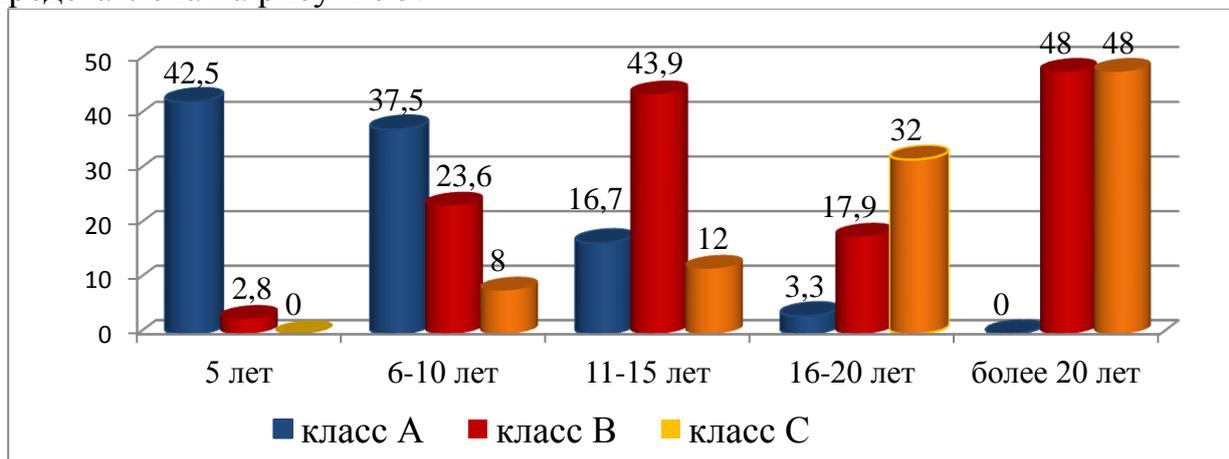


Рис.3. Длительность заболевания при ЦП различных классов

Почти половина больных ЦП класса А имели длительность болезни до 5 лет, реже 6-10 лет и больше, в среднем $6,8 \pm 0,8$ лет. ЦП класса В имел более длительные сроки болезни, в основном 11-15 лет реже 6-10 лет в среднем $12,5 \pm 2,4$. ЦП класса С имел длительность болезни 16 -20 и более лет в среднем $19,7 \pm 3,2$ тяжесть состояния зависела от длительности болезни. С нарастанием

сроков болезни увеличивается, частота более тяжелых клинических проявлений.

Нами была проведена оценка репликативной активности вируса при различной тяжести поражения печени. Наблюдалась тенденция к нарастанию вирусной нагрузки с усилением тяжести заболевания у больных ЦП классов А и В. Однако, в целом, вирусная нагрузка не зависела от выраженности процесса при ЦП. При ЦП HDV этиологии с усилением тяжести состояния вирусная нагрузка нарастала, однако разница не была достоверной.

Нами прослежена зависимость вирусной нагрузки от длительности болезни. При ЦП вирусная нагрузка уже не имела решающего значения, она не коррелировала с тяжестью процесса, но зависела от длительности болезни. То есть, с нарастанием длительности болезни вирусная нагрузка нарастает.

Очень трудно диагностировать начальные стадии формирования ЦП. Может протекать бессимптомно или с минимальными признаками, что затрудняет диагностику, в результате чего происходит несовпадение клинического и гистологического диагнозов, клинических проявлений и показателей инструментальных методов исследования. Симптоматика ЦП HBV, HDV и HCV этиологии примерно одинакова, но при HDV инфекции наблюдаются более выраженные симптомы. У большинства больных ЦП, ассоциированный с вирусным гепатитом В заболевание протекало латентно или со скудной симптоматикой. Врачи недооценивали состояние пациента, они наблюдались с диагнозом ХГВ. Больные с HDV инфекцией имели выраженную клиническую симптоматику с появлением внешних признаков печеночной недостаточности, увеличением селезенки, увеличением и уплотнением печени. Ошибочно диагностирован ЦП HDV этиологии. Для уточнения диагноза 41 больному проведена пункционная биопсия печени с последующим гистологическим анализом, одновременно проведено сравнение с результатом эластографии печени у тех же больных. Данные гистологического анализа сравнивали с клиническим диагнозом. Были получены следующие результаты. Из 12 больных с HBV инфекцией не совпадали клинические диагнозы с гистологическим и у 2 (16,7%), из-за скудности клинических симптомов болезни был диагностирован ХГВ. При исследовании биоптата печени определен ЦП. Из общего количества больных с HDV инфекцией несовпадение клинических с гистологическими диагнозами было у 7 (24,1%) пациентов. Из них у 5 больных с клиническим диагнозом ЦП гистологические исследования определяли хронический гепатит с минимальной активностью (F0-1), у 2 – хронический умеренный гепатит (F1-2). И еще у 6 больных был переходный период от хронического гепатита к ЦП, то есть еще не сформировавшийся ЦП.

Биохимические показатели были изменены у части больных. В 49,8% случаях наблюдалось повышение билирубина в крови, максимальные показатели которых повышались до 180 мкмоль/л за счет прямой фракции. У отдельных больных билирубинемия носила волнообразный характер, с периодами повышения и снижения. Среди больных ЦП увеличение концентрации α -ФП было у 31 (46,3%) при HBV инфекции, у 86 (61,4%) при

HDV, и 42 (28,0%) HCV инфекции. Уровень их колебался от 28 до 120 нг/мл, составляя в среднем $32,5 \pm 8,9$ и $53,0 \pm 9,3$ нг/мл соответственно. Уровень α -ФП зависил от тяжести патологического процесса при всех ЦП и достоверно отражал функциональное состояние печени.

Определялась распространенность генотипов HBV в Республике Узбекистан. Всего было успешно проведено генотипирование 113 тестированных образцов сыворотки крови. У больных гепатитом В, проживающих в Узбекистане в целом выявлены два генотипа HBV – генотип А (3,5%) и генотип D (96,5%).

Из 4 больных с А генотипом у 3 был ХГВ низкой, 1 - умеренной степени активности. Результаты биохимических исследований показали, что у этих больных количество билирубина в крови колебалось от 20,0 до 25,0 мкмоль/л, что в среднем составило $22,4 \pm 1,5$ мкмоль/л. Уровень активности печеночных ферментов в среднем составлял $32,4 \pm 2,3$ МЕ. Распределение больных с генотипом D по степени активности было следующим: минимальная у 13,8%, низкая у 24,8%, умеренная у 49,5%, высокая у 11,9% (рис.4).

