

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ТАШПУЛАТОВА ШАҲНОЗА АБДУЛЛАХАТОВНА

ҲОМИЛАДОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ВА D НИНГ
КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.10 – Юқумли касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the Doctor of Sciences (DSc) dissertation abstract

| | |
|--|----|
| Ташпулатова Шаҳноза Абдуллахатовна Ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В ва D нинг кечиш хусусиятлари | 3 |
| Ташпулатова Шаҳноза Абдуллахатовна Особенности течения хронического вирусного гепатита В и D у беременных | 29 |
| Tashpulatova Shakhnoza Abdullakhatovna Clinical Features of Chronic Viral Hepatitis B and D in Pregnant Women..... | 55 |
| Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works | 61 |

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ТАШПУЛАТОВА ШАҲНОЗА АБДУЛЛАХАТОВНА

ҲОМИЛАДОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ВА D НИНГ
КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.10 – Юқумли касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.DSc/Tib800 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tashmeduni.uz) ҳамда «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

**Ахмедова Муборахон
Джалиловна**

тиббиёт фанлари доктори,
профессор

Расмий оппонентлар:

Байжанов Аллаберган Кадирович

тиббиёт фанлари доктори,
профессор

Ибадова Гульнара Алиевна

тиббиёт фанлари доктори,
профессор

Утепбергенова Гульмира

Алкеновна

тиббиёт фанлари доктори, доцент
(Қозоғистон Республикаси)

Етакчи ташкилот:

**Самарқанд давлат тиббиёт
университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, г. Ташкент, Учтепа тумани, Заковат кўчаси, 2 уй. Тел/факс: (+99878) 243-36-05.

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

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2026 йил «_____» _____ даги _____ - рақамли реестр баённомаси).

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

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

Б.М. Таджиев

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

КИРИШ (фан доктори диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сурункали вирусли гепатит В билан касалланганлар орасида HDV-инфекциясининг улуши 5% ташкил этиб, ЖССТнинг вирусли гепатит бўйича соғлиқни сақлаш секторининг глобал стратегиясида «...вирусли гепатитга қарши курашиш бўйича шошилиш чоралар кўришга чақирди ҳамда гепатит D ни канцероген касаллик сифатида таснифлади, чунки суперинфекцияда жараённи сурункали шаклга ўтиши 80-90% ни ташкил этади, сурункали вирусли гепатит D эса гепатоцеллюляр карцинома ривожланиш хавфини уч мартага, ўлим хавфини эса икки мартага оширади»¹ ва 2 йил ичида беморларнинг 15% да, 5–10 йил ичида беморларнинг 70,0–80,0% да цирроз ривожланади. Шунинг учун жараён прогрессирланишини секинлаштиришга йўналтирилган даво чораларини ишлаб чиқиш ўта зарур. Ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В йўлдошни эрта кўчиши, муддатидан илгари туғруқ, гестацион гипертензия, фетоплацентар етишмовчилик, ҳомила ривожланишини ортда қолиши, шунингдек, боланинг сурункали инфекцияси хавфини оширади. Сурункали HBV-инфекциясига HDV-инфекциясини қўшилиши эса она ва ҳомиланинг ҳолатини янада оғирлаштиради. Ҳозирги кунда, ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В ва D нинг кечиш хусусиятларини аниқлаш, асоратларни олдини олиш чораларини такомиллаштириш аҳамиятга эга.

Жаҳонда ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В ва D нинг кечиш хусусиятларини аниқлаш, асоратларини эрта ташхисоти, даволаш ҳамда профилактика усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатитни кечиш хусусиятларини асослаш, касаллик асоратларини ривожланишини молекуляр генетик механизмларини аниқлаш, ҳомиладорларни тезкор тестлар билан кенг миқёсда скринингдан ўтказиб ҳомиладорлар орасида сурункали гепатитлар тарқалишини истиқболли эпидемиологик таҳлилинини ўтказиш, сурункали вирусли гепатитларни даволашда қўлланиладиган дори воситаларини самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш орқали даволашдаги турли хил ёндашувларни таҳлил қилиш, вирусли гепатитларга қарши эмлаш дастурлари самарадорлигини ошириш кабилар муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан турли касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар

¹ <https://www.who.int/ru/campaigns/world-hepatitis-day/20258> World Hepatitis Day 2025 Hepatitis: Let's Break It Down

амалга оширилмоқда. Бу борада, «..... оналар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат фаолиятини тизимли таҳлил қилиш, камчиликларни аниқлаш ва уларни бартараф қилиш бўйича аниқ чора-тадбирларни белгилаш ҳамда ижросини назорат қилиш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, ҳомиладорларда сурункали гепатит туфайли асоратлар ривожланишини олдиндан ташхислаш ва олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2023 йил 11 сентябрдаги ПФ-158-сон «Ўзбекистон - 2030 стратегияси тўғрисида» ги Фармонлари, 2022 йил 16 майдаги ПҚ-243-сон «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида»ги, 2023 йил 8 сентябрдаги ПҚ-296-сон «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари» тўғрисидаги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В ва D нинг кечиш хусусиятларини аниқлашга қаратилган тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Stanford University School of Medicine (АҚШ), Yale School of Public Health (АҚШ), Duke University Medical Center (АҚШ); University of Calgary (Канада); German Center for Infection Research (DZIF) (Германия), Leibniz Institute of Virology (Германия), Kirby Institute (UNSW Sydney) (Австралия), Global Virus Network (GVN), Coalition for Global Hepatitis Elimination (CGHE), ICMR – National Institute of Virology (Пуна, Ҳиндистон), Asian Liver Center (Stanford University, АҚШ), Stanford University, Johns Hopkins University, Medical College of Georgia (АҚШ), Technical University of Munich (TUM, Германия), Imperial College London

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 8 сентябрдаги ПҚ-296-сон «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар халқаро электрон илмий платформалар (www.who.int, <https://med.stanford.edu/school.html>, <https://ysph.yale.edu/>, <https://www.dukehealth.org/locations/duke-university-medical-center>, <https://www.ucalgary.ca>, <https://www.globalhep.org>, <https://niv.icmr.org.in>, <https://med.stanford.edu/liver.html>, <https://en.unav.edu>, <https://en.unica.it/en>, <https://english.njmu.edu.cn>, <https://cu.edu.eg>, <https://www.haramaya.edu>, www.monash.edu) ва бошқа мнабалар асосида амалга оширилди

(Буюк Британия), University of Navarra (Испания), University of Cagliari (Италия), Nanjing Medical University (Хитой), Cairo University (Миср), Haramaya University (Эфиопия), Monash University (Австралия) шунингдек, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази (Ўзбекистон), Тошкент давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон), Иммунология ва инсон геноми маркази, Вирусология илмий тадқиқот институтида ўтказилмоқда.

Бугунги кунда беморларда касалликни турлича кечишини комплекс клиник ва лаборатор текширув ёрдамида аниқлаш, замонавий ва илғор тадқиқот усуллари асосида унинг прогностик биомаркерларини белгилаш замонавий инфектологиянинг устувор йўналиши ҳисобланади. Гепатит В бўйича махсус глобал тадқиқот ташкилотларидан бири бўлган Hepatitis B Foundation ва Baruch S. Blumberg Institute (АҚШ) томонидан даволаш усуллари такомиллаштириш ва вируснинг патогенезини асослаш бўйича изланишлар; қон орқали юқувчи вирусли инфекциялар хавфини башоратлаш, уларнинг профилактикаси ва ВГВ ҳамда ВГС тарқалишини халқаро даражада таҳлил қилиш Yale School of Public Health – Viral Hepatitis Program; вирусли гепатитлар, жумладан сурункали дельта-агентли гепатит В бўйича кўп марказли халқаро клиник тадқиқотлар ва беморлар маълумотлари базаси билан ишлаш German Center for Infection Research (DZIF); миллий мониторинг маркази сифатида сурункали гепатитларнинг эпидемиологияси ва профилактикасини ўрганиш Indian Council of Medical Research (ICMR) қошидаги National Institute of Virology (Пуна, Ҳиндистон); Осиё минтақаларида гепатит В касаллиги бўйича таълим, клиник тадқиқотлар ва профилактика ишлар Asian Liver Center (Stanford University, АҚШ) да ўтказилган. ЎР ФА қошидаги Иммунология марказининг молекуляр тадқиқотлар лабораториясида, вирусология илмий текшириш институтида, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий амалий тиббиёт маркази, Тошкент давлат тиббиёт университетида (Ўзбекистон Республикаси) сурункали вирусли гепатитларни оғир ва асоратли кечишини эрта ташхислаш, персонализацияланган ёндошувларни ўтказиш учун юқори технологик, молекуляр-генетик тадқиқот усуллари жорий этиш ва қўллаш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Ҳомиладорларда ўткир ва сурункали вирусли гепатитларнинг клиник кечиши ва лаборатория кўрсаткичлари динамикаси ўзига хос бўлиб, тиббиёт ходимларининг ҳомиладорлик даврида вирусли гепатитларнинг аҳамиятини англаши, эрта ташхис қўйиши ва самарали даволаш стратегияларини амалга ошириши она ва ҳомила учун асоратларни камайтириш ҳамда эмизиш хавфсизлигини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган. Бу соҳада тадқиқотлар Medical College of Georgia (АҚШ), Duke University Medical

Center (АҚШ), University of Calgary (Канада), Nanjing Medical University (Хитой) каби етакчи муассасаларда олиб борилган. Сурункали вирусли гепатит В да вирус юкламаси юқори бўлган ҳолларда ҳомиладорларда гестацион қандли диабет, ДВС-синдромгача бўлган гемостаз бузилиши, анемия, 22–32 ҳафтада ҳомилани йўқотиш хавфи, гестозлар, фетоплацентар етишмовчилик, туғруқда қон кетиши, 34 ҳафтадан олдин туғруқ ва қоғоноқ сувининг эрта кетиши каби асоратлар ривожланиши аниқланган. Бу йўналишда тадқиқотлар Hacettepe University (Туркия), University of Calgary (Канада), Nanjing Medical University (Хитой) томонидан олиб борилган. Шунингдек, HBsAg ташувчиларида суперинфекция ривожланиши мумкин бўлиб, у оғир ўткир гепатит ёки олдиндан мавжуд бўлган сурункали гепатит Вни оғирлашиши шаклида намоён бўлади; бу ҳолат кўпинча HBV/HDV коинфекциясидан оғирроқ кечади. HBsAgнинг давомли мавжудлиги вирус репликациясини сақлаб қолади, натижада тахминан 90% ҳолатларда СВГDга ўтиш ва фиброз, цирроз ҳамда гепатоцеллюляр карцинома каби оғир асоратлар ривожланиши мумкинлиги аниқланган. Ушбу тадқиқотлар дунёнинг турли минтақаларида вирусли гепатитларнинг ҳомиладорликка таъсирини, даволаш имкониятларини ва асоратлар профилини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, тиббиёт ходимларига ҳомиладорларда вирусли гепатитларни самарали назорат қилиш ва даволашда замонавий клиник йўналишларни жорий қилиш учун асос яратади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳомиладор аёллар орасида сурункали вирусли гепатит В нинг кечиши бўйича кўп тадқиқотлар олиб борилган. Баъзиларида, сурункали вирусли гепатит В кўпроқ ҳомиладорликнинг биринчи ва учинчи триместрида зўриқиши содир бўлади ҳамда гестация муддати ошгани сари жигар вазифасини бузилиши ортиб, трансаминазалар (АЛТ, АСТ) даражасини ишончли равишда ортиши кузатилади ҳамда жигар етишмовчилиги ривожланиш хавфи ҳам унга боғлиқ равишда ортиб боради деб келтирилган. Бошқа тадқиқотларда эса, ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В нинг зўриқиши ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида кузатилиши, айрим аёлларда эса сурункали гепатитни туғруқдан кейинги биринчи ойларда зўриқиши тўғрисида маълумотлар келтирилган. Хитойнинг жанубий тиббиёт университети Гуандун вилояти Шунде туманида жойлашган касалхонада ўтказилган ретроспектив тадқиқот вирус репликациясининг юқори даражада бўлиши гестацион қандли диабет ривожланиш эҳтимолини ошириши, гемостаз бузилишларига, ҳаттоки ДВС-синдроми ривожланишига, анемия, муддатидан илгари туғруқ хавфи (кўпинча 22–32 ҳафтада), гестоз, фетоплацентар етишмовчиликка олиб келиши, бу эса туғруқда қон кетиш хавфи, муддатидан аввал туғруқ (34 ҳафтагача), қоғоноқ сувини эрта ажралиши, чала туғилиш хавфини оширишини тасдиқлади. Бир қатор олимлар томонидан

Ўтказилган мета-таҳлилда ҳомиладор аёлларда вирусли гепатитнинг оғирлик даражаси ва ҳомиладорликни муддатига етмаслик ҳолатлари ўртасидаги боғлиқлик кўрсатилди, унга кўра, касаллик энгил шаклида муддатидан илгари туғруқ хавфи 12,6% ҳолатларда, ўртача оғирликда – 19,3%, оғир шаклда – 37,5% ҳолатда кузатилиши аниқланди. Шу билан бирга, сурункали вирусли гепатит В нинг оғир ва мураккаб кечиши ҳамда ҳомиладорлик тугалланиш оқибатларига таъсир этувчи омиллар етарли даражада аниқланмаган.

Мамлакатимизда аҳолининг турли қатламлари орасида вирусли гепатитларни тарқалишини олдини олиш, самарали ташхислаш ва даволашнинг замонавий технологияларни қўллаш ва олдини олиш борасида қатор муаллифлар илмий тадиқотлар олиб боришган (Т.А.Даминов 2020; Э.И.Мусабаев, 2022; Л.Н.Туйчиев, 2022; Г.К.Худойқулова, 2018; 2022; О.М.Миртазаев, 2021; Н.С.Атабеков, 2022), бироқ, ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В ва Д кечиш хусусиятларини аниқлаш, асоратларни эрта ташхислаш, беморларни назоратлаш ва терапевтик ёндашувларни қиёсий баҳолаш тартиби такомиллаштирилмаган.

Статистика маълумотларига кўра, Ўзбекистонда ВГВ тарқалиш даражаси 13% ни ташкил қилади, бу эса дунёдаги энг юқори кўрсаткичлардан бири ҳисобланади. Шу билан бирга, вирусли гепатит D вирусини юқиш даражаси ҳозиргача аниқланмаган. Ходжаева М. ва ҳаммуаллифлари (2020) ўз тадиқотларида 3694 та HBsAg мусбат жигар циррози беморлари орасида 80,7% беморларда бир вақтнинг ўзида гепатит D вирусини ҳам мавжудлигини келтирган. Гепатит D ҳомиладор аёллар учун жуда салбий патологик ҳолат ҳисобланади. Аммо маҳаллий ва хорижий адабиётларда ҳомиладорларда ушбу инфекциянинг кечиши ва натижалари хусусида маълумотлар топилмади, бу эса қўшимча тадиқотларни амалга ошириш зарур бўлган муаммоси ҳисобланади.

Диссертация тадиқотининг диссертация бажарилган илмий тадиқот муассасининг илмий-тадиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Ушбу илмий-тадиқот иши Тошкент давлат тиббиёт университети юқумли ва болалар юқумли касалликлари кафедрасининг «Болалар ва катталарда юқумли касалликларнинг диагностикаси, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш» мавзусидаги илмий ишлар режасига (Давлат рақами № 012300280) мувофиқ амалга оширилди (2018-2023 йй).

Тадиқотнинг мақсади ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В ва D нинг кечиш хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадиқотнинг вазифалари:

ҳомиладор аёлларда сурункали вирусли гепатит В (СВГВ) ва дельта агентли сурункали вирусли гепатит В (СВГВ+D)нинг клиник кечиши ҳамда лаборатор кўрсаткичларидаги ўзгаришларни аниқлаш; СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда акушерлик

анамнезининг хусусиятларини дельта агентига боғлиқ ҳолда чизиқли регрессия таҳлили асосида аниқлаш;

СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда айрим цитокинлар даражасининг дельта агенти ва ҳомиладорлик триместрига боғлиқ ўзгариш хусусиятларини аниқлаш;

СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда томир эндотелийсининг ўсиш омили (VEGF-A) ген полиморфизмини дельта агентига боғлиқ аниқлаш;

VEGF-A ген полиморфизмининг турли вариантлари ва коагулограмма кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни ҳомиладорлик тугалланиш оқибатларига мувофиқ аниқлаш;

СВГВ ва СВГВ+D билан касалланган ҳомиладорларда олинган клиник, лаборатор, иммунологик ва молекуляр-генетик натижалар асосида уларни бошқариш, кузатиш ва даволашнинг дифференциаллаштирилган алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 1-сонли шаҳар клиник юқумли касалликлар шифохонасида СВГВ ва СВГВ+D билан даволанган ҳомиладорлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида СВГВ ва СВГВ+D билан касалланган ҳомиладорларнинг клиник белгилари, қони, қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун анамнестик, клиник, инструментал (ультратовуш текшируви, доплер) ва лаборатор (умумий қон таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, коагулограмма), серологик (иммунофермент таҳлили), молекуляр-биологик (полимераза занжир реакцияси) ва статистик усуллар (ўртача арифметик (M), ўртача стандарт хатолик (m), регрессияли чизиқли таҳлил (r), имкониятлар нисбати (OR) ва имкониятлар хавфи (RR)) қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор, сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда жигардаги сурункали жараён 88,7% ҳолатда II ва III триместрларда фаоллашиши соғлом ҳомиладорлик триместрларига мувофиқ ИЛ-6 ва ИЛ-10 профили билан боғлиқ эканлиги асосланди;

илк бор, дельта-агентли сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда жигардаги сурункали жараён фаоллигини ҳомиладорликнинг биринчи триместридан ортиши, ИЛ-6/ИЛ-10 нисбати 0,6 дан юқори бўлиши билан боғлиқлиги асосланди;

илк бор, дельта-агентдан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда VEGF-A генининг -2578 C/A (s699947) ва -1154 G/A (rs1570360) локусидаги CA ва GA генотиплари жигардаги сурункали яллиғланиш биомаркерлари (вирусли юклама, аланинаминотрансфераза) қийматини паст даражада сақланиши, ҳомиладорликни асоратсиз якунланишига ҳимояловчи омил эканлиги исботланган;

илк бор ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатитлар оғир кечиши, ҳомиладорликни асоратли яқунланиши VEGF-A генининг -2578 C/A (s699947) ва -1154 G/A (rs1570360) локусидаги AA гомозигот генотиплар ҳамда уларнинг комбинациялари билан боғлиқ эканлиги исботланган;

илк бор дельта-агентдан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда VEGF-A генининг -2578 C/A (s699947) ва -1154 G/A (rs1570360) локусидаги AA гомозигот генотиплар ҳамда уларнинг комбинациялари эндотелий фаоллашуви ҳисобига гемостаз тизимининг гиперкоагуляцияга олиб келиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ИЛ-6/ИЛ-10 нисбати, эндотелий фаоллиги, гемостаз ва жигар биомаркерлари дельта-агентдан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда цитолитик синдромни ортиши, ҳомиладорликни асоратли яқунланишини белгиловчи предиктор омил ҳисобланиши асосланган;