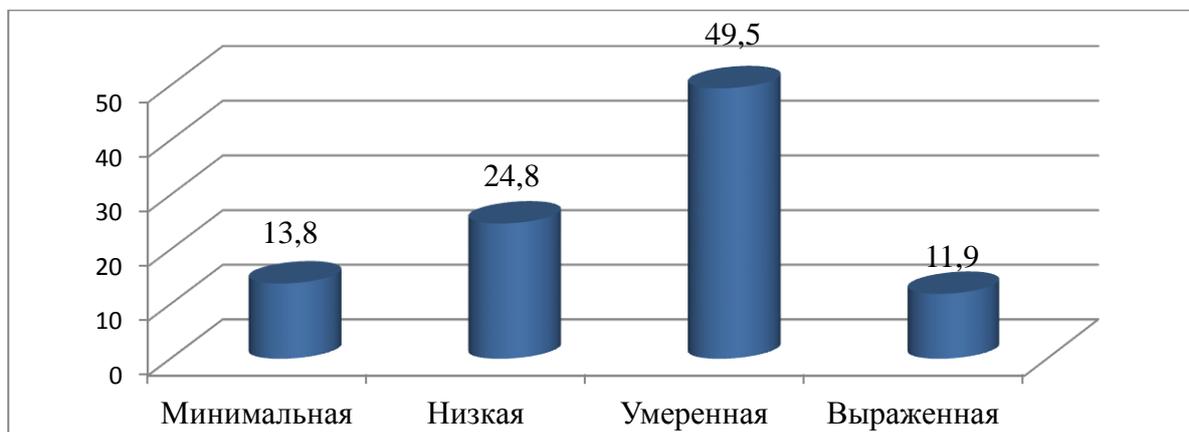


Рис.4. Распределение больных с генотипом D HBV по степени активности проявлений

При D генотипе более половины пациентов имели средние уровни содержания ДНК 56 (51,4%) HBV в крови, низкие у 25 (22,9%), высокие - 28 (25,7%) (рис.5).

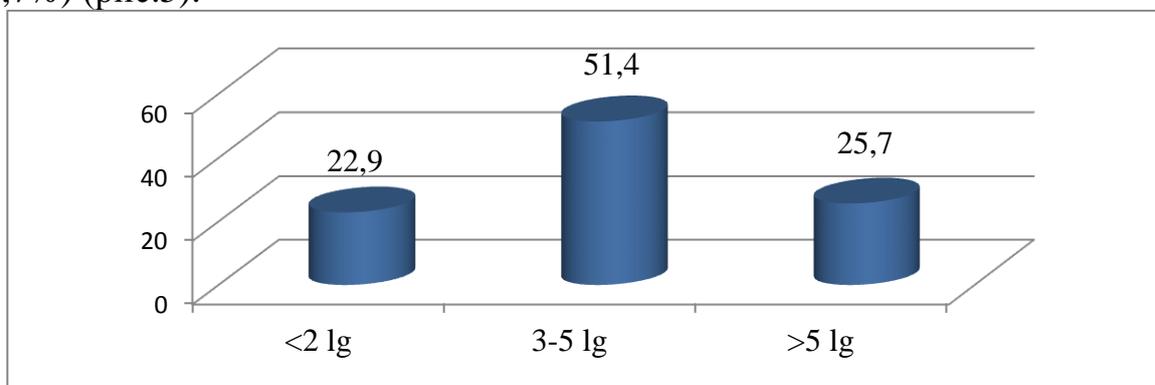


Рис.5. Распределение больных с D генотипом HBV в зависимости от уровня вирусной нагрузки

Итог проведенных нами исследований позволят сделать заключение, что в Узбекистане преобладающим является D генотип и очень редко встречается A генотип. Генетические особенности вирусов могут определять течение и исход заболевания. Генотип D имеет большой риск прогрессирования. Генотип вируса может служить маркером прогноза ХГВ.

В пятой главе диссертации «Оценка неинвазивных методов диагностики фиброза печени и риска развития ЦП при хронических вирусных гепатитах В и D» приведены результаты исследования по оценке эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени и прогноза развития ЦП.

С повышенным риском развития ЦП связаны определенные факторы, вируса и организма. Одним из факторов вируса, влияющих на исход заболевания является концентрация вируса в сыворотке крови. Для определения значимости высоких показателей вирусной нагрузки в качестве прогностического маркера развития ЦП мы провели анализ медицинских карт 65 больных вирусным гепатитом В, которые длительно, не менее 5 лет, находились на диспансерном учете и ежегодно сдавали кровь на количественное определение HBV ДНК.

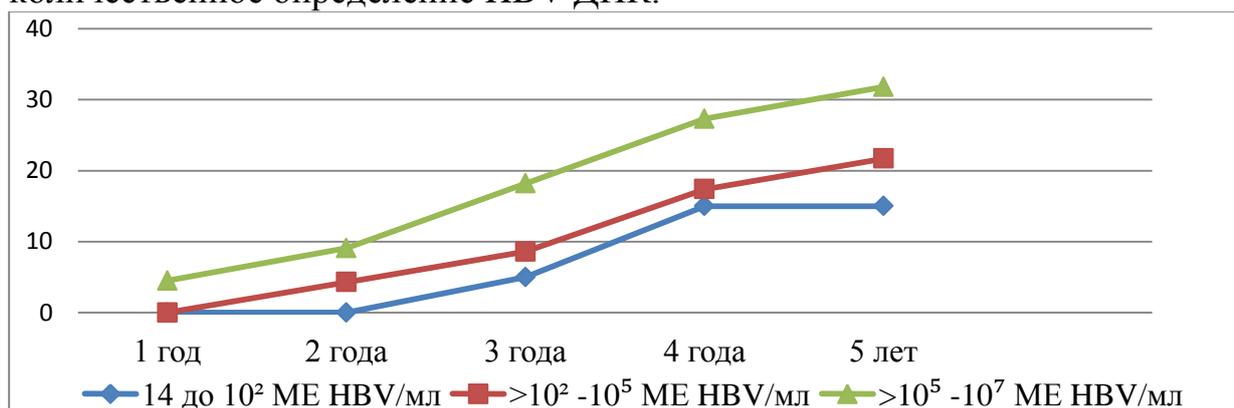


Рис.6. Зависимость риска развития ЦП от вирусной нагрузки

На рисунке 6 представлено влияние вирусной нагрузки на исход заболевания. Через год только у 4,5% больных с высокой концентрацией вируса в крови выявлен ЦП. Через 2 года ЦП определен в 4,3% случаев в группе со средней и 9,1% с высокой концентрацией вируса. Через 3, 4 и 5 лет у больных со средней вирусной нагрузкой ЦП диагностирован у 8,6%, 17,4%, 21,7% пациентов, с высокой концентрацией вируса в крови у 18,2%, 27,3% и 31,8% и с низким содержанием вируса в 5%, 15%, 15% случаев соответственно. Трансформация в ЦП у лиц с ХГВ зависела от уровня циркуляции вируса. Высокий уровень ДНК HBV является предиктором прогрессирования ХГВ в ЦП.

В качестве сывороточных маркеров фиброза печени использовали WFA+M2BP, которые были оценены у 41 наивного пациента с хроническими вирусными гепатитами и вирусными ЦП. Диагностическая

эффективность WFA+—M2BP сравнивалась с различными маркерами фиброза, такими как пункционная биопсия и эластография печени. Диагнозы ориентированы на показатели гистологического обследования. Не наблюдалось достоверной разницы между средними показателями WFA+—M2BP у больных ХГВ и ХГВ+D. При ХГВ низкой степени активности высокие показатели WFA+—M2BP могут служить прогностическим маркером прогрессирования процесса. При ХГВ+D трудно оценить истинное состояние больного, так как клиническая картина может быть выраженной даже при умеренных изменениях печени. Это приобретает, важное, значение, в связи с тем, что эластография печени в 27,2% случаев не достаточно полно оценивает состояние больного. Прогностически благоприятный исход болезни следует связывать с низкими показателями WFA+—M2BP. Сывороточные маркеры фиброза печени можно использовать при клинических симптомах хронического гепатита низкой степени активности, но с гистологическими признаками перехода в ЦП. Высокие показатели WFA+—M2BP помогут правильно оценить состояние больного. Полученные нами данные позволяют считать, что важным сывороточным маркером хронических вирусных гепатитов В и D, отражающим степень фиброза печени следует считать WFA+—M2BP. Уровни сывороточного WFA+—M2BP можно использовать, для интерпретации прогноза заболевания. Больные с картиной низкого или умеренного ХГ, но с высокими показателями WFA+—M2BP нуждаются в пристальном и более длительном наблюдении, так как нормальные показатели АлАТ, отсутствие жалоб и объективных изменений не исключают возможности перехода в ЦП. В данном случае, высокие показатели WFA+—M2BP являются предикторами возможного перехода в ЦП.

Для определения фиброза печени и прогнозирования риска развития цирроза печени мы использовали непрямую звуковую эластографию печени. Проведен анализ структуры эпидемиологических форм, выраженности фиброза в группах пациентов из 1880 человек с хроническими вирусными гепатитами в возрасте от 15 до 75 лет. Из них больных с ХГВ было 531 (28,2%) и ХГВ+D - 378 (20,1%) человек.

Из 909 больных ХГВ и ХГД, участвующих в исследовании, у 50 выявлен ЦП, что составило 5,5%. Показатели эластографии печени сравнили с результатами гистологических исследований. При ХГВ гистологические показатели соответствовали данным эластографии печени в 90,9% случаев. При ХГВ+D данные эластографии печени в целом совпадали с гистологическими показателями.

Таким образом, методом эластографии печени можно установить значительное количество неучтенного ЦП. Эластографию печени можно использовать, как прогностический маркер перехода ХГ в ЦП.

В шестой главе диссертации **«Оценка риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и D в цирроз печени с учетом генетического полиморфизма»** представлена оценка риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и D в цирроз печени с

учетом генетического полиморфизма. Для выявления точечных мутаций SNP rs8099917 гена IL28B использовали метод ПЦР и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. В качестве материала для исследования использовалась ДНК, полученная из лейкоцитов крови. Для исключения нежелательных эффектов, связанных с этнической неоднородностью, мы проводили анализ генетических ассоциаций в гомогенной популяции. Обследовано 253 больных: мужчин было 138 (54,5%), женщин 115 (45,5%). Возраст больных колебался от 17 до 56 лет, в среднем составил $36,5 \pm 2,8$ лет. Пациентов с ХГВ было 40, ХГВ+D - 23 человека, ЦП HBV этиологии - 55, ЦП HDV этиологии - 135 человек.

У здоровых лиц Т аллель была мажорной, G-минорной. В отличие от здоровых лиц частота встречаемости ТТ генотипа была выше у больных хроническими гепатитами (рис. 7).

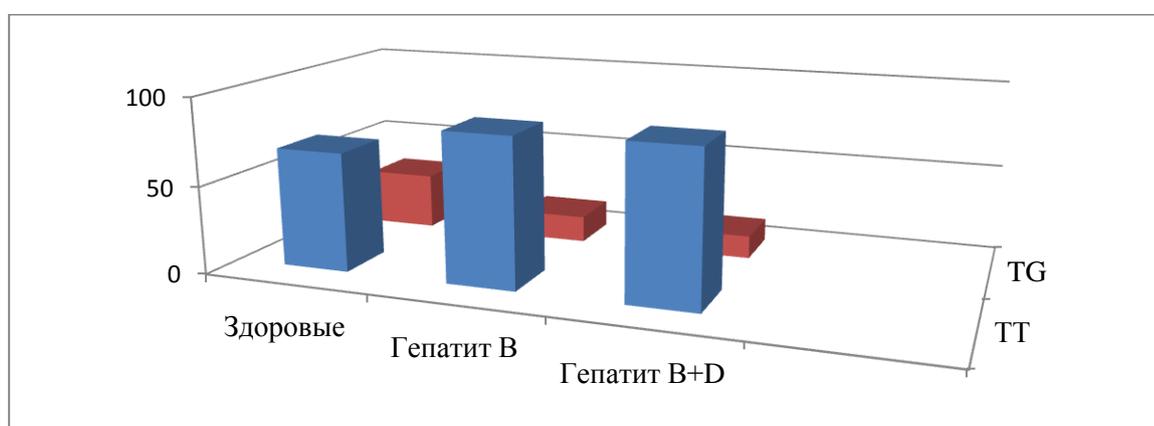


Рис.7. Сравнение частоты генотипов IL28B гена в 3 группах пациентов

При сравнении частот встречаемости генотипов IL28B у больных ХГВ и ХГВ+D особых различий не выявлено. При ХГВ и ХГВ+D генотипы представлены в основном гомозиготными Т аллелями (85,0% и 87,0% соответственно).

Для установления связи между полиморфизмом IL28B и последствиями гепатита В обследовано 55 больных ЦП HBV этиологии. Мужчин было 34 (61,8%), женщин - 21 (38,2%) (рис. 8).

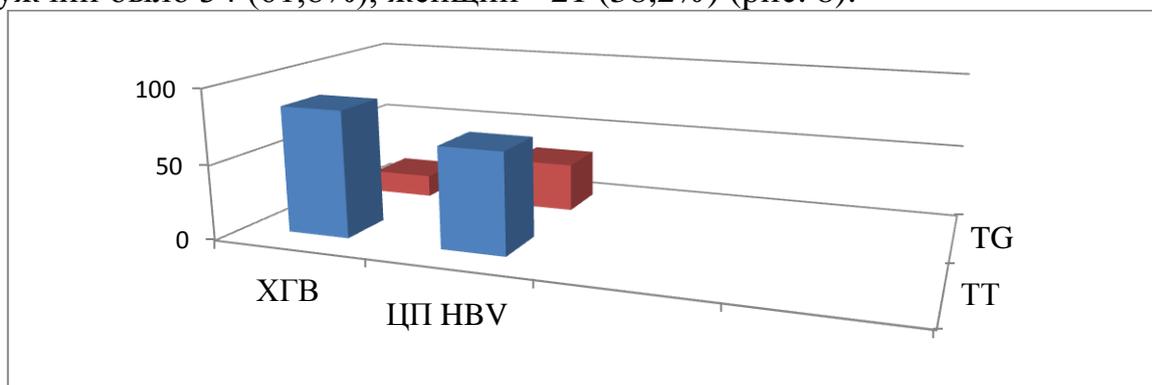


Рис.8. Распределение генотипов по SNP rs8099917 гена IL28B в группах пациентов с ХГВ и ЦП HBV этиологии

Из данных таблицы видно, что при ХГВ отмечается превалирование ТТ генотипов над ТG ($P < 0,01$). При ЦП в исходе гепатита В частоты генотипов несколько изменены в сторону увеличения числа ТG генотипа. Частота встречаемости генотипа ТТ среди больных хроническим гепатитом В в 1,3 раз чаще, чем среди больных HBV ЦП. Встречаемость генотипа ТG при ЦП в 2,3 раз чаще, чем при ХГВ, $RR = 2,3$. Соотношение риска обнаружения ТG среди ЦП HBV более чем в 2 раза выше, чем ТG при ХГВ. Это говорит о том, что при ЦП риск встречаемости ТG в 2 раза выше, чем при ХГВ.