VEGF генининг -1154 G/A (rs1570360) ва -2578 C/A (rs699947) локусларидаги AA гомозигот генотиплар ҳамда уларнинг комбинацияларини аниқлашга қаратилган тестлар дельта-агентдан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда қон томир эндотелий дисфункцияси, ҳомиладорликни асоратли яқунланишига мойилликни аниқлаши асосланган;

қон томир эндотелий дисфункцияси, гиперкоагуляцияга мойиллик аниқланган ҳолатларда, дельта-агентдан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларга патогенетик даво сифатида аминокислота (L-Аргинин) асосидаги воситалар тавсия этилиши асосланган;

оилавий поликлиника шароитида дельта-агентдан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларни олиб бориш, асоратларни эрта ташхислаш, даволашни такомиллаштириш бўйича тавсиялар асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертацияда услубий жиҳатдан тўғри назарий ёндашувлар ва усуллардан фойдаланилганлик, беморларнинг етарли сони, қўлланилган клиник, лаборатор, молекуляр-генетик, статистик таҳлил усуллар, олинган маълумотларга дастурий ёндашув асосида ишлов берилганлиги, шунингдек, ҳомиладорларда СВГ фониди шаклланиши мумкин бўлган асоратларни аниқлаш ҳамда эрта башоратлаш, томир эндотелийсининг ўсиш омилига мувофиқ равишда патогенетик даволашни такомиллаштиришда олинган маълумотларнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, СВГВ ва дельта-агентли СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда асоратларни ривожланиш эҳтимоли VEGF A ген полиморфизмига боғлиқлиги, аёлларда VEGF-A гени -2578 С/А ва -1154 G/A полиморфизмларининг гомозигот AA генотиплари комбинацияси асоратлар ривожланишининг мустақил хавф омили сифатида намоён бўлади. СВГВ ва дельта-агентли СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда мазкур генетик вариантлар цитокин регуляция тизимида номутаносибликни кучайтириб, клиник асоратлар ривожланишига олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, СВГВ ва дельта-агентли СВГВ билан касалланган аёлларда ген полиморфизми ҳамда цитокинлар қийматига мувофиқ равишда ривожланиши мумкин бўлган асоратларни эрта башоратлаш ҳамда ушбу аёлларни даволаш комплексига аминокислотали (L-Аргинин) препаратни киритиш асоратларни учраш эҳтимолини сезиларли камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19-сонли йиғилиши баённомасига асосан илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиғи бўйича хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илк бор, СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда жигардаги сурункали жараён 88,7% ҳолатда иккинчи ва учинчи триместрларда фаоллашиши соғлом ҳомиладорлик триместрларига мувофиқ ИЛ-6 ва ИЛ-10 профили билан боғлиқ эканлигини асосланганлиги Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2024 йил 21 июндаги 06-24/353-т сон билан тасдиқланган «Сурункали В ва D гепатитда ҳомиладорликни салбий оқибатлар билан тугалланишини башоратлаш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Қорақалпоғистон Республикаси юқумли касалликлар шифохонасининг 24.10.2024 йилдаги 150-сонли ва Хоразм вилояти, Вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 06.01.2025 йилдаги 28-I-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* СВГВ бўлган ҳомиладорларда клиник-лаборатор кўрсаткичлар триместрга боғлиқ оғирлашиши туфайли ҳар бир триместрда хавфни эрта баҳолаш ва ўз вақтида даволаш оғир асоратларнинг олдини олиб, она ва бола саломатлигини сақлаш имконини берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* СВГВ бўлган ҳомиладорларда хавфни эрта баҳолаш, эрта даврда назоратга олиш асоратли беморларни даволашга кетадиган ҳаражатларни 4 баробарга тежалишига эришилди (ҳар бир бемордан 11250000 сўм

тежалди);

иккинчи илмий янгилик: илк бор, дельта-агентли СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда жигардаги сурункали жараён фаоллигини ҳомиладорликнинг биринчи триместридан ортиши, ИЛ-6/ИЛ-10 нисбати 0,6 дан юқори бўлиши билан боғлиқлигини асосланиши Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2024 йил 21 июндаги 06-24/353-t сон билан тасдиқланган «Сурункали В ва D гепатитда ҳомиладорликни салбий оқибатлар билан тугалланишини башоратлаш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Қорақалпоғистон Республикаси юқумли касалликлар шифохонасининг 24.10.2024 йилдаги 150-сонли ва Хоразм вилояти, Вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 06.01.2025 йилдаги 28-I-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* D агентдан қатъий назар, СВГВ билан касалланган аёллар навбатдаги ҳомиладорликнинг эрта муддатларида цитокинлар қийматини аниқлаш ҳамда ИЛ-6/ИЛ-10 нисбати 0,6 дан юқори бўлган ҳолатда, гинеколог ва инфекционист назорати остида даволаш комплексига аминокислотали (L-Аргинин) препаратни киритиш оғир асоратлар ривожланиш эҳтимолини ҳар иккитадан битта аёлда бартараф этилишига эришилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* D агентдан қатъий назар, СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда цитокинлар қийматига асосланган ҳолда патогенетик давони ўтказиш асоратли ҳомиладорликни даволашга кетадиган ҳаражатларни 45% га тежалишига олиб келади;

учинчи илмий янгилик: илк бор, дельта-агентидан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда VEGF-A генининг -2578 C/A (s699947) ва -1154 G/A (rs1570360) локусидаги СА ва GA генотиплари жигардаги сурункали яллиғланиш биомаркерлари (вирусли юклама, аланинаминотрансфераза) қийматини паст даражада сақланиши, ҳомиладорликни асоратсиз якунланишига ҳимояловчи омил эканлиги Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2025 йил 2 февралдаги 02-25/497-t сон билан тасдиқланган «Сурункали D ва В гепатитда асоратли ҳомиладорликни башоратлаш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 17.03.2025 йилдаги 132-I сонли ва Хоразм вилояти, Вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 03.03.2025 йилдаги 32-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* VEGF A нинг rs699947 полиморф локусидаги -2578 C/A ҳамда rs1570360 полиморф локусидаги - 1154

G/A ген полиморфизми комбинациясида гомозигот AA генотиби бўлган хавф гуруҳидаги аёлларни ажратиб олиш ҳамда патогенетик даво чораларини тавсия этиш имкони ҳомилаичи даврида гипоксия кузатилиш эҳтимолини камайишига, вақтига етиб, табиий туғруқ кузатилиш сонини ортишига, чақалоқларни 2500 г дан юқори тана оғирлиги билан туғилишига сабаб бўлди. *Иқтисодий самарадорлиги:* VEGF A нинг rs699947 полиморф локусидаги -2578 C/A ҳамда rs1570360 полиморф локусидаги - 1154 G/A ген полиморфизми комбинациясида гомозигот AA генотиби бўлган хавф гуруҳидаги аёлларни ажратиб олиш ҳамда патогенетик даво чораларини тавсия этиш имкони 11896000 сўмни тежалишига олиб келди;

тўртинчи илмий янгилик: илк бор ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатитлар оғир кечиши, ҳомиладорликни асоратли яқунланиши VEGF-A генининг -2578 C/A (rs699947) ва -1154 G/A (rs1570360) локусидаги AA гомозигот генотиплар ҳамда уларнинг комбинациялари билан боғлиқ эканлиги Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2025 йил 2 февралдаги 02-25/497-т сон билан тасдиқланган «Сурункали D ва B гепатитда асоратли ҳомиладорликни башоратлаш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 17.03.2025 йилдаги 132-1 сонли ва Хоразм вилояти, Вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 03.03.2025 йилдаги 32-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* VEGF A нинг rs699947 полиморф локусидаги -2578 C/A ҳамда rs1570360 полиморф локусидаги - 1154 G/A ген полиморфизми комбинациясида гомозигот AA генотиби бўлган аёллар даволаш комплексида Аргинин дори воситасини киритиш, ҳомилаичи даврида гипоксия кузатилиш эҳтимолини камайишига, вақтига етиб, табиий туғруқ кузатилиш сонини ортишига, чақалоқларни 2500 г дан юқори тана оғирлиги билан туғилишига сабаб бўлди. *Иқтисодий самарадорлиги:* СВГВ билан касалланган аёллар даволаш комплексида Аргинин дори воситасини киритиш асоратли ҳомиладорликни даволашга кетадиган ҳаражатни ҳар бир беморга 11896000 сўмга тежалишига олиб келди;

бешинчи илмий янгилик: илк бор дельта-агентида қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда VEGF-A генининг -2578 C/A (rs699947) ва -1154 G/A (rs1570360) локусидаги AA гомозигот генотиплар ҳамда уларнинг комбинациялари эндотелий фаоллашуви ҳисобига гемостаз тизимининг гиперкоагуляцияга олиб келиши Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2025 йил 2 февралдаги 02-25/497-т сон билан тасдиқланган «Сурункали D ва B гепатитда асоратли ҳомиладорликни башоратлаш усули» номли

услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Сирдарё вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 17.03.2025 йилдаги 132-І сонли ва Хоразм вилояти, Вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 03.03.2025 йилдаги 32-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* VEGF A нинг rs699947 полиморф локусидаги -2578 С/А ҳамда rs1570360 полиморф локусидаги - 1154 G/A ген полиморфизми комбинациясида гомозигот AA генотипи бўлган аёллар даволаш комплекцига Аргинин дори воситасини киритиш, ҳомилаици даврида гипоксия кузатилиш эҳтимолини камайишига, вақтига етиб, табиий туғруқ кузатилиш сонини ортишига, чақалоқларни 2500 г дан юқори тана оғирлиги билан туғилишига сабаб бўлди. *Иқтисодий самарадорлиги:* СВГВ билан касалланган аёллар даволаш комплексида Аргинин дори воситасини киритиш асоратли ҳомиладорликни даволашга кетадиган ҳаражатни ҳар бир беморга 11896000 сўмга тежалишига олиб келди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та республика ва 6 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, саккизта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 182 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларда СВГВ ва СВГВ+D нинг клиник кечиши, лаборатор кўрсаткичлари ҳамда патогенетик омиллари адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобда

ўрганилаётган муаммонинг ҳолати тўғрисида замонавий тасаввурларни акс эттирувчи хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Дунё бўйича ҳомиладорларда СВГВ ва СВГВ+D ни кечиш хусусиятларини ўрганиш бўйича натижалар таҳлил қилинган. Шу билан бир қаторда, турли хил юқумли бўлмаган ва юқумли касалликларда VEGF A маркерининг клиник ва лаборатор аҳамияти ҳақидаги маълумотлар акс эттирилган. Баъзи бир яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларни физиологик жараён бўлган ҳомиладорликда ҳамда сурункали вирусли гепатитлардаги аҳамияти хорижий ва маҳаллий олимларнинг натижаларига асосланган ҳолда ёритиб берилган. Ушбу боб L-Аргинин дори воситасининг асоратли ҳомиладорликни олдини олишдаги аҳамиятини тасвирлаш орқали яқунланган.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларда СВГВ ва СВГВ+D нинг клиник кечиш ва лаборатория кўрсаткичларининг ўзгариш хусусиятларини ўрганишнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни ва тадқиқот материаллари ҳамда усуллари тавсифи келтирилган. Фойдаланилган тадқиқот усуллари тўғрилиги ва хажмининг етарлилиги, тадқиқот гуруҳларини ва уларга мос бўлган қиёсий ва назорат гуруҳларини шакллантириш тўғрисида маълумотлар берилган. Тадқиқотда фойдаланилган умумклиник, лаборатор, серологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар баён этилган. Тадқиқот проспектив тарзда режалаштирилиб, асосий қисми 2018–2023-йилларда 1-шаҳар юқумли касалликлар шифохонасида олиб борилди. Тадқиқотда СВГВ ва СВГВ+D ташхиси билан даволанган, ёши 18–45 ёш оралиғида бўлган 260 нафар ҳомиладор аёл (ўртача ёш $29,4 \pm 0,49$) кузатилди. Тадқиқотга киритиш мезонларига ҳомиладорлик, 18–45 ёш, СВГВ ва СВГВ+D тасдиқланган ташхиси бўлди. Чеклаш мезонлари сифатида 18 ёшгача ва 45 ёшдан катта ёш, оғир преэклампсия ёки эклампсия, декомпенсацияланган экстрагенитал касалликлар, қандли диабет, руҳий касалликлар, ҳомиладор эмаслик ҳамда тадқиқотда иштирок этишдан бош тортиш ҳолатлари белгиланди. Дельта-агентдан қатъий назар СВГВнинг ҳомиладорлик кечишига таъсирини баҳолаш мақсадида акушерлик анамнези таҳлил қилинди. Сурункали вирусли гепатит ташхиси эпидемиологик, клиник ва лаборатор маълумотларга асосланиб қўйилди. Этиологик омиллар ИФТ усулида HBsAg, anti HDV Ig M ёки G, ПЗР усулида эса вирус ДНК ва РНКси орқали аниқланди. Ҳомиладорлик асоратларининг сабабларини ўрганиш учун қон зардобиди IL-6, IL-10, IFN- γ ва TNF- α цитокинлари даражаси баҳоланди. Қон намуналари оч қоринга, эрталаб соат 7:00 да олинди. Текширувлар «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия) тест тизимлари ёрдамида иммунофермент таҳлил усулида ўтказилди. Меъёрий

кўрсаткичлар сифатида 25 нафар соғлом ҳомиладор бўлмаган аёллар қийматлари олинди. Генетик таҳлил сурункали вирусли гепатит билан асоратли ҳомиладорлик кечган 67 нафар аёлларда, асоратсиз кечган 70 нафар ва 51 нафар соғлом ҳомиладор аёлларда ўтказилди. Периферик қондан олинган ДНК ПЗР усули орқали VEGF A генининг rs699947 (-2578 C/A) ва rs1570360 (-1154 G/A) локусидаги полиморфизмлари ҳамда уларнинг гаплотипларини аниқлаш учун текширилди. Генотипларга мувофиқ коагулограмма кўрсаткичлари таҳлил қилинди. Олинган маълумотларга «Microsoft Excel» 2022 дастури ёрдамида статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларда СВГВ ва СВГВ+D нинг клиник кечиши, лаборатория кўрсаткичларидаги ўзгаришлар хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида тадқиқот гуруҳ беморларининг клиник кечиши ва лаборатория кўрсаткичларининг қиёсий жиҳатлари берилган. Тадқиқот гуруҳидаги 142 нафар СВГВ билан касалланган ҳомиладорларнинг 11,3% - I триместрда, 40,1% - II триместрда ва 48,6% - III триместрда тиббий ёрдамга мурожаат қилган. I триместрда клиник манзара асосан ҳолсизлик ва иштаҳа пасайиши билан характерланган, 12,5% ҳолатларда уйқу бузилиши ва кўнгил айнаши кузатилган. II триместрга келиб симптоматика кенгайиб, тез чарчаш, тажанглик, кўнгил айнаши ва қайт қилиш, шунингдек тери ва шиллик қаватларнинг сарғайиши қўшилган. III триместрда эса клиник белгиларнинг учраш даражаси сезиларли ошган: тез чарчаш эҳтимоли 13 баробарга (OR=12,5; CI=4,7–35,5; P<0,001), кўнгил айнаши 10 баробарга (OR=9,5; CI=4,2–22,3; P<0,001), сарғайиш 5 баробарга (OR=5,4; CI=2,4–12,5; P<0,001), жиғилдон қайнаши 7 баробарга (OR=6,6; CI=2,1–20,6; P<0,001) ортган. Икки нафар беморда геморрагик синдром қайд этилган. Чизиқли регрессия таҳлиliga кўра, ҳолсизлик ва иштаҳа пасайиши ($r^2=0,172$), кўнгил айнаши ($r^2=0,890$), тез чарчаш ($r^2=0,980$), сарғайиш ($r^2=0,890$) каби белгиларнинг триместрлар бўйича ортиши тўлиқ ҳомиладорлик омиллари билан изоҳланмайди, балки қўшимча патогенетик омиллар таъсири мавжудлигини кўрсатади. Аксинча, тажанглик, қайт қилиш, жиғилдон қайнаши ($r^2=1,0$) ва уйқу бузилиши ($r^2=0,981$) каби шикоятлар ҳомиладорлик триместрларига бевосита боғлиқ экани аниқланган.

СВГВ+D (n=118) гуруҳида касаллик клиник жиҳатдан оғирроқ кечган. Тажанглик белгисининг учраш эҳтимоли 5 баробар (46,6% ва 14,8%; OR=5,4; P<0,001), кўнгил айнаши 18 баробар (92,4% ва 40,8%; OR=17,6; P<0,001), сарғайиш 6 баробар (72,9% ва 31,0%; OR=5,9; P<0,001), геморрагик синдром 6 баробар (7,6% ва 2,9%; OR=6,1; P<0,05) кўпроқ учраган. Бошқа клиник белгиларни учраш даражаси бўйича ишонарли фарқ кузатилмаган (P>0,05). Дельта-агентли гуруҳда I

триместрда мурожаат қилиш улуши СВГВ га нисбатан икки баробар юқори бўлган (23,7% ва 11,3%), бу эрта симптоматика ва оғирроқ кечиш тенденциясини кўрсатса-да, статистик жиҳатдан ишончли эмас ($P>0,05$). II ва III триместрларда мурожаат қилиш даражаси бўйича гуруҳлар ўртасида ишонарли фарқ аниқланмаган. Регрессия таҳлили дельта-агентли гуруҳда ҳолсизлик, иштаҳа пасайиши, кўнгил айнаши ва сарғайишнинг триместрлар билан аниқ боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Бироқ тез чарчаш ($r^2=0,676$), уйқу бузилиши ($r^2=0,964$), тажанглик ($r^2=0,983$), жиғилдон қайнаши ($r^2=0,974$) ва қайт қилиш ($r^2=0,996$) каби белгиларининг триместрлар билан кучли боғлиқлиги аниқланди. Умуман олганда, дельта-агенти мавжудлиги СВГВнинг клиник кечишини оғирлаштиради ва айрим симптомлар, жумладан диспептик ва интоксикация синдромлари учраш даражасини ишонарли равишда оширади.

Тадқиқот натижаларига кўра, умумий қон таҳлили кўрсаткичларининг бир қисми дельта-агенти мавжудлигига боғлиқ равишда ўзгарган. Хусусан, СВГВ+D бўлган аёлларда гемоглобин, эритроцитлар, гематокрит ва тромбоцитлар миқдори СВГВ гуруҳига нисбатан ишонарли равишда паст бўлган ($P<0,001$). Умумий беморларнинг 24 нафариди (9,2%) тромбоцитопения аниқланди, шундан 3 нафари СВГВ, 21 нафари эса СВГВ+D гуруҳига тўғри келди. Тромбоцитопенияси бор беморларнинг 11 нафариди милк ёки бурун қонаши кузатилган. Тромбоцитлар пасайиши асосан II (6 нафар) ва III триместрларда (18 нафар) қайд этилди, III триместрда тромбоцитопения ривожланиш эҳтимоли II триместрга нисбатан сезиларли юқори бўлган ($OR=5,527$; $\chi^2=10,936$). Бу ҳолат касаллик фаоллигининг ҳомиладорлик муддати ортиши билан кучайишини кўрсатади (1-жад).