Изучалась связь генотипов IL28B с глубиной поражения печени при ЦП, ассоциированном с HBV инфекцией, для чего рассмотрели распределение генотипов при различной выраженности поражениях печени. Степень поражения печени оценивали по шкале Child – Pugh (рис.9).

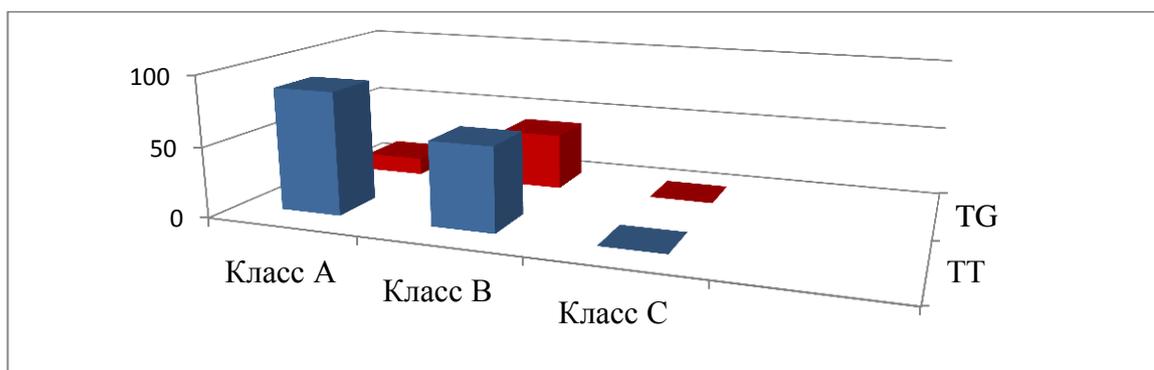


Рис.9. Распределение генотипов по SNP rs8099917 гена IL28B в группе пациентов с ЦП HBV этиологии

Из представленных на рисунке 9 данных видно, что существует связь между выраженностью проявлений ЦП и распределением генотипов IL28B гена, которое выражается в снижении частоты ТТ генотипа и увеличении ТG генотипа. RR при ТТ генотипе в классе В определяется в 1,5 раз чаще, чем в классе А. Риск вероятности более тяжелых форм ЦП в 3,2 раза выше при генотипе ТG IL28B гена.

С целью изучения возможности использования полиморфизма гена IL28B в качестве предиктора прогрессирования ХГВ+D в ЦП обследовано 135 больных ЦП HDV этиологии и проведено сравнение с группой больных ХГВ+D (рис.10).

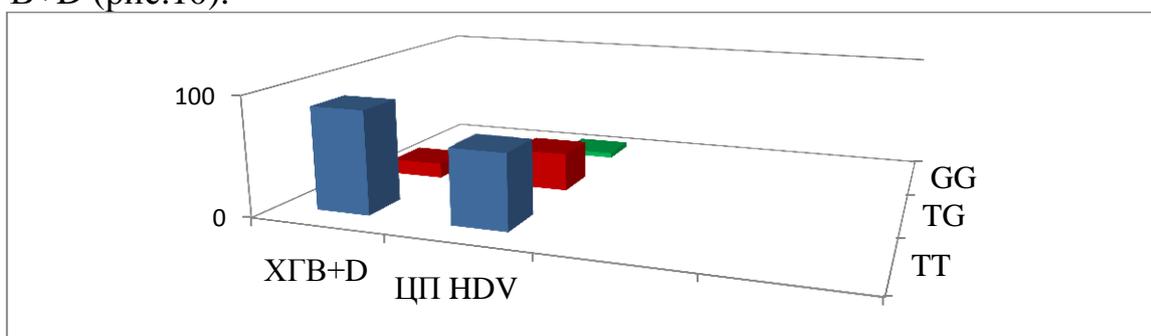


Рис.10. Распределение генотипов по SNP rs8099917 гена IL28B в группе пациентов ЦП HDV этиологии

Данные рисунка указывают на то, что при HDV ЦП чаще чем при ХГВ+ D встречаются гетерозиготные TG генотипы и появляются мутантные гомозиготные GG генотипы. Появление при ХГВ+D GG генотипа IL28B гена может служить предиктором неблагоприятного исхода в ЦП.

По показателям, TT и TG генотипов можно прогнозировать возможность перехода хронического гепатита в ЦП при Дельта инфекции. Обращает на себя внимание более высокий, чем при ХГВ+D полиморфизм TG генотипа и появление мутантного GG генотипа у 4,4% пациентов. Соотношение рисков при обнаружении TT при ЦП HDV по отношению к TT среди ХГД, RR=4,5. Не TT генотипы (то есть TG и GG) среди ЦП HDV встречается в 2,8 раз чаще, чем среди больных ХГВ+D, то есть риск встречаемости ЦП среди больных TG генотипом в 2,8 раз выше, чем среди пациентов с ХГВ+D, RR=3,69. Установлена связь генотипов с выраженностью поражения печени при ЦП HDV этиологии. Частота встречаемости TT при ЦП HDV класса А выше, чем ЦП класса В. С нарастанием тяжести процесса увеличиваются показатели гетерозиготного TG генотипа. Таким образом у людей с гетерозиготным генотипом IL28B существует склонность к прогрессированию процесса, то есть к более тяжелому течению ЦП. ЦП чаще наблюдается у лиц с наличием генотипа TG, то есть наличие гетерозиготного TG генотипа может служить предиктором риска развития ЦП. Риск вероятности более тяжелых форм ЦП выше при наличии TG генотипа IL28B гена. При гепатите D появление мутантного гомозиготного GG генотипа ассоциируется с вероятностью перехода ХГД в ЦП.

В седьмой главе диссертации «**Анализ социально-экономического бремени вирусных циррозов печени в Узбекистане**» проведен анализ социально-экономического бремени вирусных циррозов печени в Узбекистане. В основу методики экономической оценки бремени болезни положен анализ «стоимости болезни», который предполагает изучение всех затрат, связанных с ведением больных, на всех этапах оказания медицинской помощи. Для расчёта затрат на ведение одного больного с вирусным ЦП был использован стандарт медицинской помощи больным с хроническими гепатитами и ЦП в стационарных условиях, утвержденный Министерством здравоохранения Узбекистана, стандарт медицинской помощи больным ХГВ и ХГД в амбулаторных условиях. Стоимость лечебно - диагностических мероприятий и не прямых экономических потерь рассчитана в ценах 2016 года. Непрямые расходы, связанные с выплатой пособий по временной нетрудоспособности, осуществлялись в соответствии с Приказом министра труда и социальной защиты населения, зарегистрированным МЮ 28.07.2007 г. за №1136-2.