1-жадвал

Тадқиқот гуруҳ беморларида умумий қон таҳлили кўрсаткичларини соғлом ҳомиладорлар кўрсаткичларига нисбатан қиёсий таҳлили

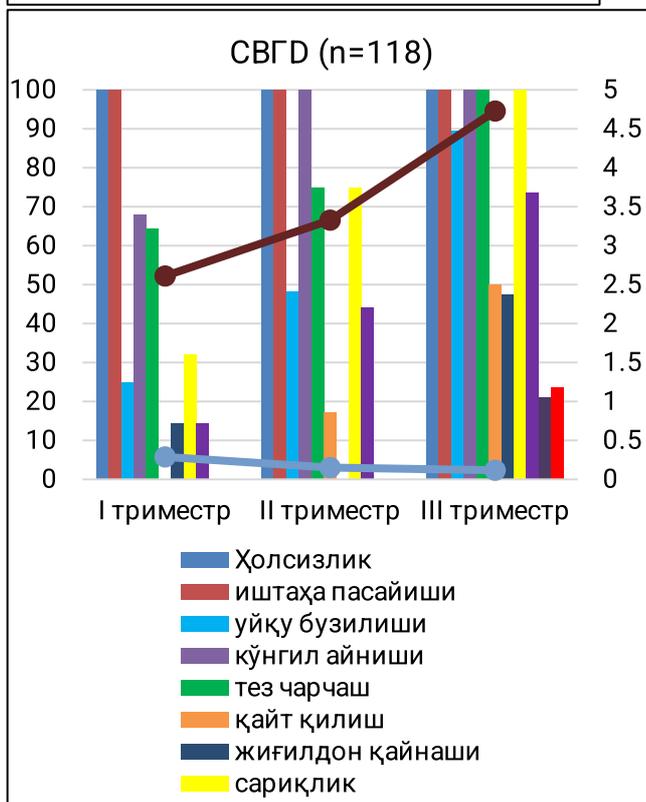
| Кўрсаткич | Соғлом ҳомиладорлар (n=100) | СВГВ (n=142) | СВГВ+D (n=118) | P |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------|----------------|--------|
| Гемоглобин (г/л) | 125,2 ± 1,11 | 105,4±1,35 | 97,8±1,1 | <0,001 |
| Гематокрит (%) | 37,3 ± 0,75 | 38,4±0,23 | 34,26±0,9 | <0,001 |
| Эритроцит (x10 ¹² /л) | 4,1 ± 0,08 | 3,5±0,05 | 3,1±0,014 | <0,001 |
| Лейкоцит (x10 ⁹ /л) | 8,3 ± 0,1 | 8,0±0,23 | 7,5±0,14 | >0,05 |
| Лимфоцит (%) | 28,2 ± 0,12 | 25,6±0,17 | 26,1±0,4 | >0,05 |

| | | | | |
|---|-----------------|-----------------|------------------|--------|
| Тромбоцит ($\times 10^9/\text{л}$) | 306,8 \pm 8,2 | 245,5 \pm 5,6 | 211,8 \pm 7,83 | <0,001 |
| ЭЧТ (мм/соат) | 24,1 \pm 0,75 | 26,3 \pm 0,89 | 27,7 \pm 0,45 | >0,05 |

Биокимёвий кўрсаткичлар таҳлилида СБГВ билан касалланган аёлларда қон зардобидаги АЛТ ўртача 61,7 \pm 2,2 ЕД/л, умумий билирубин 28,12 \pm 2,41 ммоль/л, умумий оқсил 66,59 \pm 0,85 г/л ни ташкил этган. СБГВ+D гуруҳида эса АЛТ сезиларли юқори – 118,5 \pm 14,9 ЕД/л бўлган, билирубин 17,7 \pm 2,41 ммоль/л, умумий оқсил 68,1 \pm 0,43 г/л ни ташкил этган. I триместрда АЛТ нинг меъёрдан 5 баробаргача (5N) кўтарилиши бўйича гуруҳлар ўртасида ишонарли фарқ кузатилмаган ($P>0,05$). II триместрда эса СБГВ+D гуруҳида АЛТ 5N гача кўтарилган беморлар сони СБГВ гуруҳига нисбатан ишонарли юқори бўлган (OR=8,2; 95% ИИ=3,4–19,8; $P<0,001$), қўшимча равишда 11,5% беморларда АЛТ 6–10N гача ошган. III триместрда 5N гача кўтарилиш бўйича фарқ ишонарли эмас ($P>0,05$), аммо дельта-агентли гуруҳда 6–10N гача кўтарилиш 71,1% ҳолатда кузатилган, СБГВ гуруҳида эса бундай ҳолат қайд этилмаган. Бу дельта-агенти мавжудлигида цитолитик синдромнинг оғирроқ кечишини кўрсатади.

Вирус юкламаси таҳлили СБГВ гуруҳида HBV DNA ўртача $6,1 \times 10^4$ нусха/мл эканлигини кўрсатди. Ҳомиладорлик триместри ва вирус юкламаси ўртасида тўғри, юқори корреляцион боғлиқлик аниқланган ($r=0,964$), яъни триместр ортиши билан вирус юкламаси ҳам ошган. Вирус юкламаси ошгани сари клиник белгиларнинг учраш даражаси ва АЛТ қиймати ҳам ортган; ўртача $11,4 \times 10^4$ нусха/мл даражасида геморрагик синдром ва бош оғриши қўшилган (1-расм).

СБГВ+D гуруҳида HBV DNA миқдори пастроқ ($2,1 \times 10^3 \pm 10,8$ нусха/мл), HDV RNA эса $3,2 \times 10^4 \pm 15,7$ нусха/мл ни ташкил этган. Ҳомиладорлик триместри билан HBV DNA ўртасида тескари, юқори корреляция ($r=-0,952$), HDV RNA билан эса тўғри, юқори корреляция ($r=0,998$) аниқланган. Бу ҳолат дельта инфекция шароитида репликатив фаоллик асосан HDV ҳисобига ортиб боришини ва касаллик клиник оғирлигини белгилашда HDV RNA муҳим рол ўйнашини кўрсатади. Умуман олганда, дельта-агенти мавжудлиги гематологик ўзгаришлар, цитолит даражаси ва вирус репликацияси фаоллигининг кучайиши билан характерланиб, касалликнинг клиник кечишини оғирлаштиради (2-расм).



1-расм. СВГВ гуруҳида клиник белгиларнинг учраш даражасини (%) ҳомиладорлик триместри ва вирус юкламасига (x10⁴МЕ/мл) боғлиқлиги

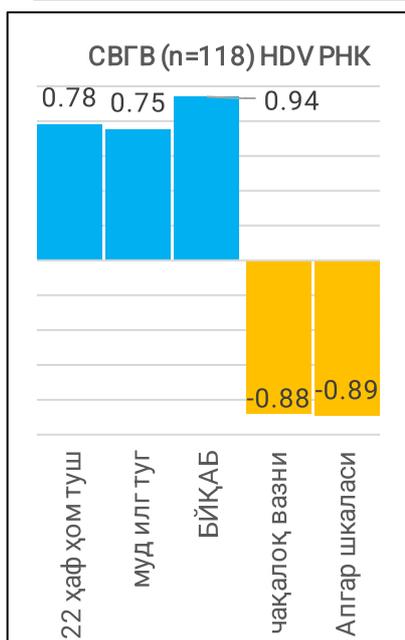
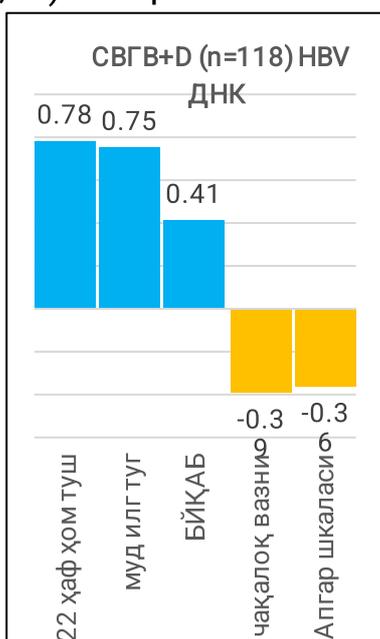
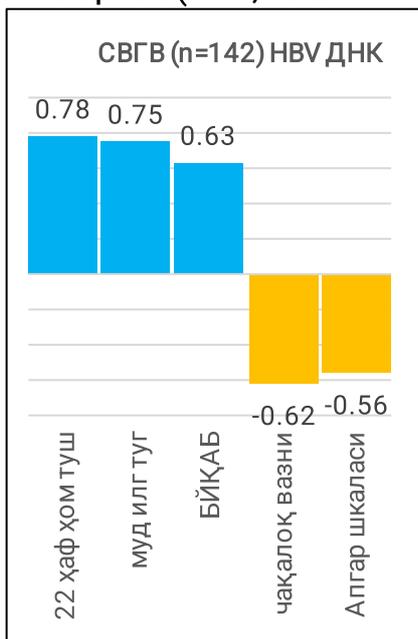
2-расм. СВГВ+D гуруҳида клиник белгиларнинг учраш даражасини (%) ҳомиладорлик триместри ва вирус юкламасига (x10⁴МЕ/мл) боғлиқлиги

Диссертациянинг «СВГВ ва СВГВ+D билан касалланган ҳомиладорларнинг акушерлик анамнезининг таҳлили» номли тўртинчи бобида тадқиқот гуруҳидаги ҳомиладор аёллар касалхонага келиб тушганидан то туғруқ вақтигача катамнестик назорат қилинди ҳамда аёлларнинг ушбу ҳомиладорлик тугалланиш оқибатлари ўрганилди. Тадқиқотда 142 нафар СВГВ билан касалланган ҳомиладорларнинг акушерлик анамнези таҳлил қилинди. Уларнинг 6 нафариди (4,2%) ҳаёти давомида бепуштлиқ бўйича даволаниш ҳолати, 16 нафариди (11,3%) олдинги ҳомила тушиши, 2 нафариди (1,4%) эса ўлик бола туғилиши қайд этилган. Беморларнинг асосий қисми (65,5%) учинчи ва ундан ортиқ фарзандига ҳомиладор бўлган. СВГВ гуруҳида 81,7% (116 нафар) ҳолатда ҳомиладорлик асоратсиз туғруқ билан, 18,3% (26 нафар) ҳолатда эса асоратли туғруқ билан яқунланган. Жумладан, 22 ҳафтагача ҳомила тушиши 4,9%, вақтидан илгари туғруқ хавфи 13,4%, вақтидан илгари туғруқ 2,8% ҳолатларда кузатилган. Қўшимча равишда 19,7% аёлларда эрта токсикоз, 2,8% да преэклампсия, 1,4% да жигар ичи холестази қайд этилган. 95,1% бемор туғруққача етиб борган, уларнинг 97,04% да туғруқ муддатига етиб кузатилган (ўртача $38,9 \pm 0,87$ ҳафта), 2,9% да муддатидан илгари туғруқ ($35,7 \pm 1,2$ ҳафта) бўлган. Чала туғилган 4 нафар чақалоқда I даражали чалалик баҳоланган. Қоғоноқ сувининг кўплиги 10,4%, йўлдошда кальцинатлар 15,6% ҳолатда аниқланган. Янги туғилган чақалоқларнинг ўртача вазни $3300 \pm 0,78$ г ни ташкил қилган, 5,9% да 4000 г дан юқори, 15,6% да 2500 г дан кам бўлган. Апгар шкаласи ўртача $7,6 \pm 0,12$ ни ташкил этган. Эрта неонатал даврда бачадон-йўлдошда қон айланишининг бузилиши (БЙҚАБ) 30,4% ҳолатда қайд этилган.

СВГВ+D бўлган 118 нафар аёлларда акушерлик анамнези СВГВ га нисбатан оғирроқ бўлган: 27,96% да олдинги ҳомила тушиши, 5,9% да ўлик бола туғилиши кузатилган. Илгари ҳомила тушиши эҳтимоли СВГВ гуруҳига нисбатан ишонарли юқори бўлган ($OR=3,077$; $P<0,05$). Ушбу гуруҳда биринчи ёки иккинчи фарзандига ҳомиладор бўлган аёлларнинг (78,0%) сони СВГВ га нисбатан ишонарли равишда кўп бўлган ($P<0,001$). Дельта-агентли гуруҳда ҳомиладорлик 44,06% ҳолатда асоратли яқунланган бўлиб, 12,7% да 22 ҳафтагача ҳомила тушиши, 31,4% да вақтидан илгари туғруқ хавфи, 5,9% да вақтидан илгари туғруқ кузатилган, 3,4% ҳолатда ўлик туғилиш қайд этилган. Ҳомила тушиш ўртача $13,57 \pm 0,27$ ҳафтада содир бўлиб, СВГВ гуруҳига нисбатан ишонарли эртароқ рўй берган ($P<0,01$). 77,97% ҳолатда туғруқ муддатига етиб кузатилган ($37,2 \pm 0,66$ ҳафта), 7 ҳолатда муддатидан илгари туғруқ ($34,9 \pm 0,98$ ҳафта) бўлган. Қоғоноқ сувининг кўплиги (21,4%) ва йўлдош кальцинатлари (15,5%) дельта-агентига боғлиқ эмаслиги аниқланган ($P>0,05$).

Корреляцион таҳлил натижалари СВГВ гуруҳида АЛТ қиймати

билан 22 ҳафтагача ҳомила тушиши ($r=0,65$), муддатидан илгари туғруқ ($r=0,50$) ва БЙҚАБ ($r=0,72$) ўртасида тўғри боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. БЙҚАБ эса ўз навбатида чақалоқнинг кичик вазнида туғилиши ва Апгар кўрсаткичининг пасайиши ($r=-0,70$) билан боғлиқ бўлган. Дельта-агентли гуруҳда АЛТ кўтарилиши БЙҚАБ ($r=0,72$), муддатидан илгари туғруқ хавфи ($r=0,75$) ва муддатидан илгари туғруқ ($r=0,78$) билан юқори боғлиқликка эга бўлган. АЛТ билан чақалоқ вазни ва Апгар кўрсаткичи ўртасида эса кучли тескари боғлиқлик ($r=-0,88$ ва $r=-0,89$) аниқланган.



3-расм. СВГВ билан касалланган аёлларда туғруқ оқибатларига HBV ДНК таъсирининг тизимли корреляцион таҳлили

4-расм. СВГВ+D билан касалланган аёлларда туғруқ оқибатларига HBV ДНК таъсирининг тизимли корреляцион таҳлили

5-расм. СВГВ+D билан касалланган аёлларда туғруқ оқибатларига HDV РНК таъсирининг тизимли корреляцион таҳлили

СВГВ гуруҳида HBV DNA миқдори муддатидан илгари туғруқ

хавфи, муддатидан илгари туғруқ ва БЙҚАБ билан ўртача тўғри боғлиқликка эга бўлган, шунингдек чақалоқ вазни ва Апгар шкаласи билан тескари ўртача боғлиқлик ($r=-0,62$) кузатилган (3-расм). СБГВ+D гуруҳда эса HBV DNA билан туғруқ натижалари ўртасида паст даражадаги боғлиқлик ($r=0,39$) аниқланган, яъни HBV репликацияси асоратли ҳомиладорлик ривожланишида ҳал қилувчи омил бўлмади (4-расм). Аксинча, HDV RNA миқдори муддатидан илгари туғруқ хавфи, муддатидан илгари туғруқ ва БЙҚАБ билан юқори тўғри боғлиқликка ($r=0,94$), чақалоқ вазни ва Апгар кўрсаткичи билан эса кучли тескари боғлиқликка ($r=-0,89$) эга бўлган (5-расм). Умуман олганда, дельта-агенти мавжудлиги ҳомиладорликнинг асоратли кечиши, эрта ҳомила тушиши, плацентар етишмовчилик ва неонатал нохуш оқибатлар билан яқин боғлиқ бўлиб, касаллик прогнозига HDV RNA миқдори асосий таъсир этувчи омил сифатида намоён бўлди.

Диссертациянинг «СБГВ ва СБГВ+D бўлган ҳомиладорларда баъзи бир цитокинлар динамикаси» номли бешинчи бобида тадқиқот гуруҳ аёлларида ҳомиладорлик триместрига мувофиқ равишда баъзи бир цитокинлар қиймати динамикада ўрганилди. СБГВ+D билан касалланган ҳомиладорларда цитокин профили таҳлил қилинганда, TNF- α даражаси соғлом ҳомиладорлар кўрсаткичидан ишонарли фарқ қилмади ($P>0,05$), яъни яллиғланишнинг ушбу маркери сезиларли даражада фаоллашмагани аниқланди. IFN- γ даражаси ҳам соғлом гуруҳ кўрсаткичига яқин бўлиб, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ кузатилмади ($P>0,05$). Бироқ IL-10 ва IL-6 кўрсаткичларида яққол ўзгаришлар қайд этилди: IL-10 соғлом аёлларга нисбатан 8,2 баробарга, IL-6 эса 7,9 баробарга юқори бўлиб, ушбу фарқлар статистик жиҳатдан ишонарли эди ($P<0,001$). Бу ҳолат дельта-агент мавжудлигида иммун-яллиғланиш жавобининг кучайганини кўрсатади.

СБГВ бўлган ҳомиладорларда TNF- α ва IFN- γ қийматлари соғлом гуруҳдан ишонарли фарқ қилмади ($P>0,05$), бундан ташқари дельта-агентли гуруҳ қийматлари даражасида бўлди ($P>0,05$). IL-10 қиймати соғломларга нисбатан 4 баробарга юқори бўлса-да ($P<0,001$), дельта-агентли СБГВ гуруҳига нисбатан ишонарли равишда паст бўлди ($P<0,001$). IL-6 эса соғломларга нисбатан 5 баробар юқори ($P<0,001$), аммо дельта-агентли гуруҳ кўрсаткичидан ишонарли равишда паст экани аниқланди ($P<0,05$). Бу натижалар дельта-агенти мавжудлиги яллиғланиш фаоллигини янада кучайтиришини кўрсатади (2-жад).

2 - жадвал

Тадқиқот гуруҳ беморларида ўрганилаётган цитокинлар қиймати

| Кўрсаткич | Соғлом ҳомиладорлар (n=25) | СБГВ (n=142) | СБГВ+D (n=118) | p |
|----------------|----------------------------|----------------|----------------|------------|
| TNF - α | 9,7 \pm 1,1 | 7,79 \pm 1,8 | 8,14 \pm 2,2 | $P_1>0,05$ |

| | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|---|
| pg/ml | | | | P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 |
| IL-10 pg/ml | 4,50±0,31 | 19,1±2,4 | 36,8±2,9 | P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001 |
| IFN-γ ED/ml | 67,50±3,6 | 74,1±2,1 | 75,8±2,6 | P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 |
| IL-6 pg/ml | 1,55±0,17 | 8,3±1,6 | 12,2±1,2 | P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05 |

Изоҳ:

P₁ – соғлом ҳомиладорлар ва СВГВ бўлган ҳомиладорлар орасидаги фарқ;

P₂ - соғлом ҳомиладорлар ва СВГВ+D бўлган ҳомиладорлар орасидаги фарқ;

P₃ – СВГВ ҳамда СВГВ+D бўлган ҳомиладорлар орасидаги фарқ.