Данное исследование явилось первым опытом изучения бремени вирусного гепатита с целью более точного осознания социальной значимости вирусных гепатитов и их осложнений.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Проведен медико-социальный анализ, включающий: анализ данных государственной статистической отчетности за 2013-2016 годы, результатов скрининговых исследований по выявлению не учтенной заболеваемости среди “здоровых” лиц и выявление неучтенного ЦП среди лиц, обращавшихся в поликлиники по поводу хронических заболеваний печени.

2. Анализ оказания медицинской помощи больным с ЦП с точки зрения стандартов и существующей практики.

3. Проведен экономический анализ: оценены прямые и косвенные затраты, обусловленные ЦП в Республике Узбекистан.

Для оценки экономического бремени использовались показатели распространенности ЦП, распределение больных в зависимости от тяжести процесса. Всего в ближайшие пять-десять лет предполагается исход хронического вирусного гепатита в ЦП у 325486 человек, из них впервые зарегистрированных 320115 человек.

Из расчета 147000 сум на одного человека, на 321115 больных ЦП впервые диагностированных расход составил 47203905000 сум. Всего будет затрачено на первичное обследование и подтверждение окончательного диагноза 80599865000 сум.

Затраты на оказание стационарной медицинской помощи больным с ЦП с учетом тяжести заболевания рассчитывались по обще принятой схеме.

В структуре распределения 325486 больных ЦП HBV и HDV этиологии по тяжести заболевания на ЦП класса А приходится 40,0%, класс В 54,7% и С – 5,3% больных. По нашим подсчетам, представленным в таблице 1 в год на стационарное лечение будет потрачено с учетом поправочного коэффициента 518886717930 сум. Предполагаемое экономическое бремя прямых затрат, обусловленных ЦП составит 1078525939930 сум.

Таблица 1.

**Суммарные затраты на оказание медицинской помощи больным с ЦП
в год, млн. сум**

Виды затрат	Вид расходов			Всего
	Первичное обследование	Стационарная помощь	Диспансерное наблюдение	
Затраты	80599865000	518886717930	479039357000	1078525939930

Анализ косвенных затрат. При расчете косвенных затрат учитывались затраты, связанные с выплатами по временной нетрудоспособности и потери, связанные с недопроизводством валового внутреннего продукта (ВВП). Выплаты, связанные с временной утратой трудоспособности, составили 14229 млн. сум в год.

Упущенный (недополученный) вклад в ВВП

Для оценки потерь ВВП были использованы данные о размере ВВП на 2016 год, численность экономически активных больных ЦП составила

108387, то есть 33,3% от всех больных ЦП (325486 человек). Потери, обусловленные, недопроизводством ВВП составили, 52131240396 сум.

Истинная потеря ВВП 1/10 часть составляет 52131240396. Таким образом совокупные косвенные затраты составили 14229391600 + 5213124040 = 19442515640 сум.

В таблице 2 представлены суммарные затраты связанные с данным заболеванием.

Таблица 2.

Суммарные затраты на лечение больных с ЦП

Вид затрат	Затраты, сумм
Прямые затраты	
На проведение базового клинико-диагностического комплекса для постановки диагноза, подтверждения диагноза	80599865000 сум
На диспансерное наблюдение	479039357000
На стационарное лечение в зависимости от тяжести болезни	
Класс А	61568742600
Класс В	309933772800
Класс С	122675311200
Всего затраты на стац. лечение	518886717930
Всего прямые затраты	1078525939930
Косвенные затраты	
Выплата по ВУТ	
Класс А	10870548500
Класс В	267896500
Класс С	4237228000
Всего выплата по ВУТ	80% из 17786739500 – 14229391600
Недопроизводство ВВП	
Класс А	12638676180
Класс В	34566801216
Класс С	4925763000
Всего недопроизводство ВВП	52131240396/10- 5213124040
Всего косвенные затраты:	19442515640
Всего затрат в год	1097968455570

Предполагаемые суммарные затраты на оказание медицинской помощи в зависимости от стадии заболевания, затраты на лекарственное обеспечение, выплаты по временной нетрудоспособности, потери ВВП в категории лиц с ЦП составят 1097968455570 сум.

Таким образом, в 2016 г. в Узбекистане расчетное число больных с ХГВ и ХГД, установленным впервые в жизни, при скрининговых исследованиях составит 1502000 человек.

- Прогноз перехода в ЦП на ближайшее время оценен, как 321115 человек HBV и HDV этиологии по Республике. Зарегистрированных Гос. ком. статом РУз больных ЦП было 4371 человек. Общее количество больных

ЦП на ближайшие годы составит примерно 325486 человек и будет кумулятивно накапливаться.

- В структуре прямых затрат 48,1% расходовалось на стационарное лечение, 44,4% – на диспансерное наблюдение, 7,5% – на обследование пациента с целью постановки диагноза.

- В структуре учтенных косвенных затрат 73,2% связаны с выплатой пособий, обусловленных ВУТ, 26,8% – с недопроизводством ВВП.

Эффект от выполнения профилактики ЦП может быть выражен в экономии прямых затрат на лечение больных ХГ по сравнению со стоимостью лечения ЦП (табл.3).

Таблица 3.

Стоимость лечения и экономических потерь при ХВГ и ЦП

Показатели	При циррозе печени	У больных ХВГ получающих противовирусную терапию
Затраты на диагностические мероприятия	80599865000	80348865000
Диспансерного наблюдения сум/год	479039357000	354193865200
Стоимость стационарного лечения	518886717930	-
Лекарственная противовирусная терапия	1295290188	1171749600000
Суммарные прямые затраты	1078525939930	434542730200
Выплата пособий по ВУТ	14229391600	1598631636
Потери ВВП в связи с временной нетрудоспособности	5213124040	444949445
Суммарные не прямые экономические потери	19442515640	2043581081
Суммарные экономические потери в связи с заболеванием сум/год	2393258643570	2044922222562

Экономические потери от лечения ЦП обошлись в 2415393221420 сум, то есть на 370470998858 сум (370470 млн. сум) больше.

Таким образом экономически выгоднее своевременное лечение противовирусными препаратами пациентов с ХГВ и D не доводя до ЦП чем ведение и лечение больных ЦП. Экономическая эффективность от этиотропного лечения составляет 348336 млн. сум в год. Кроме того своевременное лечение хронических гепатитов служит профилактикой ЦП.

В восьмой главе диссертации «**Математическое моделирование регуляторной функции печени при ЦП HBV этиологии**» представлено математическое моделирование регуляторной функции печени при ЦП HBV и HDV этиологии.

В наши задачи входило разработать математическую модель взаимосвязанного функционирования систем клеток печени и вирусов

гепатитов В и D при циррозе печени с учетом особенностей пространственно-временной организации молекулярно-генетических процессов. При возникновении циррозов вирусной этиологии с полиморфными вариантами генов, которые осуществляются на основе нарушения колебательных процессов.

На основе проведенных вычислительных экспериментов установлено, что при хронических повреждениях печени увеличивается энергетическая активность печени – активность митохондриальных ферментов как следствие мутации в генах, кодирующих эти ферменты. Также выявлено, что полиморфизм генов и увеличение количества M2BP влияет на скорость развития фиброзов и цирроза печени. Результаты серии вычислительных экспериментов с компьютерной моделью системы «гепатоцит – вирус гепатита В – вирус гепатита D» показывают, что при наличии полиморфизма гена усиливается активация апоптоза гепатоцитов и переход к циррозу печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. О широком распространении ХГВ среди населения свидетельствует регистрация большого числа лиц, у которых в результате скрининговых исследований выявляются HBsAg и anti-HCV. По полученным данным они составили соответственно 8,3% и 5,6% среди «здорового» населения.

2. HBsAg выявлялся в основном (12,9%) у лиц молодого (20-30 лет) возраста, 10,3% - среднего, (31-40 лет) и у 8,5% - лиц в возрасте 41-50 лет. Известно, что лица с HBsAg в крови имеют повышенный риск развития ЦП и ГЦК. Таким образом, риск трансформации процесса в ЦП оказался высоким у лиц молодого и среднего возраста, то есть социально активного, трудоспособного населения.

3. Выраженность клинических проявлений не во всех случаях сочетались с морфологическими изменениями. При ХГВ при незначительных клинических проявлениях иногда наблюдаются выраженные морфологические изменения и, наоборот, при выраженной клинической симптоматике морфологические изменения незначительные, чаще при ХГВ+D.

4. В Узбекистане доминирующим является генотип D вируса гепатита В (96,5%), кроме того встречаются единичные случаи генотипа А (3,5%). Генетические особенности вирусов могут определять течение и исход заболевания. Генотип D имеет большой риск прогрессирования. Генотип вируса может быть прогностическим маркером прогноза ХГВ.

5. HBV инфекция может протекать бессимптомно в течение многих лет до возникновения ЦП. Хронические инфицированные пациенты выигрывают годы жизни, если оценка состояния и лечение начаты рано. Особенности хронических болезней печени является скудная клиническая симптоматика и отсутствие жалоб со стороны пациентов. В связи с этим важное значение

имеет своевременное выявление ЦП среди больных ХВГ и назначение терапии, направленной на уменьшение темпов его прогрессирования.

6. Важным сывороточным маркером хронических вирусных гепатитов В и D, отражающим степень фиброза следует считать WFA+—M2BP. При хроническом гепатите В гистологические диагнозы совпадали с показателями M2BP. Прогностически благоприятный исход болезни у части больных следует связывать с низкими показателями WFA+—M2BP. Больные с картиной низкого или умеренного хронического гепатита, но с высокими показателями WFA+—M2BP нуждаются в пристальном и более длительном наблюдении, так как нормальные показатели АлАТ, отсутствие жалоб и объективных изменений не исключают возможности перехода в ЦП. Уровни сывороточного WFA+—M2BP можно использовать, для интерпретации прогноза заболевания.

7. Существует взаимосвязь между виремией и прогрессированием ХГВ в ЦП. Риск ЦП возрастает с увеличением вирусной нагрузки.

8. Методом эластографии печени можно установить значительное количество неучтенного ЦП. Результаты эластографии печени можно использовать как прогностический маркер перехода хронического гепатита в ЦП.

9. Генетический скрининг SNP позволяет прогнозировать исход хронического гепатита В и хронического гепатита В+D. Знание индивидуального генетического типа IL28B может быть полезным для определения тактики ведения пациентов с учетом возможного исхода болезни в ЦП. Генетический анализ - это перспективный метод неинвазивной диагностики риска развития ЦП.

10. Количественная оценка всех затрат общества, положенная в основу исследований бремени заболеваний, дает возможность определить очередность действий, а также спрогнозировать экономическую эффективность внедрения новых методов диагностики и лечения, выявить социальные издержки в стадии осложнения хронического вирусного гепатита.

11. Разработанное модельное и программное обеспечение исследований молекулярно-генетических механизмов взаимосвязанной деятельности гепатоцита и вирусов гепатитов В и D на основе вычислительных экспериментов позволяют проводить анализ основных закономерностей инфекционного процесса с учетом полиморфных вариантов генов и сывороточных маркеров фиброза печени.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES
DSC.27.06.2017.TIB.30.01 AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY
SCIENTIFIC - RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY**

KHIKMATULLAEVA AZIZA SAYDULLAEVNA

**LIVER CIRRHOSIS OF HBV, HDV ETIOLOGY (CLINIC, DIAGNOSTICS
AND PROGNOSIS TAKING INTO ACCOUNT THE ECONOMIC
BURDEN)**

14.00.10 – Infectious diseases

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

TASHKENT - 2018

The title of doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2017.2.DSc/Tib157

The dissertation has been prepared at the Scientific Research Institute of Virology.

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

Scientific consultant:	Asilova Mukhayyo Ubayevna Doctor of Medical Science
Official opponents:	Kamilov Farkhod Khaydarovich Doctor of Medical Science, Docent Akhmedova Mubarahon Djalilovna Doctor of Medical Science, Professor Kasimov Ilhamdjan Asamovich Doctor of Medical Science, Professor
Leading organization:	Samarkand state medical institute (The Republic of Uzbekistan)

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____2018 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi Street, 2. Phone/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (is registered under №_____) (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi Street, 2. Phone /Fax: (+99871) 150-78-25)

Abstract of dissertation sent out on “_____” _____2018 y.
(mailing report № _____ on “_____” _____2018 y.).

L.N.Tuychiev
Chairman of the Scientific council awarding
scientific degrees Doctor of Sciences

N.U.Tadjieva
Secretary of the Scientific council awarding
scientific degrees Doctor of filosofi, docent

T. A. Daminov
Chairman of the academic seminar
under the Scientific council awarding scientific degrees,
Doctor of Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of doctor's (DSc) dissertation)

The urgency and relevance of the dissertation topic. Viral hepatitis remains as the most important medical and social problem in the world. According to the World Health Organization, 257 million people are infected with chronic hepatitis B (CHB). Approximately 686 thousand people die annually from hepatitis B infection, including cirrhosis and liver cancer as a result of chronic hepatitis B infection. In the world, the lethality from the consequences of the progression of the infection associated with the hepatitis B virus ranks 7th in the structure of infectious pathology. The introduction of modern virological methods, the use of non-invasive methods in the diagnosis of the liver fibrosis, the improvement of preventive measures, taking into account genetic polymorphism and the degree of fibrosis, remain as the priority are as for scientific research.

The aim of the research work: To reveal regularities and prognostic significance of factors of progression of chronic viral hepatitis B and D in cirrhosis of the liver (LC), to study clinical diagnostic and preventive aspects of LC taking into account the true prevalence and economic burden.