Соғлом ҳомиладорларда IL-10 I триместрда меъёрдан 2,2 баробар юқори бўлиб, II триместрда пасайган ва III триместрда меъёр даражасига яқинлашган. Ҳомиладорлик асоратсиз кечган СВГВли ҳомиладорларда I триместрда IL-10 соғломларга нисбатан 2,1 баробар юқори бўлиб, АЛТ меъёрда сақланган. II триместрда IL-10 пасайганига қарамасдан соғломларга нисбатан 2,5 баробар юқори қолган, АЛТ эса 1,5 баробар ошган. III триместрда IL-10 яна пасайиб, АЛТ 2,6 баробаргача кўтарилган. Ушбу гуруҳда АЛТ ва IL-10 ўртасида кучли тесқари корреляция ($r=-0,994$) аниқланди, яъни IL-10 пасайган сари жигар цитолизи кучайган.

Ҳомиладорлик асоратли кечган СВГВли ҳомиладорларда I триместрда IL-10 соғломларга нисбатан 3,6 баробар юқори бўлиб, кейинги триместрларда босқичма-босқич камайган, шу билан бир вақтда АЛТ III триместрда меъёрдан 4 баробаргача ошган. Бу гуруҳда ҳам IL-10 ва АЛТ ўртасида кучли тесқари боғлиқлик ($r=-0,971$) кузатилди. Демак, IL-10 даражасининг пасайиши жигарда яллиғланиш жараёни кучайиши билан боғлиқ бўлган. IL-6 динамикаси ҳам жигар фаоллиги билан узвий боғлиқ экани аниқланди. Соғлом ҳомиладорларда IL-6 I триместрда меъёрдан 2 баробар юқори бўлиб, II триместрда пасайган ва III триместрда қайта ошган. Ҳомиладорлик асоратсиз кечган СВГВли ҳомиладорлар II–III триместрларда IL-6 соғломларга нисбатан юқори сақланиб, АЛТ билан кучли тўғри корреляция ($r=0,984$) намоён этган. Ҳомиладорлик асоратли бўлган гуруҳда эса IL-6 II триместрда пасайиш ўрнига янада ошган ва III триместрда соғломларга нисбатан 2 баробар юқори бўлган. Бу ҳолатда IL-6 ва АЛТ ўртасида деярли тўлиқ тўғри корреляция ($r=0,999$) қайд этилди, яъни IL-6 ортиши жигар цитолизи кучайиши билан бевосита боғлиқ экани тасдиқланди. Клиник жиҳатдан, II триместрда IL-6 ва IL-10 нинг 2 баробарга, АЛТ нинг 2,7 баробарга ошиши 12,3% ҳолатда 22 ҳафтагача ҳомила тушиши билан боғлиқ бўлди. III триместрда IL-6 (2 баробар), IL-10 (3 баробар) ва АЛТ (4 баробар) ошиши 5,8% ҳолатда муддатидан илгари туғруқ билан кечди.

СВГВ+D ли ҳомиладорларда иммун-яллиғланиш дисбаланси янада яққол намоён бўлди. I триместрда ҳомиладорлик асоратсиз кечган гуруҳда IL-10 соғломларга нисбатан 4 баробар юқори бўлиб, IL-6 меъёрда сақланган ва АЛТ ошмаган. Ҳомиладорлик асоратли кечган гуруҳда эса IL-6 2,8 баробарга ошиб, АЛТнинг 2,4 баробар кўтарилиши кузатилган. II триместрда IL-10 пасайиши ва IL-6 ортиши АЛТнинг кескин ошишига олиб келган (қиёсий гуруҳда 2,6 баробар, асосий гуруҳда 6 баробар). III триместрда IL-10 яна пасайиб, IL-6 ортиши давом этган ва бу АЛТнинг асосий гуруҳда 9 баробар, қиёсий гуруҳда 4 баробарга ошиши билан кечган. Корреляцион таҳлилда ҳар икки гуруҳда АЛТ ва IL-10 ўртасида кучли тесқари, IL-6 ва АЛТ ўртасида эса кучли тўғри боғлиқлик аниқланди. Умуман олганда, IL-10 пасайиши ва IL-6 ортиши билан кечувчи иммун-яллиғланиш дисбаланси жигар цитолизи кучайишига ва ҳомиладорлик асоратларининг ривожланишига замин яратади. Дельта-агенти мавжудлиги ушбу жараённи янада оғирлаштиради ва прогноз нуқтаи назаридан муҳим аҳамият касб этади.

Диссертациянинг «СВГВ ва СВГВ+D бўлган ҳомиладорларда VEGF A ген полиморфизми аҳамиятини ўрганиш ва баҳолаш» номли олтинчи бобида 188 нафар ўзбек популяциясидаги ҳомиладорларда VEGF A ген полиморфизми ўрганишдаги натижаларнинг таҳлили келтирилган. VEGF A rs99947 (-2578 C/A) полиморф локусида генотиплар тақсимланиши ҳомиладорлик асоратли кечган асосий гуруҳда Харди-Вайнберг мувозанати (ХВМ) билан қиёсий таҳлил қилинганда муҳим фарқлар аниқланди. Асосий гуруҳда гомозигот СС генотип 47,8%, гетерозигот СА – 20,9% ва гомозигот АА – 31,3% ҳолатларда кузатилди. ХВМ бўйича кутилаётган кўрсаткичлар мос равишда СС – 35,8%, СА – 50,7% ва АА – 13,4% ни ташкил этди. СС генотипининг фактик частотаси бироз юқори бўлган бўлса-да, ишонарли фарқ кузатилмади ($P>0,05$). Бироқ СА генотипининг фактик учраши кутилаётган кўрсаткичдан ишонарли равишда паст, АА генотипининг фактик частотаси эса ишонарли даражада юқори бўлди ($P<0,05$). Бу ҳолат асоратли кечган ҳомиладорликда гомозигот АА генотипнинг хавф омил сифатида иштирок этишини кўрсатади. Аллеллар даражасида эса С ва А аллеллар тақсимланиши бўйича ишонарли фарқ аниқланмади ($P>0,05$).

Қиёсий гуруҳда энг кўп учраган генотип СА (52,9%) бўлиб, СС – 38,6% ва АА – 8,5% ни ташкил этди. Ушбу гуруҳда генотиплар тақсимланиши ХВМга мувофиқ келди ва фактик ҳамда кутилаётган кўрсаткичлар ўртасида ишонарли фарқ кузатилмади ($P>0,05$). Соғлом ҳомиладорларда ҳам СА генотип устунлик қилди (49,0%), СС – 48,1% ва АА – 7,8% ҳолатларда аниқланди; генотиплар тақсимланиши ХВМга мос келди. Гуруҳлар ўртасида қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда СА генотип учраш эҳтимоли қиёсий ва назорат гуруҳларига нисбатан ишонарли равишда паст ($P<0,01$), АА генотип эса ишонарли равишда юқори ($P<0,01$) бўлди. СС генотип бўйича гуруҳларда фарқ кузатилмади. Демак, -2578 C/A локусида

гетерозигот СА генотип ҳимояловчи, гомозигот АА генотип эса ҳомиладорлик асоратли кечиши билан боғлиқ хавф омил сифатида баҳоланди.

VEGF A rs1570360 (-1154 G/A) локусида соғлом ҳомиладорларда генотиплар тақсимланиши қуйидагича бўлди: GA – 52,9%, GG – 31,4% ва AA – 15,7%. Ушбу гуруҳда генотиплар ХВМга мувофиқ келди. Асосий гуруҳда GG – 53,7%, GA – 22,4% ва AA – 23,9% ҳолатларда кузатилди. GA генотипининг фактик частотаси кутилаётган кўрсаткичдан ишонарли равишда паст, AA генотип эса ишонарли даражада юқори бўлди ($P < 0,05$). Қиёсий гуруҳда эса генотиплар тақсимланиши ХВМга мос бўлиб, ишонарли фарқ кузатилмади. Асосий гуруҳда GA генотип қиёсий ва назорат гуруҳларига нисбатан ишонарли паст, AA генотип эса ишонарли юқори бўлди. Аллеллар даражасида эса гуруҳлар ўртасида ишонарли фарқ кузатилмади ($P > 0,05$). Шундай қилиб, ҳар икки локус бўйича гетерозигот СА ва GA генотиплар ҳимояловчи хусусиятга эга экани, гомозигот АА генотиплар эса ҳомиладорлик асоратли кечиши хавфини ошириши аниқланди. Икки локусли (-1154 G/A ва -2578 C/A) генотип комбинациялари таҳлил қилинганда 9 хил вариант кузатилди. CC+GG комбинациясида АЛТ кўтарилиши турли даражада кузатилган бўлсада, барча ҳолатларда муддатидан илгари туғруқ хавфи қайд этилди. CC+GA, CA+GG ва СА+GA комбинацияларида, АЛТ кўтарилишидан қатъий назар, ҳомиладорлик асоратсиз кечди, бу гетерозигот генотипларнинг ҳимояловчи аҳамиятини яна бир бор тасдиқлайди. Аксинча, АА генотип иштирок этган комбинациялар (CC+AA, AA+GG, AA+AA) асоратли кечиш билан характерланди. Хусусан, AA+AA комбинацияси энг оғир клиник натижалар билан кечди: 22 ҳафтагача ҳомила тушиши, муддатидан илгари туғруқ ва ўлик туғилиш ҳолатлари айнан ушбу комбинацияда кузатилди. 22 ҳафтагача ҳомила тушиш хавфи ушбу комбинацияда бошқа вариантларга нисбатан 33 баробар юқори бўлди ($P < 0,001$). Моделнинг спецификлиги 98%, сезувчанлиги 83% ни ташкил этди, бу унинг прогностик аҳамияти юқори эканини кўрсатади. Ишонч оралиғининг кенглиги эса намуна ҳажмининг чекланганлиги билан изоҳланади. Бундан ташқари, АА генотип иштирок этган комбинацияларда АЛТнинг меъёрдан 10 баробаргача ошиши хавфи АА генотип мавжуд бўлмаган комбинацияларга нисбатан ишонарли равишда 5 баробар юқори бўлди ($P < 0,05$). Шу билан бирга, АА генотип мавжуд комбинацияларда АЛТнинг меъёр даражасида сақланиши деярли кузатилмади.

Хулоса қилиб айтганда, VEGF A генининг -2578 C/A ва -1154 G/A локусларида гомозигот АА генотип ҳомиладорлик асоратли кечишида муҳим генетик хавф омил сифатида намоён бўлади. Гетерозигот СА ва GA генотиплар эса ҳомиладорликни асоратлардан муҳофаза қилувчи протектив вариантлар сифатида баҳоланиши мумкин. Икки локусли AA+AA комбинацияси эса клиник жиҳатдан энг ноқулай прогноз билан боғлиқ бўлиб, прогностик маркер сифатида

аҳамиятлидир.

Диссертациянинг «СВГВ ва СВГВ+D бўлган ҳомиладорларда VEGF A генининг -1154 G/A ва -2578 C/A полиморфизми ва коагулограмма кўрсаткичлари боғлиқлиги» номли еттинчи бобида дельта-агентидан қатъий назар сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладорларда коагулограмма кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, дельта-агентидан қатъий назар СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда гемостаз тизими кўрсаткичлари соғлом ҳомиладорларга нисбатан ишончли равишда ўзгарган. Жигарнинг синтетик функцияси бузилиши чуқурлашгани сари гипокоагуляция ҳолати босқичма-босқич кучайиб бориши кузатилди. АЧТВ соғлом ҳомиладорларда $26,4 \pm 0,77$ секундни ташкил этган бўлса, СВГВ гуруҳида $29,5 \pm 0,63$ секундгача узайган ($P < 0,05$), дельта-агентли гуруҳда эса $30,7 \pm 0,81$ секундга етган ($P < 0,001$). Бу ички коагуляция йўли омиллари фаоллигининг пасайганини ва жигарда синтетик жараёнлар бузилганини кўрсатади. Бироқ СВГВ ва СВГВ+D гуруҳлари ўртасида АЧТВ бўйича фарқ статистик аҳамиятга эга бўлмади ($P > 0,05$). Протромбин вақти соғлом гуруҳда $11,8 \pm 0,61$ секунд бўлган. СВГВ гуруҳида у $12,4 \pm 0,43$ секундгача узайган, аммо ишончли фарқ қайд этилмаган ($P > 0,05$). Дельта-агентли гуруҳда эса ПВ $14,6 \pm 0,31$ секундни ташкил этган ва соғломларга нисбатан ишончли узайган ($P < 0,05$). Бу ташқи коагуляция йўли омиллари синтези камайганини англатади. Протромбин индекси соғлом гуруҳда $85,4 \pm 1,13\%$ бўлса, СВГВ гуруҳида $80,2 \pm 0,98\%$ ($P < 0,05$), дельта-агентли гуруҳда эса $76,78 \pm 1,1\%$ ($P < 0,001$) гача пасайган. МНО соғломларда $0,89 \pm 0,022$ бўлган, СВГВ гуруҳида ишончли фарқ кузатилмаган, аммо дельта-агентли гуруҳда $1,15 \pm 0,077$ гача ортиб, гипокоагуляция ва қон кетиш хавфини оширган ($P < 0,001$). Фибриноген соғлом ҳомиладорларда $4,7 \pm 0,26$ г/л бўлиб, физиологик гиперкоагуляцияни акс эттирган. СВГВ гуруҳида $2,98 \pm 0,12$ г/л, дельта-агентли гуруҳда эса $2,26 \pm 0,13$ г/л гача ишончли пасайган ($P < 0,001$). Ҳомиладорлик шароитида фибриногеннинг пасайиши жигар синтетик функциясининг жиддий бузилишини кўрсатади. Шу тариқа, СВГВда энгил гипокоагуляция тенденцияси шаклланса, дельта-агент қўшилиши бу ўзгаришларни янада кучайтиради. Айниқса ПТИ пасайиши, МНО ортиши ва фибриноген камайиши жигар синтетик функцияси бузилишининг энг сезгир маркерлари сифатида намоён бўлади. Бу ҳолат акушерлик асоратлари – муддатидан илгари туғруқ, перинатал муаммолар ва туғруқдан кейинги қон кетиш хавфини ошириши мумкин.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида VEGF A генининг -1154 G/A ва -2578 C/A локуслари бўйича 9 хил генотип комбинацияси аниқланди ва улар коагулограмма кўрсаткичлари билан қиёсий таҳлил қилинди. СС+GG ва СА+АА комбинацияларида АЧТВ ва ПВ узайган, ПТИ паст бўлган ва гемостаз гипокоагуляция томон силжиган. СС+GA, СА+GG, СА+GA ва АА+GA комбинацияларида эса коагуляция кўрсаткичлари меъёр доирасида сақланган, бу ҳолат компенсация механизми

мавжудлигини кўрсатади. СС+АА, АА+GG ва айниқса АА+АА комбинацияларида эса АЧТВ ва ПВ қисқариши, МНО пастки чегарада бўлиши гиперкоагуляция тенденциясини кўрсатди. АА+АА комбинациясида фибриногеннинг пасайиши эса бир вақтнинг ўзида ҳам тромбоз, ҳам қон кетиш хавфини юзага келтириши мумкин бўлган мураккаб гемостатик дисбалансни англатади.

Гемостаз ҳолатини комплекс баҳолаш мақсадида коагуляция индекси (CI) ишлаб чиқилди: $CI = (\text{Фибриноген} + \text{МНО}) / \text{АЧТВ}$. Ушбу индекс қоннинг умумий коагуляцион потенциалини интеграл тарзда баҳолайди. CI юқори бўлса – гиперкоагуляция, CI паст бўлса – гипокоагуляция ҳолати устунлигини англатади. Яллиғланиш фаоллигини баҳолаш учун цитокинлар нисбати ҳисобланди: $CIR = IL-6 / IL-10$. IL-6 прояллиғланиш, IL-10 эса яллиғланишга қарши цитокинни ҳисобланади. Шу боис CIR юқори бўлиши яллиғланиш фаоллиги ошганини кўрсатади. Иккала кўрсаткич асосида акушерлик хавфи индекси (ORI) шакллантирилди: $ORI = CIR + 0,5 \times CI$

$ORI < 2$ – асоратлар хавфи минимал. Инфекционист ва акушер-гинеколог томонидан одатий амбулатор кузатув етарли ҳисобланади. Лаборатор мониторинг ҳар триместрда 1 марта амалга оширилади (АЛТ/АСТ, коагулограмма, IL-6/IL-10).

$ORI = 2-4$ – субклиник яллиғланиш ва плацентар етишмовчилик эҳтимоли ортади. Бундай ҳолатларда сурункали вирусли гепатит билан касалланган ҳомиладор аёлда АЛТ, АСТ, вирус юкламаси (HBV/HDV ДНК), коагулограмма (INR, фибриноген, D-димер) баҳоланади, шунингдек плацента қон айланиши бўйича доплерометрия ўтказилади. Қон оқимида бузилиш аниқланганда 3 ой муддатга L-аргинин тайинланади.

$ORI = 4-6$ – плацентар дисфункция ва ҳомила гипоксияси хавфи юқори. L-аргинин дарҳол тайинланади, лаборатор ва доплер мониторинги ҳар 2 ҳафтада ўтказилади.

$ORI > 6$ – акушерлик асоратлари эҳтимоли ниҳоятда юқори. Ҳомиладор стационарга ётқизилади, стационар шароитида мониторинг ўтказилади, комплекс терапия тайинланади, ҳар кунлик клиник кузатув ва туғруқ муддатини индивидуал режалаштириш амалга оширилади.

Шундай қилиб, VEGF A генотиплари, гемостаз кўрсаткичлари ва цитокинлар нисбати асосида ишлаб чиқилган интеграл индекс ҳомиладорларда акушерлик асоратларини эрта прогноз қилиш ва индивидуаллаштирилган тактикани танлаш имконини беради.