The object of the research work: 357 patients with cirrhosis of the liver of the viral etiology, 113 patients with chronic hepatitis B, 1645 practically healthy persons were examined for the presence of HBsAg and anti-HCV in the blood.

The scientific novelty of research is the high frequency of circulation of genotype D on the territory of the republic and found out the value of genotype D in the progression of HBV infection is;

the effectiveness of the use of serum markers of hepatic fibrosis WFA+-M2BP for the prognosis of viral cirrhosis was first determined;

the influence of HBV viral load and human genetic factors as a prognostic marker of the progression of chronic hepatitis B, D and the formation of LC;

for the first time interleukin 28B was used as a prognostic marker of the transition of chronic hepatitis D to cirrhosis of the liver;

scientifically justified the timely treatment of antiviral drugs of direct action - analogues of nucleotides and nucleosides with the calculation of economic costs for the treatment of chronic hepatitis B and D in comparison with LC.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study to identify the patterns and prognostic significance of the factors of progression of chronic hepatitis B and D to LC and the definition of clinical aspects:

methodical recommendations "The method for predicting liver cirrhosis with the use of IL28B gene polymorphism" was developed and implemented into health practice (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/94 of January 12, 2017). These methodological recommendations contribute to predicting the possibility of transforming chronic viral hepatitis B and D into cirrhosis of the liver;

approved standards for diagnosis, treatment and protocols for the treatment of infectious diseases (Ministry of Health Order №525 of December 16, 2016).

This normative document provided an opportunity to carry out activities to diagnose and effectively treat infectious diseases;

approved and introduced into the research institute of Virology and the regional infectious diseases hospital of the city of Chirchik program content "Program for the detection of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver of viral etiology" (certificate of the Ministry of Health №8n-d/94 of January 12, 2017);

scientific results on the outcomes of CHB and D, on methods of prognostication and clinical aspects of LC were introduced into practical health care, including the practical activities of the clinic of the Virology Research Institute, the Republican Center for Chronic Somatic Diseases in Tashkent, the regional clinical infectious hospitals in Bukhara, Navoi, Surkhandarya, Samarkand (certificate of the Ministry of Health №8n-p/15 of February 3, 2016). The introduction of the results of the study made it possible to reduce the number of patients with inflammatory diseases of the liver, the definition of liver fibrosis, the prediction of the LC improved the quality of life of patients.

The outline of the thesis

The wide distribution of CHB among the population is indicated by the registration of a large number of people who, as a result of screening studies, are diagnosed with HBsAg and anti-HCV. According to the received data, they made up 8,3% and 5,6%, respectively, among the "healthy" population.

HBsAg was detected in the main (12,9%) in young people (20-30 years old), 10,3% in the middle (31-40 years) and 8,5% in those aged 41-50 years. It is known that individuals with HBsAg in the blood have an increased risk of developing LC and HCC. Thus, the risk of transformation of the process to the LC has turned out to be in young and old people, that is, the social active, able-bodied population.

The severity of clinical manifestations was not in all cases combined with morphological changes. In chronic hepatitis B with mild clinical manifestations, sometimes marked morphological changes are observed, and conversely, with severe clinical symptoms, morphological changes are minor, more often with chronic hepatitis B + D.

In Uzbekistan, the genotype D of the hepatitis B virus (96,5%) is also dominant, in addition there are isolated cases of genotype A (3,5%).

Genetic characteristics of viruses can determine the course and outcome of the disease. Genotype D has a high risk of progression. The virus genotype can be a prognostic marker for the prediction of chronic hepatitis B.

HBV infection can be asymptomatic for many years before the occurrence of LC. Chronic infected patients benefit years of life if the assessment of the condition and treatment is started early. Features of liver disease are a meager clinical symptomatology and the absence of complaints from patients. In this regard, the importance of timely detection of LC among patients with chronic viral hepatitis and the appointment of therapy aimed at reducing the rate of its progression.

An important serum marker of chronic viral hepatitis B and D, reflecting the degree of fibrosis should be considered WFA+-M2BP. In chronic hepatitis B, histological diagnoses coincided with those of M2BP. Prognostically favorable

outcome of the disease in some patients should be associated with low values of WFA+-M2BP. Serum WFA+-M2BP levels can be used to interpret the prognosis of the disease. Patients with a pattern of low or moderate hepatitis B, but with high WFA+-M2BP values, need close and longer follow-up, since normal ALT, absence of complaints and objective changes do not exclude the possibility of transition to LC.

There is a relationship between viremia and the progression of chronic hepatitis B in LC. The risk of LC increases with the increase in viral load.

Using a method of elastography of the liver, a significant amount of unaccounted LC can be established. The results of liver elastography can be used as a prognostic marker of the transition of chronic viral hepatitis to LC.

Genetic screening of SNP allows predicting the outcome of chronic hepatitis B and chronic hepatitis B+D. Knowing the individual genetic type of IL28B can be useful for determining the tactics of managing patients, taking into account the possible outcome of the disease in the LC. Genetic analysis is a promising method for non-invasive diagnosis of the risk of developing a LC.

The quantitative assessment of all costs of society, which is the basis for studies of the burden of disease, helps to determine the sequence of actions aimed at improving the current situation, and also to predict the economic effectiveness of introducing new methods of diagnosis and treatment. Social costs in the stage of complication of chronic viral hepatitis may exceed the annual expenditure of the health care system on etiotropic therapy, which will prevent the development of adverse outcomes.

The developed model and software for researching the molecular genetic mechanisms of the interrelated activity of hepatocyte and hepatitis B viruses on the basis of computational experiments make it possible to analyze the main regularities of the infectious process in hepatitis B and hepatitis D, taking into account polymorphic variants of genes and serum markers of liver fibrosis.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Цирроз печени в исходе хронических гепатитов // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2011 г. – № 4–5. – С.65–68. (14.00.00; №15).

2. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Использование полиморфизма генов в прогнозировании предрасположенности к определенным заболеваниям, исходам и приверженности к лечению // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №6. – С.76–79. (14.00.00; №8).

3. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А. Использование полиморфизма IL28B гена в прогнозировании исхода хронических вирусных гепатитов // Инфекция, иммунитет и фармакология – Ташкент, 2013. – С.139–143. (14.00.00; №15).

4. Хикматуллаева А.С. Прогноз и возможные осложнения цирроза печени // Журнал Теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – №6. – С.25–29. (14.00.00; №3).

5. Хикматуллаева А.С. Патогенетическое лечение цирроза печени // Журнал Теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – Т.1. – №3. – С.196–199. (14.00.00; №3).

6. Хикматуллаева А.С. Исследование взаимосвязи между полиморфизмом IL28B гена и последствиями инфицирования вирусом гепатита D // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №4. – С.132–136. (14.00.00; №15).

7. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Асилова М.У. Первичная диагностика вирусного гепатита В, среди населения Республики Узбекистан // Журнал Теоретической и клинической медицины, Ташкент, 2016. – №3. – С.123–126. (14.00.00; №3).

8. Хикматуллаева А.С., Мусабоев Э.И. Роль генетических факторов в формировании цирроза печени при вирусном гепатите В+Д // Журнал Эпидемиология и инфекционные болезни. – Москва, 2016. – Т. 21.– №4. – С.206–210. (14.00.00; №152).