Диссертациянинг «СВГВ ва СВГВ+D билан касалланган аёлларда томир эндотелийсининг ўсиш омили ген полиморфизига мувофиқ равишда патогенетик даволаш усуллари такомиллаштириш» номли саккизинчи бобида СВГВ билан касалланган аёлларда қон томир эндотелийсининг ўсиш омили полиморфизми комбинациясида АА гомозигот генотип бўлган аёлларда ҳомиладорлик асоратли кечишини эътиборга олган ҳолда даволаш комплексига L-Аргинин қўшилди ва унинг самарадорлиги ўрганилишда олинган натижалар

келтирилди. Азот оксидининг ҳомиладорликнинг барча триместларида муҳим аҳамиятга эга эканлигини ҳисобга олган ҳолда, VEGF A генининг -1154 G/A ва -2578 C/A локусларидаги AA гомозигот генотипига эга бўлган аёлларда махсус даво тадқиқоти ўтказилди. Ушбу даво тадқиқоти икки гуруҳда амалга оширилди: I гуруҳ – 62 нафар ҳомиладорликни режалаштираётган ёки ҳомиладорликнинг эрта 7-ҳафталаригача бўлган аёллар, у ерда L-Аргинин қўшилган даво комплекси ишлатилди. Бошланғич даврда L-Аргинин 100 мл вена ичига 10 кун томчилаб юборилди, сўнгра 10 мл суспензия кунига 2 марта 60 кун давомида ичишга буюрилди. II гуруҳ – шу генотипга эга 41 нафар аёллар, у ерда умумбелгиланган даво комплекси қўлланилди, L-Аргинин қўшилмади. Этиологик омиллар бўйича гуруҳлар ўзаро мувофиқ бўлди: I гуруҳда 33,9% СВГВ+D ва 66,1% СВГВ, II гуруҳда 61,0% СВГВ+D ва 38,9% СВГВ ($P>0,05$). Даводан аввал I гуруҳдаги аёлларда тез чарчаш (95,2%), кўнгил айниши (83,9%), иштаҳа пастлиги (100%), қайт қилиш ва жиғилдон қайнаши белгилари кузатилган. Даво натижасида бу белгилар сезиларли даражада камайди: тез чарчаш $OR=25,5$ ($P<0,001$), кўнгил айниши $OR=8,2$ ($P<0,001$), иштаҳа пасайишининг учраш эҳтимоли ҳам 2 баробарга камайган. II гуруҳда эса анъанавий даво натижасида белгилар динамикаси ишонарли ўзгармаган ($P>0,05$). Лаборатория таҳлилларида ҳам I гуруҳда сезиларли ўзгаришлар қайд этилди: АЛТ $121,2\pm 2,3$ ЕД/л дан $57,5\pm 1,7$ ЕД/л га, умумий билирубин $72,3\pm 1,67$ ммоль/л дан $38,2\pm 0,81$ ммоль/л га, IL-6 $37,2\pm 0,54$ пг/м дан $15,7\pm 0,22$ пг/м га пасайди (барчаси $P<0,05$ – $P<0,001$). II гуруҳда лаборатория кўрсаткичлари динамикада деярли ўзгармади ($P>0,05$). Шу билан бирга, вирус юкламаси қийматлари (HDV RNA ва HBV DNA) ҳар икки гуруҳда ҳам даво давомида ўзгаришсиз қолди ($P>0,05$).

Допплер УТТ натижалари шуни кўрсатдики, I гуруҳдаги аёлларнинг 66,1% да Ia даражадаги утероплацентар қон айланиши бузилиши, 16,1% да Ib даражадаги фетоплацентар бузилиш аниқланди. Даводан кейин 75,8% аёлларда патология аниқланмади, Ia даражадаги бузилиш 24,2% га тушди ($RR=2,7$; $P<0,05$). II гуруҳда эса даводан сўнг Ia ва Ib даражадаги бузилишлар ҳаттоки бироз кўтарилди ($P>0,05$). Туғруқ натижалари шуни кўрсатдики, I гуруҳдаги аёллар ўртача $38,1\pm 0,77$ ҳафтада туғилди, асоратли ҳомиладорлик 19,4% да кузатилди. II гуруҳда ўртача туғруқ $36,1\pm 0,56$ ҳафтада, асоратли ҳомиладорлик 34,1% ни ташкил этди. Чақалоқлар ҳолати таҳлилида I гуруҳда туғилгандаги ўртача тана оғирлиги $3,43\pm 0,28$ кг, II гуруҳда эса $2,78\pm 0,13$ кг ($P<0,05$) бўлди. 2500 г дан паст оғирликда туғилиш эҳтимоли II гуруҳда ишонарли даражада юқори бўлди ($OR=5,923$; $P<0,05$). Эрта неонатал даврда ҳомиланинг сурункали гипоксияси II гуруҳда 71,0% га, I гуруҳда 33,3% га аниқланди ($OR=4,857$; $P<0,05$). Шунингдек, II гуруҳда бир ҳолатда туғма нуқсон – чаноқ-сон бўғимининг дисплазияси қайд этилди.

L-Аргинин қўшилган даво комплекси (I гуруҳ) эрта ҳомиладорликдаги СВГВ/СВГВ+D аёлларда клиник симптомларни

самарали камайтирди, лаборатория кўрсаткичларини яхшилади ва утеропацентар қон айланишини сезиларли яхшилади. Бу даво туғруқ муддатига ижобий таъсир кўрсатди ва неонатал натижаларни оптималлаштирди. Умумий белги шуки, L-Аргинин қўшилмаган анъанавий даво (II гуруҳ) билан шу каби ижобий эффектлар кузатилмади, эрта туғруқ ва неонатал асорат хавфи юқори бўлди.

Ижтимоий самарадорлик мезонлари: VEGF A нинг rs699947 полиморф локусидаги -2578 C/A ҳамда rs1570360 полиморф локусидаги - 1154 G/A ген полиморфизми комбинациясида гомозигот AA генотипи бўлган аёллар даволаш комплексига L-Аргинин дори воситасини киритиш, ҳомилаичи даврида гипоксия кузатилиш эҳтимолини камайишига, муддатига етиб туғруқ кузатилиш сонини ортишига, чақалоқларни 2500 г дан юқори тана оғирлиги билан туғилишига сабаб бўлади

Иқтисодий самарадорлик $= (TC - (CA - C)) - A$

бунда:

TC = анъанавий даво учун сарфланадиган ҳаражат нархи;

CA = L-Аргинин билан даволаш ва унга сарфланадиган ҳаражат нархи;

C = анъанавий давога L-Аргинин дори воситасини қўшилиши туфайли асоратлар ривожланиш эҳтимолини пасайиши натижасида сақлаб қолинадиган ҳаражат нархи;

A = L-Аргининни қўллашдан кузатиладиган ножўя таъсир ва тиббий муолажаларга сарфланадиган қўшимча ҳаражат нархи

$$\begin{aligned} \text{Ис} &= (TC - (CA - C)) - A = (4\,000\,000 - (1\,804\,000 - 10\,000\,000)) - 300\,000 \\ &= (4\,000\,000 - (-8\,196\,000)) - 300\,000 = (4\,000\,000 + 8\,196\,000 - 300\,000) = \\ &11\,896\,000 \text{ сўм} \end{aligned}$$

Умуман олганда, СВГВ билан касалланган аёллар даволаш комплексига L-Аргинин дори воситасини киритиш, гестация даврида гипоксия кузатилиш эҳтимолини камайишига, вақтига етиб, табиий туғруқ кузатилиш сонини ортишига, чақалоқларни 2500 г дан юқори тана оғирлиги билан туғилишига ҳамда 11896000 сўмни тежалишига олиб келади.

ХУЛОСАЛАР

«Ҳомиладорларда сурункали вирусли гепатит В ва D нинг кечиш хусусиятлари» мавзусидаги илмий иш натижаларига кўра қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Ҳомиладорларда СВГВ D агентига боғлиқ равишда оғир кечади, уларда уйқу бузилиши, тажанглик, сарғайиш ва геморрагик белгилар, анемия ва тромбоцитопения каби лаборатор ўзгаришлар ишонарли равишда кўп учрайди ($P < 0,001$), дельта агентидан қатъий назар АЛТ ва билирубин кўрсаткичлари, вирус юкламаси қиймати ҳомиладорлик триместрларига тўғри, юқори корреляцион боғликка эгалигини кўрсатди.

2. СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда ҳомиладорлик

тугалланиш оқибатлари дельта агентга боғлиқ. СВГВ+D да бачадон-йўлдошда қон айланишининг бузилиши ($r=0,94$), 22 ҳафтагача ҳомила тушиши ($r=0,89$), муддатидан илгари туғруқ асоратларини ($r=0,84$) ривожланиш эҳтимоли ва HDV РНК қиймати орасида тўғри, юқори корреляцион боғлиқлик мавжудлиги билан асосланади.

3. Дельта агентидан қатъий назар, СВГВ билан касалланган ҳомиладорларда IL-6 қийматини ҳомиладорлик триместрига боғлиқ сезиларли ортиши ($P<0,001$), IL-10 қийматини эса пасайиши ($P<0,001$) кузатилиб, IL-6 ва АЛТ қийматлари орасида юқори тўғри ($r=0,889$), IL-10 ва АЛТ орасида эса юқори, тескари ($r=-0,776$) корреляцион боғлиқлик аниқланди. СВГВда динамикада пасайишга мойил IL-10 фонида IL-6 \geq 3, АЛТ \geq 3 бўлиши 18,3% ҳолатларда, СВГВ+D да IL-10 турғунлигида IL-6 \geq 5, АЛТ \geq 7 бўлиши 44,1% ҳолатларда асоратли ҳомиладорликдан башорат қилади.

4. СВГВ ва СВГВ+D билан касалланган ҳомиладорларда VEGF A генининг -2578 С/А ва -1154 G/А локуслари ҳомиладорлик натижаларини белгилайди. СА ва ГА генотиплари ҳамда уларнинг комбинациялари ҳомиладорликни асоратсиз олиб боришда ҳимоявий роль ўйса, иккала локусдаги АА генотиплари ва уларнинг гомозигот комбинациялари асоратли ҳомиладорлик хавфини ошириши билан тавсифланади.

5. VEGF-A генининг -1154 G/А ва -2578 С/А полиморфизмлари комбинацияси гемостаз тизими ҳолатига сезиларли таъсир кўрсатади: АА аллели устун бўлган комбинациялар (СС+АА, АА+GG, АА+АА)да гиперкоагуляция ва гемостазнинг нотекслигига мойиллик, СС+GG комбинацияда эса енгил гипокоагуляция тенденцияси кузатилди, қолган комбинацияларда гемостаз асосан компенсацияланган ҳолатда сақланди. Бу VEGF-A полиморфизмлари ҳомиладорликда тромбоз ва қон кетиш хавфини баҳолашда потенциал генетик биомаркер сифатида амалиётда қўллаш мумкинлигини кўрсатади.

6. VEGF A генининг - 1154 G/А ҳамда -2578 С/А генотипларининг АА гомозигот генлари комбинацияси ҳолатида ҳомиладорликнинг эрта даврларида L-Аргинин дори воситасини қўлланилиши касаллик клиник белгилари учраш даражасини ишонарли равишда камайиши ($P<0,001$), IL-6, АЛТ, умумий билирубин қийматларини ишонарли равишда пасайиши ($P<0,001$) ҳамда ҳомиладорликнинг асоратли яқунланиш эҳтимолини ишонарли равишда камайишини кўрсатади.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ, РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ,
ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ТАШПУЛАТОВА ШАХНОЗА АБДУЛЛАХАТОВНА

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В
И D У БЕРЕМЕННЫХ

14.00.10 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в В
аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и иннс
Республики Узбекистан под номером №В2023.1.DSc/Tib800.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashmeduni.uz) и информационно-образовательного портала Ziyonet (www.ziyonet.uz)

Научный консультант:

| | |
|--------------------------------|------------------|
| Ахмедова Джалиловна | Муборахон |
|--------------------------------|------------------|

доктор медицинских наук,
профессор

Официальные оппоненты:

Байжанов Аллаберган Кадирович
доктор медицинских наук,
профессор

Ибадова Гульнара Алиевна
доктор медицинских наук,
профессор

**Утепбергенова Гульмира
Алкеновна**
доктор медицинских наук, доцент
(Республика Казахстан)

Ведущая организация:

**Самаркандский государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 при Ташкентском государственном медицинском университете, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитных заболеваний (Адрес: 100151, г. Ташкент, Учтепинский район, ул. Заковат, дом 2А. Тел/факс: (+99871) 243-36-05.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99871)-150-78-14.

Автореферат диссертации разослан _____ 2026 года.

(Протокол реестра рассылки № ____ от _____ 2026 г.).

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

Ученый секретарь учёного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.М. Таджиев

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Доля HDV-инфекции среди больных хроническим вирусным гепатитом В в мире составляет 5%. В Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусным гепатитам ВОЗ «...призвала к принятию неотложных мер по борьбе с вирусным гепатитом и классифицировала гепатит D как канцерогенное заболевание, поскольку при суперинфекции переход процесса в хроническую форму составляет 80–90%, а хронический вирусный гепатит D увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в три раза и риск смерти – в два раза»⁴ в течение 2 лет у 15% пациентов, а в течение 5–10 лет у 70,0–80,0% пациентов развивается цирроз. В связи с этим крайне важно разработать лечебные мероприятия, направленные на замедление прогрессирования патологического процесса. У беременных хронический вирусный гепатит В повышает риск преждевременной отслойки плаценты, преждевременных родов, гестационной гипертензии, фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, а также увеличивает риск хронической инфекции у ребёнка. Присоединение HDV-инфекции к хронической HBV-инфекции ещё более утяжеляет состояние матери и плода.

Во всём мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на изучение особенностей течения хронических вирусных гепатитов В и D у беременных, раннюю диагностику осложнений, а также совершенствование методов лечения и профилактики. В этом направлении актуальными задачами являются обоснование клинико-патогенетических особенностей течения заболевания у беременных, выявление молекулярно-генетических механизмов развития осложнений, проведение масштабного скрининга с использованием экспресс-тестов и перспективного эпидемиологического анализа распространённости хронических форм инфекции среди данной группы. Кроме того, важное значение имеет оценка эффективности и безопасности лекарственных средств, применяемых в терапии, анализ различных терапевтических подходов, а также повышение результативности программ вакцинации против вирусных гепатитов.

В нашей стране реализуются масштабные меры, направленные на развитие сферы здравоохранения, приведение системы медицинской помощи в соответствие с мировыми стандартами, а также повышение качества ранней диагностики, лечения и профилактики различных

⁴ <https://www.who.int/ru/campaigns/world-hepatitis-day/20258> World Hepatitis Day 2025 Hepatitis: Let's Break It Down

заболеваний. В этой связи «..... системный анализ деятельности по оказанию медицинской помощи матерям и детям, выявление недостатков и определение конкретных мер по их устранению, а также контроль за их исполнением»⁵ определены в качестве задач.

Исходя из этого, целесообразно совершенствовать меры по раннему выявлению и профилактике осложнений, вызванных хроническим гепатитом у беременных.

В выполнении задач, определённых Указами Президента Республики Узбекистан от 29 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы», от 11 сентября 2023 года № ПФ-158 «О стратегии «Узбекистан – 2030», Постановлениями Президента от 16 мая 2022 года № ПҚ-243 «О совершенствовании мер по противодействию распространению некоторых актуальных вирусных инфекций», от 8 сентября 2023 года № ПҚ-296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения», а также других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности, настоящее диссертационное исследование служит определённой практической целью.

Связь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Научное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением усовершенствования науки «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁶. Исследования, направленные на выявление особенностей течения хронического вирусного гепатита В и D у беременных, проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, включая Stanford University School of Medicine (США), Yale School of Public Health (США), Duke University Medical Center (США), University of Calgary (Канада), German Center for Infection Research (DZIF, Германия), Leibniz Institute of Virology (Германия), Kirby Institute (UNSW Sydney, Австралия), Global Virus Network (GVN), Coalition for Global Hepatitis Elimination (CGHE), ICMR – National Institute of Virology (Пуна, Индия), Asian Liver Center (Stanford University, США), Stanford University, Johns Hopkins University, Medical College of Georgia (США), Technical University of Munich (TUM, Германия), Imperial College London (Великобритания), University of Navarra (Испания), University of Cagliari (Италия), Nanjing Medical University (Китай), Cairo University (Египет), Haramaya University (Эфиопия), Monash University (Австралия), а также в Центре повышения квалификации медицинских работников (Узбекистан), Ташкентском

⁵ Постановление Президента Республики Узбекистан от 8 сентября 2023 года № ПҚ-296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения».

⁶ Научно-исследовательские работы по теме диссертации проводились на основе данных зарубежных международных электронных научных платформ (www.who.int, <https://med.stanford.edu/school.html>, <https://ysph.yale.edu/>, <https://www.dukehealth.org/locations/duke-university-medical-center>, <https://www.ucalgary.ca>, <https://www.globalhep.org>, <https://niv.icmr.org.in>, <https://med.stanford.edu/liver.html>, <https://en.unav.edu>, <https://en.unica.it/en>, <https://english.njmu.edu.cn>, <https://cu.edu.eg>, <https://www.haramaya.edu.>, www.monash.edu) а также других источников

государственном медицинском университете (Узбекистан), Центре иммунологии и генома человека и Научно-исследовательском институте вирусологии.

В настоящее время выявление различного течения заболевания у пациентов с помощью комплексного клинического и лабораторного обследования, а также определение его прогностических биомаркеров на основе современных и передовых исследовательских методов, является приоритетным направлением современной инфектологии. Исследования, направленные на совершенствование методов лечения и обоснование патогенеза вируса, проводятся одним из специализированных глобальных исследовательских центров по гепатиту В – Hepatitis B Foundation и Baruch S. Blumberg Institute (США); прогнозирование риска передачи вирусных инфекций через кровь, их профилактика и международный анализ распространения HBV и HCV – в рамках Viral Hepatitis Program Yale School of Public Health (США); многопрофильные международные клинические исследования вирусных гепатитов, включая хронический гепатит В с дельта-агентом, а также работа с базами данных пациентов – German Center for Infection Research (DZIF, Германия); изучение эпидемиологии и профилактики хронических гепатитов в качестве национального мониторингового центра – National Institute of Virology (ICMR, Пуна, Индия); образовательные, клинические и профилактические исследования по гепатиту В в странах Азии – Asian Liver Center (Stanford University, США). В лаборатории молекулярных исследований Центра иммунологии при Министерстве здравоохранения Республики, в Научно-исследовательском институте вирусологии, в Республиканском специализированном центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, а также в Ташкентском государственном медицинском университете (Узбекистан) проводятся научные исследования по ранней диагностике тяжёлого и осложнённого течения хронического вирусного гепатита, внедрению высокотехнологичных молекулярно-генетических методов исследования и применению персонализированных подходов к лечению.

Клиническое течение и динамика лабораторных показателей острого и хронического вирусного гепатита у беременных имеют свои особенности. Отмечено, что понимание медицинскими работниками значимости вирусных гепатитов в период беременности, своевременная диагностика и применение эффективных стратегий лечения играют ключевую роль в снижении осложнений для матери и плода, а также обеспечении безопасности грудного вскармливания. Исследования в этой области проводились в ведущих учреждениях, таких как Medical College of Georgia (США), Duke University Medical Center (США), University of Calgary (Канада), Nanjing Medical University (Китай). У беременных с хроническим вирусным гепатитом В и высоким уровнем

вирусной нагрузки отмечено развитие осложнений, таких как гестационный диабет, нарушения гемостаза вплоть до ДВС-синдрома, анемия, риск потери плода на сроке 22–32 недели, гестозы, фетоплацентарная недостаточность, кровотечения при родах, преждевременные роды и преждевременный излитие вод до 34-й недели. В этой области исследования проводились Hacettepe University (Турция), University of Calgary (Канада), Nanjing Medical University (Китай). Кроме того, у носителей HBsAg возможна суперинфекция, проявляющаяся тяжёлым острым гепатитом или обострением ранее существовавшего хронического гепатита В; в таких случаях течение заболевания чаще тяжелее, чем при коинфекции HBV/HDV. Длительное присутствие HBsAg поддерживает репликацию вируса, в результате чего примерно в 90% случаев происходит переход в хронический гепатит D с развитием тяжёлых осложнений, таких как фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Эти исследования имеют важное значение для изучения влияния вирусных гепатитов на беременность, возможностей лечения и профиля осложнений в разных регионах мира, а также создают основу для медицинских работников по эффективному контролю и лечению вирусных гепатитов у беременных с использованием современных клинических подходов.

Степень изученности проблемы. Среди беременных женщин проведено множество исследований, посвящённых течению хронического вирусного гепатита В. В ряде работ указывается, что обострение хронического вирусного гепатита В чаще наблюдается в первом и третьем триместрах беременности, при этом по мере увеличения срока гестации нарастает нарушение функции печени, достоверно повышаются уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), а риск развития печёночной недостаточности соответственно возрастает. В других исследованиях отмечается, что обострение хронического вирусного гепатита В у беременных чаще регистрируется во втором триместре беременности, а у части женщин – в первые месяцы после родов. Ретроспективное исследование, проведённое в больнице Южного медицинского университета Китая, расположенной в районе Шуньдэ провинции Гуандун, подтвердило, что высокий уровень вирусной репликации повышает вероятность развития гестационного сахарного диабета, приводит к нарушениям системы гемостаза, вплоть до развития ДВС-синдрома, анемии, увеличивает риск преждевременных родов (чаще на сроках 22–32 недели), развития гестоза и фетоплацентарной недостаточности. В свою очередь, данные осложнения повышают риск кровотечений в родах, преждевременных родов до 34-й недели беременности, преждевременного излития околоплодных вод и рождения недоношенных детей. В метаанализе, проведённом рядом авторов, была показана взаимосвязь между степенью тяжести вирусного гепатита у беременных женщин и

частотой преждевременного завершения беременности. Согласно полученным данным, при лёгком течении заболевания риск преждевременных родов отмечался в 12,6% случаев, при среднетяжёлом – в 19,3%, а при тяжёлом – в 37,5% случаев. В то же время факторы, определяющие тяжёлое и осложнённое течение хронического вирусного гепатита В, а также их влияние на исходы беременности, до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

В нашей стране рядом авторов были проведены научные исследования, направленные на профилактику распространения вирусных гепатитов среди различных слоёв населения, внедрение современных технологий их эффективной диагностики и лечения, а также разработку мер предупреждения заболевания (Т.А. Даминов, 2020; Э.И. Мусабаев, 2022; Л.Н. Туйчиев, 2022; Г.К. Худойкулова, 2018; 2022; О.М. Миртазаев, 2021; Н.С. Атабеков, 2022). Однако вопросы определения особенностей течения хронических вирусных гепатитов В и D у беременных женщин, ранней диагностики осложнений, мониторинга состояния пациенток и сравнительной оценки терапевтических подходов остаются недостаточно разработанными.

Согласно статистическим данным, в Узбекистане уровень распространённости вирусного гепатита В составляет 13%, что является одним из самых высоких показателей в мире. В то же время уровень инфицированности вирусом гепатита D до настоящего времени остаётся неустановленным. В исследовании Ходжаевой М. и соавторов (2020) показано, что среди 3694 HBsAg-положительных пациентов с циррозом печени у 80,7% больных одновременно выявлялось наличие вируса гепатита D. Гепатит D представляет собой крайне неблагоприятное патологическое состояние для беременных женщин. Однако в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о течении данной инфекции и её исходах у беременных, что указывает на актуальность проблемы и необходимость проведения дополнительных исследований.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Данная научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентского государственного медицинского университета по теме «Совершенствование диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей и взрослых» (государственный регистрационный номер № 012300280) в 2018–2023 гг.

Целью исследования явилось выявлении особенностей течения хронического вирусного гепатита В и D у беременных женщин.

Задачи исследования:

определить особенности клинического течения и изменений

лабораторных показателей у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) и хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом (ХВГВ+D);

оценить акушерский анамнез беременных с ХВГВ в зависимости от дельта-агента с использованием линейного регрессионного анализа;

определить особенности изменений уровня отдельных цитокинов у беременных с ХВГВ в зависимости от дельта-агента и триместра беременности;

определить зависимость полиморфизма гена сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A) от наличия дельта-агента у беременных с ХВГВ;

определить взаимосвязь между различными вариантами полиморфизма гена VEGF-A и показателями коагулограммы с учётом исходов беременности;

на основании полученных клинических, лабораторных, иммунологических и молекулярно-генетических результатов у беременных с ХВГВ и ХВГВ+D разработать дифференцированный алгоритм их ведения, наблюдения и лечения.

Объектом исследования явились беременные женщины с ХВГВ и ХВГВ+D, проходившие лечение в 1-й городской клинической инфекционной больнице.

Предметом исследования явились клинические проявления, показатели крови и сыворотки крови у беременных женщин с ХВГВ и ХВГВ+D.

Методы исследования. Для проведения исследования были использованы клинические, лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови), серологические (иммуноферментный анализ), молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые обосновано, что у беременных женщин, страдающих хроническим вирусным гепатитом В, активация хронического процесса в печени в 88,7% случаев наблюдается во втором и третьем триместрах беременности и связана с профилем интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-10, характерным для физиологических триместров здоровой беременности;

впервые обосновано, что у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом, повышение активности хронического процесса в печени начинается уже с первого триместра беременности и коррелирует с увеличением соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 более 0,6;

впервые доказано, что у беременных женщин, страдающих хроническим вирусным гепатитом В, независимо от наличия дельта-агента, генотипы CA и GA в локусах VEGF-A гена -2578 C/A (s699947) и -1154 G/A (rs1570360) являются защитным фактором: они сохраняют

низкий уровень биомаркеров хронического воспаления печени (вирусная нагрузка, аланинаминотрансфераза) и способствуют завершению беременности без осложнений;

впервые доказано, что тяжёлое течение хронического вирусного гепатита у беременных и осложнённый исход беременности ассоциированы с гомозиготными генотипами AA в локусах VEGF-A гена -2578 C/A (s699947) и -1154 G/A (rs1570360), а также с их комбинациями;

впервые обосновано, что у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В, независимо от дельта-агента, гомозиготные генотипы AA в локусах VEGF-A гена -2578 C/A (s699947) и -1154 G/A (rs1570360), а также их комбинации, способствуют гиперкоагуляции системы гемостаза за счёт активации эндотелия.

Практические результаты исследования следующие:

обосновано, что соотношение ИЛ-6/ИЛ-10, активность эндотелия сосудов, состояние гемостаза и биомаркеры печени у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В, независимо от наличия дельта-агента, являются предикторными факторами повышения цитолитического синдрома и осложнённого исхода беременности;

обосновано, что тесты, направленные на определение гомозиготных генотипов AA и их комбинаций в локусах VEGF гена -1154 G/A (rs1570360) и -2578 C/A (rs699947), позволяют выявлять у беременных с хроническим вирусным гепатитом В, независимо от дельта-агента, предрасположенность к дисфункции эндотелия сосудов и осложнённому исходу беременности;

обосновано, что при выявлении дисфункции эндотелия сосудов и предрасположенности к гиперкоагуляции у беременных с хроническим вирусным гепатитом В, независимо от дельта-агента, в патогенетическом лечении рекомендуется использование препаратов на основе аминокислоты (Аргинин).

обоснованы рекомендации по ведению беременных с хроническим вирусным гепатитом В, независимо от дельта-агента, в условиях семейной поликлиники, включая раннюю диагностику осложнений и совершенствование терапии.

Достоверность результатов исследования в диссертации использованы методологически корректные теоретические подходы и методы, достаточное количество обследованных пациентов, применены клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и статистические методы анализа, обработка полученных данных проведена с использованием программного подхода. Особенность исследования заключается также в изучении и раннем прогнозировании осложнений, которые могут формироваться у беременных на фоне хронического вирусного гепатита, а также в совершенствовании патогенетической терапии в соответствии с полиморфизмом гена фактора роста эндотелия сосудов. Полученные

данные сопоставлены с международным и отечественным опытом, а выводы и результаты исследования подтверждены компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научное значение результатов исследования заключается в том, что у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В и хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом вероятность развития осложнений зависит от полиморфизма гена VEGF A. Комбинация гомозиготных генотипов AA по полиморфизмам гена VEGF-A -2578 C/A и -1154 G/A выступает как независимый фактор риска развития осложнений. У беременных с хроническим вирусным гепатитом В и хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом эти генетические варианты усиливают дисбаланс в системе регуляции цитокинов, что способствует развитию клинических осложнений.

Практическое значение результатов исследования заключается в том, что у женщин, больных хроническим вирусным гепатитом В и хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом, с учетом генетического полиморфизма и уровня цитокинов можно прогнозировать возможное развитие осложнений на ранней стадии, а включение в комплексное лечение этих женщин аминокислотного препарата (L-Аргинин) существенно снижает вероятность возникновения осложнений беременности.

Внедрение результатов. Согласно заключению научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 10 июня 2025 года (протокол № 19) о внедрении результатов научно-исследовательских работ в практику:

первая научная новизна: впервые обосновано, что у беременных женщин, страдающих хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), активация хронического процесса в печени в 88,7% случаев происходит во втором и третьем триместрах беременности и связана с профилем интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-10, соответствующим физиологическим триместрам здоровой беременности. Эти данные были включены в методические рекомендации «Алгоритм прогнозирования неблагоприятного исхода беременности при хроническом гепатите В и D», утверждённые координирующим экспертным советом Ташкентской медицинской академии 21 июня 2024 года (№ 06-24/353-t). Практическое внедрение данных рекомендаций было осуществлено приказами: Республиканской инфекционной больницы Каракалпакстана (№ 150 от 24.10.2024) и Областной инфекционной больницы Хорезмской области (№ 28-I от 06.01.2025) в соответствии с заключением научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года. *Социальная значимость:* благодаря выявлению триместр-зависимого усугубления клинических и лабораторных показателей у беременных с ХВГВ стало возможным раннее оценивание рисков и своевременное лечение в

каждом триместре, что позволило предотвратить тяжёлые осложнения и сохранить здоровье матери и ребёнка. *Экономическая эффективность:* ранняя оценка рисков и контроль состояния беременных с ХВГВ на ранних этапах позволили снизить расходы на лечение осложнённых пациентов в 4 раза, что составило экономию 11250000 сум с каждой пациентки;

вторая научная новизна: впервые обосновано, что у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В, ассоциированным с дельта-агентом, повышение активности хронического процесса в печени начинается уже с первого триместра беременности и связано с соотношением ИЛ-6/ИЛ-10 выше 0,6. Эти данные были включены в методические рекомендации «Алгоритм прогнозирования неблагоприятного исхода беременности при хроническом гепатите В и D», утверждённые координирующим экспертным советом Ташкентской медицинской академии 21 июня 2024 года (№ 06-24/353-t). Практическое внедрение данных рекомендаций было осуществлено приказами: Республиканской инфекционной больницы Каракалпакстана (№ 150 от 24.10.2024) и Областной инфекционной больницы Хорезмской области (№ 28-I от 06.01.2025) в соответствии с заключением научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года (№ 19). *Социальная значимость:* независимо от наличия дельта-агента, у женщин с хроническим вирусным гепатитом В раннее определение уровней цитокинов в начале беременности и выявление соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 выше 0,6 позволило при ведении под контролем гинеколога и инфекциониста включать в терапевтический комплекс препараты на основе аминокислоты L-аргинина, что снизило вероятность развития тяжёлых осложнений у каждой второй женщины. *Экономическая эффективность:* независимо от наличия дельта-агента, проведение патогенетической терапии у беременных с хроническим вирусным гепатитом В на основе уровня цитокинов позволило снизить расходы на лечение осложнённой беременности на 45%;

третья научная новизна: впервые доказано, что у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В, независимо от наличия дельта-агента, генотипы CA и GA в локусах VEGF-A гена -2578 C/A (rs699947) и -1154 G/A (rs1570360) способствуют сохранению низкого уровня биомаркеров хронического воспаления печени (вирусная нагрузка, аланинаминотрансфераза) и являются защитным фактором для благополучного исхода беременности. Эти данные были включены в методические рекомендации «Метод прогнозирования осложнённой беременности при хроническом гепатите В и D», утверждённые координирующим экспертным советом Ташкентской медицинской академии 2 февраля 2025 года (№ 02-25/497-t). Практическое внедрение данных рекомендаций было осуществлено приказами: Областной инфекционной больницы Сырдарьинской

области (№ 132-I от 17.03.2025) и Областной инфекционной больницы Хорезмской области (№ 32 от 03.03.2025) в соответствии с заключением научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года (№ 19). *Социальная значимость:* возможность выделять группу риска женщин с гомозиготным генотипом AA в комбинации полиморфизмов -2578 C/A (rs699947) и -1154 G/A (rs1570360) и рекомендовать им патогенетическое лечение позволила снизить вероятность гипоксии плода, увеличить число своевременных естественных родов и повысить частоту рождения детей с массой тела более 2500 г. *Экономическая эффективность:* выделение группы риска женщин с гомозиготным генотипом AA в комбинации указанных полиморфизмов и назначение патогенетического лечения позволило сэкономить 11896000 сум;

четвёртая научная новизна: впервые доказано, что тяжёлое течение хронических вирусных гепатитов и осложнённый исход беременности у беременных женщин связаны с гомозиготными генотипами AA в локусах VEGF-A гена -2578 C/A (rs699947) и -1154 G/A (rs1570360), а также с их комбинациями. Эти данные были включены в методические рекомендации «Метод прогнозирования осложнённой беременности при хроническом гепатите В и D», утверждённые координирующим экспертным советом Ташкентской медицинской академии 2 февраля 2025 года (№ 02-25/497-t). Практическое внедрение данных рекомендаций было осуществлено приказами: Областной инфекционной больницы Сырдарьинской области (№ 132-I от 17.03.2025) и Областной инфекционной больницы Хорезмской области (№ 32 от 03.03.2025) в соответствии с заключением научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года (№ 19). *Социальная значимость:* включение в терапевтический комплекс беременных женщин с гомозиготным генотипом AA комбинации полиморфизмов -2578 C/A (rs699947) и -1154 G/A препарата на основе аргинина позволило снизить вероятность гипоксии плода, увеличить число своевременных естественных родов и повысить частоту рождения детей с массой тела более 2500 г. *Экономическая эффективность:* включение аргининовой терапии в комплекс лечения беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В позволило сэкономить на лечении осложнённой беременности 11 896 000 сум на каждого пациента;

пятая научная новизна: впервые обосновано, что у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В, независимо от наличия дельта-агента, гомозиготные генотипы AA в локусах VEGF-A гена -2578 C/A (rs699947) и -1154 G/A (rs1570360) и их комбинации способствуют гиперкоагуляции системы гемостаза за счёт активации эндотелия. Эти данные были включены в методические рекомендации «Метод прогнозирования осложнённой беременности при хроническом гепатите В и D», утверждённые координирующим экспертным советом

Ташкентской медицинской академии 2 февраля 2025 года (№ 02-25/497-t). Практическое внедрение данных рекомендаций осуществлено приказами: Областной инфекционной больницы Сырдарьинской области (№ 132-I от 17.03.2025) и Областной инфекционной больницы Хорезмской области (№ 32 от 03.03.2025) в соответствии с заключением научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года (№ 19). *Социальная значимость:* включение в комплекс лечения беременных женщин с гомозиготным генотипом AA комбинации полиморфизмов -2578 C/A (rs699947) и -1154 G/A препарата на основе аргинина позволило снизить вероятность гипоксии плода, увеличить число своевременных естественных родов и повысить частоту рождения детей с массой тела более 2500 г. *Экономическая эффективность:* включение аргининовой терапии в комплекс лечения беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В позволило сэкономить 11896000 сум на каждого пациента при лечении осложнённой беременности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 9 научно-практических конференциях, включая 6 международных и 3 республиканские научно-практические конференции.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано в общей сложности 21 научных работ, из них 11 статей – в научных изданиях, рекомендованных Аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, включая 8 статьи в республиканских и 3 статью в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 182 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В **введении** диссертации обоснованы актуальность и необходимость исследования, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, а также приведено соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных данных, представлен перечень внедрения результатов исследования в практику, сведения о опубликованных работах и структуре диссертации. диссертации обоснована актуальность и востребованность исследования, приведены цель и задачи, объект и предмет исследования, а также соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий

Республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научно-практическая значимость полученных результатов, приведен перечень внедрения результатов исследования в практику, данные по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Клиническое течение, лабораторные показатели и патогенетические факторы ХВГВ и ХВГВ+D у беременных»**, содержит подробный анализ отечественных и зарубежных источников, отражающих современные представления о состоянии изучаемой проблемы. Проанализированы результаты исследований, посвящённых особенностям течения ХВГВ и ХВГВ+D у беременных женщин во всём мире. Также приведены сведения о клиническом и лабораторном значении маркера VEGF A при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Освещена роль некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов как в физиологическом процессе беременности, так и при хронических вирусных гепатитах на основе данных отечественных и зарубежных исследователей. Глава завершается описанием значения лекарственного препарата L-Аргинина в профилактике осложнённого течения беременности.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы исследования особенностей клинического течения и изменений лабораторных показателей при ХВГВ и ХВГВ+D у беременных»** описывает дизайн исследования, материалов и применённых методов. Даны сведения о корректности и достаточности использованных методов исследования, а также о формировании исследовательских групп и соответствующих контрольных групп. В работе изложены применявшиеся общеклинические, лабораторные, серологические, молекулярно-генетические и статистические методы. Исследование было спланировано как проспективное, основная часть его проводилась в 2018–2023 годах в Городской инфекционной больнице №1 г. Ташкента. Под наблюдением находились 260 беременных женщин в возрасте 18–45 лет (средний возраст $29,4 \pm 0,49$ года) с диагнозом ХВГВ и ХВГВ+D. Критериями включения в исследование были беременность, возраст 18–45 лет и подтверждённый диагноз ХВГВ и ХВГВ+D. В качестве критериев исключения использовались возраст до 18 лет и старше 45 лет, тяжёлая преэклампсия или эклампсия, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания, сахарный диабет, психические расстройства, отсутствие беременности, а также отказ от участия в исследовании. Независимо от наличия дельта-агента проводился анализ акушерского анамнеза с целью оценки влияния хронического вирусного гепатита на течение беременности. Диагноз хронического вирусного гепатита ставился на основе эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Этиологические факторы определялись методом ИФА по HBsAg, anti

HDV Ig M или G, методом ПЦР по вирусной ДНК и РНК. Для изучения причин осложнений беременности оценивался уровень цитокинов IL-6, IL-10, IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови. Пробы крови забирались натощак, утром в 7:00. Исследования проводились методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия). Генетический анализ проводился у 137 женщин с ХВГВ независимо от наличия дельта-агента, из которых у 67 беременность протекала с осложнениями беременности (основная группа), а у 70 – без осложнений (сравнительная группа), в группу контроля вошли 51 здоровая беременная женщина. Для определения полиморфизмов гена VEGF A rs699947 (-2578 C/A) и rs1570360 (-1154 G/A), а также их гаплотипов, исследовалась ДНК, выделенная из периферической крови методом ПЦР. Показатели коагулограммы были проанализированы в соответствии с генотипами. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel 2022.