9. Khikmatullaeva A.S., Ibadullaeva N.S. Significance of IL28B gene polymorphism in the prediction of clinical outcomes of viral hepatitis leading to liver cirrhosis // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2016. – Vol.6. – №4. – P.134–137. (14.00.00; №2).

10. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Асилова М.У. Миррахимова Н.М. Использование не инвазивных методов диагностики циррозов печени // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. – №7. – С.83–88. (14.00.00; №15).

11. Хикматуллаева А.С. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи: диагностика и социальное бремя // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016.– №7. – С.80–83. (14.00.00; №8).

12. Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И., Абдукадырова М.А., Асилова М.У., Шарапов С.М. Оценка масштабов распространения HCV инфекции в республике Узбекистан // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. – №4. – С.119–122. (14.00.00; №3).

13. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Миррахимова Н.М. Современные методы диагностики фиброза печени // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2017. – Ч.1. – С. 246–250. (14.00.00; №15).

14. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Асилова М.У., Локтева Л.М. Вирусный гепатит В с учетом генотипов, встречающихся в Узбекистане // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – Ч. 1. – С.11–15. (14.00.00; №15).

15. Хикматуллаева А.С. Оценка экономического бремени, обусловленного вирусными циррозами печени в Узбекистане // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2017. – №3. – С.110–112. (14.00.00; №3).

16. Абдукадырова М.А., Алиев Б.Р., Хикматуллаева А.С., Хидирова М.Б. Программная система диагностики и прогнозирования последствий вирусного гепатита В // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2017. – №3. – С.112–116. (14.00.00; №3).

17. Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами В и Д // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2017. – С.86–88. (14.00.00; №13).

II бўлим (II часть; II part)

18. Абдукадырова М.А., Алиев Б.Р., Хикматуллаева А.С. Клинические особенности и данные гистологических исследований при хронических гепатитах // Научно - практическая конференция «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», Ташкент. 2013. — С.3.

19. Хикматуллаева А.С., Алиев Б.Р. Иммуногистохимическое изучение ламинина в стенках синусоидов печени больных хроническими вирусными гепатитами // Ёш олимлар илмий-амалий анжумани «Илмий кашфиётлар йулида» Тезислар тўплами –Тошкент, – 2013.– С.451.

20. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Цирроз печени - некоторые аспекты патогенетического лечения // Научно-практический журнал Медицина Кыргызстана. – Юбилейная международная научно-практическая конференция, посвященная 75-летию Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» (1937-2013 г.) – Кыргызстан, 2013. – №4. – С.184–185.

21. Мусабаев Э.И., Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Генетические вариации IL 28B гена, ассоциированные с циррозом печени в исходе хронического гепатита D // Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященная 200-летию Казанского государственного медицинского университета и 90-летию создания кафедры в рамках юбилейной программы университета при поддержке МЗ РФ и МЗ РТ.– Казань, 2014. – С.61–62.

22. Musabaev E., Abdukadirova M., Khikmatullaeva A., Latipov R., Mamatkulov A. IL28B polymorphisms and hepatitis D virus infection in Uzbekistan // *Hepatology International Journal*. – Conference abstracts 24 th Annual Conference of APASL–Istanbul, Turkey, 2015. – Vol. 9. – Suppl. 1: S1–S391. – P.284.

23. Hidirova M.B., Saidaliev M., Aliev B.R., Khikmatullaeva A.S. On one approach to modeling mechanisms of intracellular processes in the system of «liver cells-hepatitis B viruses» // XX Российский конгресс Гепатология сегодня. – Москва, 2015. – С.95.

24. Хикматуллаева А.С. Инфицирование вирусом гепатита D и полиморфизм гена IL28B // Материалы международной научно-практической конференции «Перспективы сотрудничества государств – членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней». – Сочи, 2015.– С.400–403.

25. Хикматуллаева А.С. IL28B, как предиктор прогрессирования хронических вирусных гепатитов в цирроз печени // Научно-практический журнал инфектологии. – Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и медицинской паразитологии: современные технологии системы эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики». – Алматы, 2015. – Т.7. – №2. – С.83.

26. Хикматуллаева А.С. Прогнозирование возможности перехода хронического гепатита В+D в цирроз печени // Научно-практическая конференция с конкурсом молодых ученых «Инфекция, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». – Ташкент, 2015. – С.109–110.

27. Алиев Б.Р., Хикматуллаева А.С. Морфологические особенности фиброза печени у больных циррозом печени класс «А» по Чайлд-Пью HDV этиологии // Материалы II-съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2015. – С.16–17.

28. Алиев Б.Р., Хикматуллаева А.С. Электронно микроскопическое изучение капилляризации синусоидов печени при хронических вирусных гепатитах и циррозах печени // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы клинико-лабораторной и функциональной диагностики с клинической патофизиологией». – Журнал биология ва тиббиёт муамолари. – Самарканд, 2015. – №4 (85). – С.21.

29. Хикматуллаева А.С. Программа для прогнозирования цирроза печени у больных с хроническими гепатитами В и Д // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №DGU 03460 от 21.12.2015.

30. Хикматуллаева А.С., Асилова М.У., Абдукадырова М.А. Программа для выявления хронических гепатитов и циррозов печени вирусной этиологии // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №DGU 03461 от 21.12.2015.

31. Алиев Б.Р., Хикматуллаева А.С. Особенности фиброза печени у больных хроническим гепатитом Д // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016. – №4. – С.55.

32. Хикматуллаева А.С., Алиева Л.Е. Мониторинг оценки состояния здоровья больных по хроническому вирусному гепатиту В // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники – соискатели в сфере здравоохранения». – Ташкент, 2016. – С.312–313.

33. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С., Асилова М.У., Алиев Б.Р., Жураева Д.Э. Клинические аспекты цирроза печени // Научно-практическая конференция: «Инфекция и лекарственная резистентность». – Ташкент, 2017. – С.3.

34. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Мирзаев У.Х., Жураева Д.Э., Саидгазиева Х.С. Распространенность цирроза печени вирусной этиологии среди населения Республики Узбекистан // Научно-практическая конференция: «Инфекция и лекарственная резистентность». – Ташкент, 2017. – С.227.

35. Абдуқодирова М.А., Алиев Б.Р., Хикматуллаева А.С., Сайдалиева М. Хидирова М.Б. Компьютерная модель системы WFA+-M2BP – гепатоцит – вирус гепатита В при HBV циррозе печени // Программа для ЭВМ №DGU 04559 от 13.07.2017.

36. Хикматуллаева А.С. Значение фактора вируса в прогрессирование цирроза печени // Материалы Научно-практической конференции «Инфекция, иммунитет и гастроэнтерология, вопросы этиологии, диагностики, терапии и профилактики. – Ташкент, 2018. – С.65–66.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт журнали» таҳририятида
таҳрир қилинди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 4. Адади 100. Буюртма № 5.
«ЎЗР Фанлар Академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100170, Тошкент ш., Зиёлилар кўчаси, 13-уй.