В третьей главе диссертации **«Особенности клинического течения и изменений лабораторных показателей при ХВГВ и ХВГВ+D»** представлены сравнительные характеристики клинических и лабораторных показателей пациентов исследуемой группы. Среди 142 беременных с ХВГВ 11,3% обратились за медицинской помощью в I триместре, 40,1% – во II триместре и 48,6% – в III триместре. В I триместре клиническая картина была преимущественно представлена слабостью и снижением аппетита, при этом в 12,5% случаев наблюдались нарушения сна и тошнота. К II триместру симптоматика расширилась: появились быстрая утомляемость, раздражительность, тошнота и рвота, а также присоединилась желтушность кожи и слизистых оболочек. В III триместре отмечено значительное увеличение частоты клинических признаков: вероятность развития быстрой утомляемости увеличилась в 13 раз (OR=12,5; CI=4,7–35,5; P<0,001), тошноты – в 10 раз (OR=9,5; CI=4,2–22,3; P<0,001), желтушности – в 5 раз (OR=5,4; CI=2,4–12,5; P<0,001), ощущения горечи во рту – в 7 раз (OR=6,6; CI=2,1–20,6; P<0,001). У двух пациенток был зафиксирован геморрагический синдром. Согласно результатам линейного регрессионного анализа, увеличение таких признаков, как слабость и снижение аппетита ($r^2=0,172$), тошнота ($r^2=0,890$), быстрая утомляемость ($r^2=0,980$), желтушность ($r^2=0,890$), не полностью объясняется факторами беременности и указывает на наличие дополнительных патогенетических влияний. Напротив, жалобы на раздражительность, рвоту, ощущение горечи во рту ($r^2=1,0$) и нарушения сна ($r^2=0,981$) оказались напрямую зависимыми от триместра беременности.

В группе с ХВГВ+D (n=118) заболевание протекало клинически тяжелее. Вероятность появления раздражительности была в 5 раз выше (46,6% против 14,8%; OR=5,4; P<0,001), тошноты – в 18 раз выше

(92,4% против 40,8%; OR=17,6; P<0,001), желтушности – в 6 раз выше (72,9% против 31,0%; OR=5,9; P<0,001), геморрагического синдрома – в 6 раз выше (7,6% против 2,9%; OR=6,1; P<0,05). По остальным клиническим признакам достоверных различий между группами не наблюдалось (P>0,05). В группе с дельта-агентом обращение за медицинской помощью в I триместре было в два раза чаще, чем у пациентов с ХВГВ (23,7% против 11,3%). Хотя это указывает на раннюю симптоматику и тенденцию к более тяжелому течению, статистически достоверной разницы не выявлено (P>0,05). В II и III триместрах достоверных различий между группами по частоте обращений не наблюдалось. Регрессионный анализ показал, что у группы с дельта-агентом слабость, снижение аппетита, тошнота и желтушность не имели прямой зависимости от триместра беременности. Однако для таких симптомов, как быстрая утомляемость ($r^2=0,676$), нарушения сна ($r^2=0,964$), раздражительность ($r^2=0,983$), ощущение горечи во рту ($r^2=0,974$) и рвота ($r^2=0,996$), была выявлена высокая зависимость от триместра. В целом, наличие дельта-агента усугубляет клиническое течение ХВГВ и достоверно повышает частоту проявления некоторых симптомов, в частности диспептических и интоксикационных синдромов.

Согласно результатам исследования, часть показателей общего анализа крови изменялась в зависимости от наличия дельта-агента. В частности, у женщин с ХВГВ+D содержание гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и тромбоцитов было достоверно ниже по сравнению с группой ХВГВ (P<0,001). У 24 пациентов (9,2%) выявлена тромбоцитопения, из которых 3 принадлежали к группе ХВГВ, а 21 – к группе с дельта-агентом. У 11 пациентов с тромбоцитопенией наблюдались кровотечения из десен или носа. Снижение тромбоцитов в основном отмечалось во II (6 пациентов) и III триместрах (18 пациентов), при этом вероятность развития тромбоцитопении в III триместре была значительно выше, чем во II (OR=5,527; $\chi^2=10,936$). Данный факт указывает на усиление активности заболевания по мере прогрессирования беременности (табл 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей общего анализа крови у пациентов исследуемой группы и здоровых беременных

| Показатели | Здоровые беременные (n=100) | ХВГВ (n=142) | ХВГВ+D (n=118) | P |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------|----------------|--------|
| Гемоглобины (г/л) | 125,2 ± 1,11 | 105,4±1,35 | 97,8±1,1 | <0,001 |
| Гематокрит (%) | 37,3 ± 0,75 | 38,4±0,23 | 34,26±0,9 | <0,001 |
| Эритроциты (x10 ¹² /л) | 4,1 ± 0,08 | 3,5±0,05 | 3,1±0,014 | <0,001 |

| | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------|
| Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | $8,3 \pm 0,1$ | $8,0 \pm 0,23$ | $7,5 \pm 0,14$ | $>0,05$ |
| Лимфоциты (%) | $28,2 \pm 0,12$ | $25,6 \pm 0,17$ | $26,1 \pm 0,4$ | $>0,05$ |
| Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | $306,8 \pm 8,2$ | $245,5 \pm 5,6$ | $211,8 \pm 7,83$ | $<0,001$ |
| СОЭ (мм/час) | $24,1 \pm 0,75$ | $26,3 \pm 0,89$ | $27,7 \pm 0,45$ | $>0,05$ |

При анализе биохимических показателей у женщин с ХВГВ средний уровень АЛТ в сыворотке крови составил $61,7 \pm 2,2$ Ед/л, общий билирубин – $28,12 \pm 2,41$ ммоль/л, общий белок – $66,59 \pm 0,85$ г/л. В группе с ХВГВ+D АЛТ был значительно выше – $118,5 \pm 14,9$ Ед/л, билирубин – $17,7 \pm 2,41$ ммоль/л, общий белок – $68,1 \pm 0,43$ г/л. В I триместре достоверных различий между группами по увеличению АЛТ до 5-кратного превышения нормы (5N) не выявлено ($P > 0,05$). Во II триместре число пациентов с увеличением АЛТ до 5N в группе с дельта-агентом было достоверно выше, чем в группе без дельта-агента (OR=8,2; 95% ДИ=3,4–19,8; $P < 0,001$), при этом у 11,5% пациентов уровень АЛТ повышался до 6–10N. В III триместре различий по увеличению до 5N достоверно не выявлено ($P > 0,05$), однако у 71,1% пациентов с дельта-агентом наблюдалось повышение АЛТ до 6–10N, тогда как в группе без дельта-агента таких случаев не было. Это указывает на более тяжёлое течение цитолитического синдрома при наличии дельта-агента.

Анализ вирусной нагрузки показал, что в группе с ХВГВ средний уровень HBV DNA составил $6,1 \times 10^4$ копий/мл. В группе с ХВГВ и дельта-агентом количество HBV DNA было ниже ($2,1 \times 10^3 \pm 10,8$ копий/мл), тогда как HDV RNA составляло $3,2 \times 10^4 \pm 15,7$ копий/мл. Между триместром беременности и уровнем HBV DNA обнаружена обратная, высокая корреляция ($r = -0,952$) (рис. 1), а с HDV RNA – прямая, высокая корреляция ($r = 0,998$). Это указывает на то, что при дельта-инфекции репликативная активность преимущественно увеличивается за счёт HDV, и HDV RNA играет важную роль в определении тяжести клинического течения болезни. В целом, наличие дельта-агента характеризуется гематологическими изменениями, повышением степени цитолиза и активности вирусной репликации, что приводит к усугублению клинического течения заболевания (рис. 2).

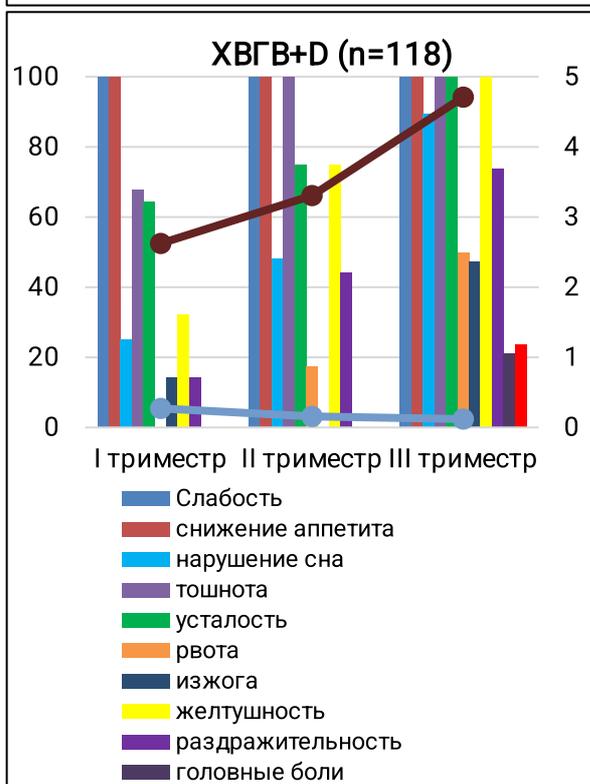
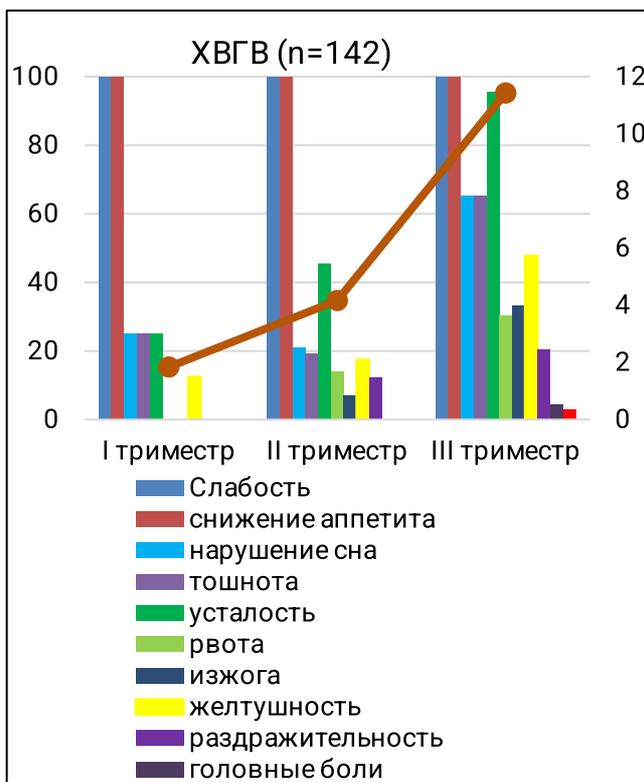


Рис. 1. В группе беременных с ХВГВ зависимость частоты встречаемости клинических симптомов (%) от триместра беременности и вирусной нагрузки ($\times 10^4$ МЕ/мл).

Рис. 2. В группе беременных с ХВГВ+D зависимость частоты встречаемости клинических симптомов (%) от триместра беременности и вирусной нагрузки ($\times 10^4$ МЕ/мл).

В четвертой главе диссертации под названием «Анализ акушерского анамнеза беременных с ХВГВ и ХВГВ+D» исследуемые

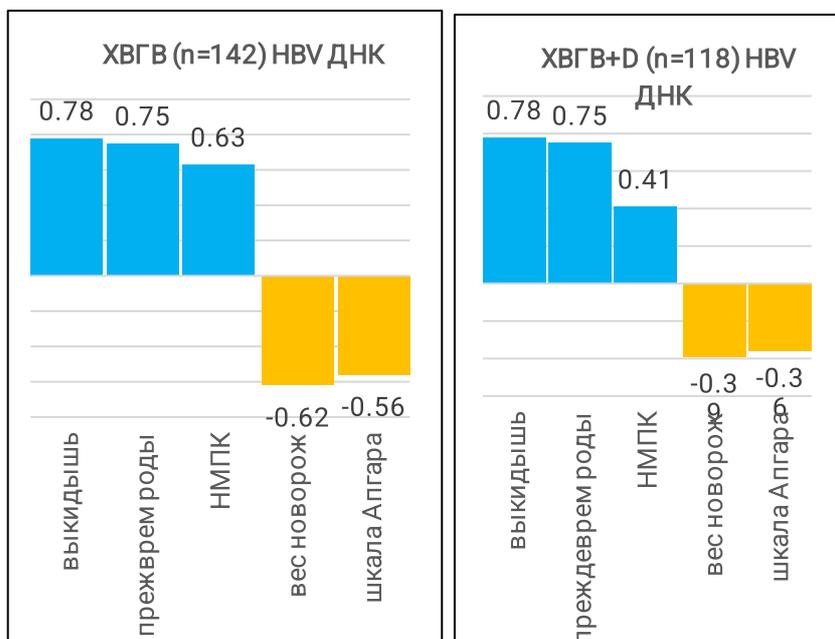
беременные женщины находились под катamnестическим наблюдением с момента поступления в стационар до родов, а также проводился анализ исходов данной беременности. В исследовании был проанализирован акушерский анамнез 142 беременных женщин, больных ХВГВ. У 6 женщин (4,2%) в анамнезе отмечалось лечение по поводу бесплодия, у 16 женщин (11,3%) – в анамнезе самопроизвольные выкидыши, у 2 женщин (1,4%) – в анамнезе мертворожденного ребенка. Основная часть пациенток (65,5%) была беременна третьим и последующими детьми. В группе ХВГВ у 81,7% случаев (116 женщин) беременность завершилась в срок и без осложнений, в 18,3% случаев (26 женщин) – с осложнениями. В частности, выкидыш до 22 недель наблюдался у 4,9% женщин, угроза преждевременных родов – у 13,4%, преждевременные роды – у 2,8% случаев. Дополнительно у 19,7% женщин отмечался ранний токсикоз, у 2,8% – преэклампсия, у 1,4% – внутрипеченочный холестаза. 95,1% беременностей дошли до родов, при этом у 97,04% женщин роды наступили в срок (в среднем $38,9 \pm 0,87$ недель), у 2,9% – преждевременные роды ($35,7 \pm 1,2$ недели). У 4 недоношенных детей отмечена I степень недоношенности. Избыток околоплодных вод отмечен в 10,4% случаев, кальцинаты в плаценте – в 15,6%. Средняя масса новорожденных составила $3300 \pm 0,78$ г, у 5,9% детей масса превышала 4000 г, у 15,6% – была менее 2500 г. Средний балл по шкале Апгар составил $7,6 \pm 0,12$. В раннем неонатальном периоде нарушение маточно-плацентарного кровообращения (НМПК) наблюдалось у 30,4% детей.

Акушерский анамнез у 118 женщин с ХВГВ+D был более тяжелым: у 27,96 % отмечались выкидыши в анамнезе, а у 5,9 % – рождение мертворожденного ребенка. Вероятность повторного выкидыша была достоверно выше по сравнению с группой ХВГВ (OR=3,077; P<0,05). В этой группе 78,0% женщин были беременны впервые или вторым ребенком (P<0,001). Беременность завершилась с осложнениями в 44,06% случаев: выкидыш до 22 недель наблюдался в 12,7%, угроза преждевременных родов – в 31,4%, преждевременные роды – в 5,9%, мертворождение – в 3,4% случаев. Средний срок выкидыша составил $13,57 \pm 0,27$ недель, что произошло достоверно раньше, чем в группе ХВГВ (P<0,01). Роды в срок наблюдались в 77,97% случаев ($37,2 \pm 0,66$ недель), преждевременные роды – у 7 женщин ($34,9 \pm 0,98$ недель). Избыток околоплодных вод (21,4%) и кальцинаты в плаценте (15,5%) не зависели от наличия дельта-агента (P>0,05).

Результаты корреляционного анализа в группе ХВГВ показали прямую зависимость между уровнем АЛТ и выкидышем до 22 недель ($r=0,65$), преждевременными родами ($r=0,50$) и НМПК ($r=0,72$). В свою очередь, НМПК было связано с низкой массой тела новорожденного и снижением показателей по шкале Апгар ($r=-0,70$). В группе с дельта-агентом повышение уровня АЛТ имело высокую корреляционную связь с нарушением маточно-плацентарного кровообращения ($r=0,72$),

риском преждевременных родов ($r=0,75$) и фактическими преждевременными родами ($r=0,78$). Между уровнем АЛТ и массой новорождённого, а также показателем по шкале Апгар была выявлена сильная обратная зависимость ($r=-0,88$ и $r=-0,89$).

В группе беременных с ХВГВ количество HBV DNA показало умеренную прямую корреляцию с риском преждевременных родов, самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель и НМПК, а также умеренную обратную корреляцию с массой новорожденного и оценкой по шкале Апгар ($r = -0,62$) (рис 3.). В группе с дельта-агентом обнаружена низкая корреляция между HBV DNA и исходами беременности ($r = 0,39$), что свидетельствует о том, что репликация HBV не является ключевым фактором (рис 4). Напротив, уровень HDV RNA показал высокую прямую корреляцию с риском преждевременных родов, самопроизвольного прерывания беременности и НМПК ($r = 0,94$), а также сильную обратную корреляцию с массой новорожденного и оценкой по шкале Апгар ($r = -0,89$) (рис 5). В целом, наличие дельта-агента тесно связано с осложненным течением беременности, ранними выкидышами, плацентарной недостаточностью и неблагоприятными неонатальными исходами, при этом уровень HDV RNA является основным фактором, определяющим прогноз заболевания.



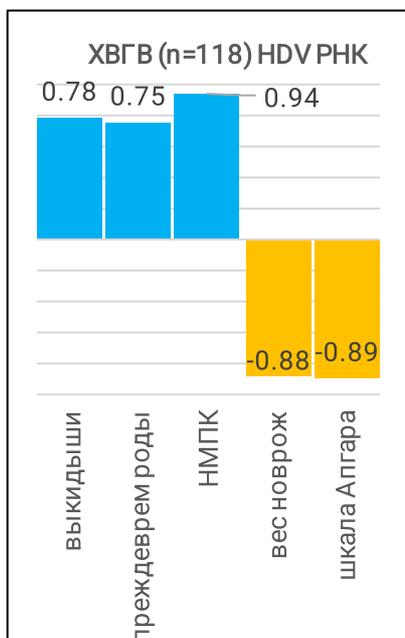


Рис. 3. Системный корреляционный анализ влияния HBV ДНК на исходы родов у женщин с ХВГВ.

Рис. 4. Системный корреляционный анализ влияния HBV ДНК на исходы родов у женщин с ХВГВ+D

Рис. 5. Системный корреляционный анализ влияния HDV РНК на исходы родов у женщин с ХВГВ+D

В пятой главе диссертации под названием «Динамика некоторых цитокинов у беременных с ХВГВ и ХВГВ+D» изучалась динамика отдельных цитокинов у исследуемой группы беременных в зависимости от триместра беременности. При анализе цитокинового профиля у беременных с ХВГВ+D уровень TNF- α не показал достоверной разницы по сравнению с показателями здоровых беременных ($P > 0,05$), что указывает на отсутствие значительной активации этого маркера воспаления. Уровень IFN- γ также был близок к показателям здоровой группы и статистически значимых различий не выявлено ($P > 0,05$). Однако отмечены выраженные изменения уровней IL-10 и IL-6: IL-10 был в 8,2 раза выше по сравнению с показателями здоровых женщин, а IL-6 – в 7,9 раза выше, при этом эти различия были статистически достоверными ($P < 0,001$). Это свидетельствует об усилении иммунно-воспалительного ответа при наличии дельта-агента.

У беременных с ХВГВ уровни TNF- α и IFN- γ не отличались от показателей здоровой группы ($P > 0,05$) и не имели достоверной разницы по сравнению с группой с дельта-агентом. Уровень IL-10 был в 4 раза выше, чем у здоровых женщин ($P < 0,001$), но достоверно ниже по сравнению с группой ХВГВ+D ($P < 0,001$). Уровень IL-6 оказался в 5 раз выше, чем у здоровых женщин ($P < 0,001$), однако был ниже показателей группы с дельта-агентом ($P < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие дельта-агента дополнительно усиливает активность воспалительного ответа (Табл 2).

Значения изучаемых цитокинов у пациентов исследуемой группы

| Показатель | Здоровые беременные (n=25) | ХВГВ+D (n=118) | ХВГВ (n=142) | p |
|---------------------|----------------------------|----------------|----------------|---|
| TNF- α pg/ml | 9,7 \pm 1,1 | 7,79 \pm 1,8 | 8,14 \pm 2,2 | P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 |
| IL-10 pg/ml | 4,50 \pm 0,31 | 19,1 \pm 2,4 | 36,8 \pm 2,9 | P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001 |
| IFN- γ ED/ml | 67,50 \pm 3,6 | 74,1 \pm 2,1 | 75,8 \pm 2,6 | P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 |
| IL-6 pg/ml | 1,55 \pm 0,17 | 8,3 \pm 1,6 | 12,2 \pm 1,2 | P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05 |

Примечание:

P1 – различие между здоровыми беременными и беременными с ХВГВ+D

P2 – различие между здоровыми беременными и беременными с ХВГВ

P3 – различие между беременными с ХВГВ+D и ХВГВ

У здоровых беременных уровень IL-10 в I триместре был в 2,2 раза выше нормы, во II триместре снизился, а к III триместру приблизился к норме. У пациенток с ХВГВ без осложненной беременности в I триместре уровень IL-10 был в 2,1 раза выше, чем у здоровых, при этом АЛТ оставался в пределах нормы. Во II триместре IL-10 снизился, но оставался в 2,5 раза выше, чем у здоровых, а АЛТ увеличился в 1,5 раза. В III триместре IL-10 снова снизился, а АЛТ поднялся до 2,6-кратного значения. В этой группе была выявлена сильная обратная корреляция между АЛТ и IL-10 ($r=-0,994$), то есть по мере снижения IL-10 усиливался цитолиз печени. У пациенток с ХВГВ с осложненной беременностью в I триместре уровень IL-10 был в 3,6 раза выше, чем у здоровых, затем постепенно снижался в последующих триместрах, при этом АЛТ в III триместре достигал четырехкратного превышения нормы. В этой группе также наблюдалась сильная обратная корреляция между IL-10 и АЛТ ($r=-0,971$). Это указывает на то, что снижение уровня IL-10 связано с усилением воспалительного процесса в печени. Динамика IL-6 также была тесно связана с функцией печени. У здоровых беременных IL-6 в I триместре был в 2 раза выше нормы, во II триместре снижался, а в III триместре снова повышался. У пациенток с ХВГВ без осложненной беременности уровень IL-6 оставался повышенным по сравнению с контрольной группой во II–III триместрах и демонстрировал сильную прямую корреляцию с АЛТ ($r=0,984$). В осложненной группе IL-6 во II триместре вместо снижения снова повышался, а в III триместре был в 2 раза выше, чем у здоровых. В этой ситуации была практически

полная прямая корреляция между IL-6 и АЛТ ($r=0,999$), что подтверждает прямую зависимость увеличения IL-6 от усиления цитолиза печени. Клинически, во II триместре повышение IL-6 и IL-10 в 2 раза, а АЛТ в 2,7 раза, в 12,3% случаев было связано с выкидышем до 22 недель. В III триместре повышение IL-6 (в 2 раза), IL-10 (в 3 раза) и АЛТ (в 4 раза) привело к преждевременным родам в 5,8% случаев.

У беременных с ХВГВ+D дисбаланс иммунно-воспалительной активности проявлялся еще ярче. В I триместре в группе без осложненной беременности уровень IL-10 был в 4 раза выше, чем у здоровых женщин, при этом IL-6 оставался в пределах нормы, а АЛТ не повышался. В группе с осложненной беременностью IL-6 увеличился в 2,8 раза, а АЛТ – в 2,4 раза. Во II триместре снижение IL-10 и повышение IL-6 привели к резкому росту АЛТ (в контрольной группе – в 2,6 раза, в основной группе – в 6 раз). В III триместре IL-10 продолжал снижаться, а IL-6 – расти, что сопровождалось увеличением АЛТ в основной группе в 9 раз, а в контрольной – в 4 раза. Корреляционный анализ показал сильную обратную связь между АЛТ и IL-10 и сильную прямую связь между IL-6 и АЛТ в обеих группах. В целом, дисбаланс иммунно-воспалительной активности, сопровождающийся снижением IL-10 и повышением IL-6, способствует усилению цитолиза печени и развитию осложнений беременности. Наличие дельта-агента усугубляет этот процесс и имеет важное значение с точки зрения прогноза.

В шестой главе диссертации под названием «Изучение и оценка значения полиморфизма гена VEGF A у беременных с ХВГВ и ХВГВ+D» приведён анализ результатов изучения полиморфизма гена VEGF A у 188 беременных женщин. Приведен анализ результатов изучения полиморфизма гена VEGF A. При сравнительном анализе распределения генотипов в локусе VEGF A rs699947 (-2578 C/A) у основной группы беременных с осложненным течением беременности с учетом равновесия Харди–Вайнберга (РХВ) выявлены значимые различия. В основной группе гомозиготный генотип СС встречался в 47,8% случаев, гетерозиготный СА – в 20,9%, а гомозиготный АА – в 31,3% случаев. Согласно расчетам по РХВ ожидаемые показатели составляли: СС – 35,8%, СА – 50,7%, АА – 13,4%. Хотя фактическая частота генотипа СС была несколько выше ожидаемой, достоверной разницы не выявлено ($P>0,05$). Однако частота встречаемости генотипа СА была достоверно ниже ожидаемой, а генотипа АА – достоверно выше ($P<0,05$). Это указывает на то, что у беременных с осложненной беременностью гомозиготный генотип АА может выступать как фактор риска. На уровне аллелей достоверных различий в распределении аллелей С и А не выявлено ($P>0,05$).

В сравнительной группе наиболее часто встречался генотип СА (52,9%), СС – 38,6%, АА – 8,5%. В этой группе распределение генотипов соответствовало РХВ, достоверных различий между фактическими и ожидаемыми показателями не выявлено ($P>0,05$). У здоровых

беременных также преобладал генотип СА (49,0%), СС – 48,1%, АА – 7,8%; распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Сравнительный анализ между группами показал, что в основной группе вероятность встречаемости гетерозиготного генотипа СА была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$), а гомозиготного АА – достоверно выше ($P < 0,01$). По генотипу СС различий не выявлено. Таким образом, в локусе -2578 С/А гетерозиготный генотип СА оценен как защитный, а гомозиготный АА – как фактор риска осложненного течения беременности.

В локусе VEGF A rs1570360 (-1154 G/A) у здоровых беременных распределение генотипов было следующим: GA – 52,9%, GG – 31,4% и AA – 15,7%. В этой группе распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. В основной группе наблюдались GG – 53,7%, GA – 22,4% и AA – 23,9%. Фактическая частота генотипа GA была достоверно ниже ожидаемой, а генотип AA – достоверно выше ($P < 0,05$). В сравнительной группе распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, достоверных различий не выявлено. В основной группе вероятность встречаемости генотипа GA была достоверно ниже по сравнению с контрольной и сравнительной группами, а генотип AA – достоверно выше. На уровне аллелей между группами достоверных различий не выявлено ($P > 0,05$). Таким образом, по обоим локусам гетерозиготные генотипы СА и GA обладают защитными свойствами, тогда как гомозиготные генотипы АА увеличивают риск осложненного течения беременности.

При анализе комбинаций генотипов по двум локусам (-1154 G/A и -2578 С/А) было выявлено 9 вариантов. В комбинации СС+GG повышение АЛТ наблюдалось в различной степени, однако во всех случаях отмечался риск преждевременных родов. В комбинациях СС+GA, СА+GG и СА+GA беременность протекала без осложнений, независимо от повышения АЛТ, что ещё раз подтверждает защитное значение гетерозиготных генотипов. Напротив, комбинации с участием генотипа АА (СС+АА, АА+GG, АА+АА) характеризовались осложнённым течением. В частности, комбинация АА+АА сопровождалась наиболее тяжёлыми клиническими исходами: самопроизвольные аборт до 22 недель, преждевременные роды и случаи мертворождения были зарегистрированы именно при этой комбинации. Риск выкидыша до 22 недель при этой комбинации был в 33 раза выше по сравнению с другими вариантами ($P < 0,001$). Специфичность модели составила 98%, чувствительность – 83%, что указывает на высокое прогностическое значение. Широкий доверительный интервал объясняется ограниченным размером выборки. Кроме того, в комбинациях с участием генотипа АА риск повышения АЛТ до 10-кратного уровня по сравнению с комбинациями без АА был достоверно в 5 раз выше ($P < 0,05$). При этом в комбинациях с генотипом АА практически не наблюдалось

сохранение АЛТ в пределах нормы.

В заключение, гомозиготный генотип AA в локусах -2578 С/А и -1154 G/А гена VEGF А проявляется как важный генетический фактор риска осложнённого течения беременности. Гетерозиготные генотипы СА и GA могут рассматриваться как защитные варианты, способствующие предотвращению осложнений беременности. Комбинация AA+AA по двум локусам связана с клинически наименее благоприятным прогнозом и имеет значимое значение в качестве прогностического маркера.

В седьмой главе диссертации «Полиморфизм гена VEGF А –1154 G/А и –2578 С/А и показатели коагулограммы у беременных с ХВГВ и ХВГВ+D» представлены результаты изучения показателей коагулограммы у беременных с ХВГВ независимо от наличия дельта-агента. Результаты исследования показали, что у беременных с ХВГВ показатели гемостазной системы достоверно изменялись по сравнению с показателями здоровых беременных. По мере нарастания нарушения синтетической функции печени наблюдалось постепенное усиление гипокоагуляции. Время активированной частичной тромбопластиновой реакции (АЧТВ) у здоровых беременных составляло $26,4 \pm 0,77$ секунды, в группе ХВГВ увеличивалось до $29,5 \pm 0,63$ секунды ($P < 0,05$), а в группе с дельта-агентом достигало $30,7 \pm 0,81$ секунды ($P < 0,001$). Это указывает на снижение активности факторов внутреннего пути коагуляции и нарушение синтетических процессов в печени. Однако разница по АЧТВ между группами ХВГВ и ХВГВ+D статистически значимой не была ($P > 0,05$). Время свертывания по Протромбину (ПВ) в здоровой группе составляло $11,8 \pm 0,61$ секунды. В группе ХВГВ оно увеличилось до $12,4 \pm 0,43$ секунды, однако достоверной разницы не наблюдалось ($P > 0,05$). В группе с дельта-агентом ПВ составило $14,6 \pm 0,31$ секунды и достоверно увеличилось по сравнению с показателями здоровых беременных ($P < 0,05$), что указывает на снижение синтеза факторов внешнего пути коагуляции. Протромбиновый индекс у здоровых беременных был $85,4 \pm 1,13\%$, в группе ХВГВ – $80,2 \pm 0,98\%$ ($P < 0,05$), а в группе с дельта-агентом – $76,78 \pm 1,1\%$ ($P < 0,001$), что свидетельствует о выраженном снижении коагуляционной функции. Международное нормализованное отношение (МНО) у здоровых составляло $0,89 \pm 0,022$; в группе ХВГВ достоверных изменений не выявлено, а в группе с дельта-агентом МНО повысилось до $1,15 \pm 0,077$, увеличивая риск гипокоагуляции и кровотечения ($P < 0,001$). Фибриноген у здоровых беременных составлял $4,7 \pm 0,26$ г/л, что отражает физиологическую гиперкоагуляцию. В группе ХВГВ он достоверно снизился до $2,98 \pm 0,12$ г/л, а в группе с дельта-агентом – до $2,26 \pm 0,13$ г/л ($P < 0,001$). Снижение фибриногена при беременности указывает на серьёзное нарушение синтетической функции печени. Таким образом, при ХВГВ формируется тенденция к лёгкой гипокоагуляции, а наличие дельта-агента усиливает эти изменения. Особенно чувствительными маркерами нарушения синтетической функции печени являются

снижение ПТИ, повышение МНО и снижение фибриногена. Это состояние может повышать риск акушерских осложнений – преждевременных родов, перинатальных проблем и послеродового кровотечения.

На следующем этапе исследования было выявлено 9 различных комбинаций генотипов по локусам VEGF A -1154 G/A и -2578 C/A, и проведён сравнительный анализ этих комбинаций с показателями коагулограммы. В комбинациях CC+GG и CA+AA наблюдалось удлинение АЧТВ и ПВ, снижение ПТИ, сдвиг гемостаза в сторону гипокоагуляции. В комбинациях CC+GA, CA+GG, CA+GA и AA+GA показатели коагуляции оставались в пределах нормы, что свидетельствует о наличии компенсаторного механизма. В комбинациях CC+AA, AA+GG и особенно AA+AA отмечалось укорочение АЧТВ и ПВ, а МНО находилось на нижней границе нормы, что указывает на тенденцию к гиперкоагуляции. Снижение фибриногена в комбинации AA+AA отражает сложный гемостатический дисбаланс, при котором одновременно возрастает риск как тромбозов, так и кровотечений.

Для комплексной оценки состояния гемостаза был разработан индекс коагуляции (CI): $CI = (\text{Фибриноген} + \text{МНО}) / \text{АЧТВ}$.

Этот индекс интегрально оценивает общий коагуляционный потенциал крови. Высокое значение CI указывает на гиперкоагуляцию, низкое – на преобладание гипокоагуляции. Для оценки активности воспаления рассчитывалось соотношение цитокинов: $CIR = IL-6 / IL-10$, где IL-6 является провоспалительным, а IL-10 – анти-воспалительным цитокином. Следовательно, повышение CIR отражает усиление воспалительной активности. На основе этих двух показателей был сформирован индекс акушерского риска (ORI): $ORI = CIR + 0,5 \times CI$.

$ORI < 2$ – риск осложнений минимален. Обычного амбулаторного наблюдения инфекционистом и акушером-гинекологом достаточно. Лабораторный мониторинг проводится 1 раз в триместр (АЛТ/АСТ, коагулограмма, IL-6/IL-10).

$ORI = 2-4$ – повышается вероятность субклинического воспаления и плацентарной недостаточности. В таких случаях у беременной с хроническим вирусным гепатитом оцениваются АЛТ, АСТ, вирусная нагрузка (HBV/HDV ДНК, РНК), коагулограмма (INR, фибриноген, D-димер), а также проводится доплерометрия кровотока плаценты. При выявлении нарушений кровотока назначается L-аргинин на 3 месяца.

$ORI = 4-6$ – высокий риск плацентарной дисфункции и гипоксии плода. Назначается L-аргинин, лабораторный и доплеровский мониторинг проводится каждые 2 недели.

$ORI > 6$ – вероятность акушерских осложнений крайне высока. Беременная госпитализируется, проводится мониторинг в условиях стационара, назначается комплексная терапия, ежедневное клиническое наблюдение и индивидуальное планирование сроков

родов.

Таким образом, интегральный индекс, разработанный на основе генотипов VEGF A, показателей гемостаза и соотношения цитокинов, позволяет раннее прогнозирование акушерских осложнений у беременных и выбор индивидуальной тактики ведения.

В восьмой главе диссертации под названием «Совершенствование патогенетических методов лечения у женщин с ХВГВ и ХВГВ+D в соответствии с полиморфизмом гена фактора роста эндотелия сосудов» приведены результаты исследования эффективности включения L-Аргинина в лечебный комплекс для женщин, больных ХВГВ, с гомозиготным генотипом AA в комбинации полиморфизмов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF A), с учетом протекания беременности с осложнениями. Представлены результаты исследования эффективности включения аргинина в комплексное лечение женщин с хроническим вирусным гепатитом В, у которых при комбинации полиморфизмов гена VEGF A был выявлен гомозиготный генотип AA, учитывая более осложнённое течение беременности у данной категории пациенток. С учетом того, что оксид азота имеет важное значение во всех триместрах беременности, у женщин с гомозиготным генотипом AA в локусах VEGF A -1154 G/A и -2578 C/A было проведено специальное исследование терапии. Это исследование проводилось в двух группах: I группа – 62 женщины, планирующие беременность или находящиеся на ранних сроках (до 7-й недели), которым применялся лечебный комплекс с добавлением L-Аргинина. На начальном этапе аргинин вводили внутривенно 100 мл капельное в течение 10 дней, затем назначали 10 мл суспензии внутрь по 2 раза в день на протяжении 60 дней. II группа – 41 женщина с тем же генотипом, которым назначался стандартный лечебный комплекс без добавления аргинина. По этиологическому составу группы были сопоставимы: в I группе 33,9% СВГВ+D и 66,1% СВГВ, в II группе 61,0% СВГВ+D и 38,9% СВГВ ($P>0,05$). До лечения у женщин I группы наблюдались такие симптомы, как быстрая утомляемость (95,2%), тошнота (83,9%), снижение аппетита (100%), рвота и вздутие живота. После лечения эти симптомы значительно уменьшились: быстрая утомляемость $OR=25,5$ ($P<0,001$), тошнота $OR=8,2$ ($P<0,001$), снижение аппетита сократилось в 2 раза. В II группе при стандартной терапии динамика симптомов была статистически незначимой ($P>0,05$). Лабораторные показатели также показали значительные улучшения в I группе: АЛТ снизился с $121,2\pm 2,3$ Ед/л до $57,5\pm 1,7$ Ед/л, общий билирубин – с $72,3\pm 1,67$ ммоль/л до $38,2\pm 0,81$ ммоль/л, IL-6 – с $37,2\pm 0,54$ пг/м до $15,7\pm 0,22$ пг/м (все показатели $P<0,05$ – $P<0,001$). В II группе лабораторные показатели практически не изменились ($P>0,05$). При этом значения вирусной нагрузки (HDV RNA и HBV DNA) в обеих группах оставались без изменений на протяжении лечения ($P>0,05$).

Результаты доплеровского УТТ показали, что у женщин I группы у 66,1% выявлены нарушения утероплацентарного кровообращения Ia

степени, у 16,1% – фетоплацентарные нарушения Ів степени. После лечения патология не выявлялась у 75,8% женщин, а нарушения Іа степени снизились до 24,2% (RR=2,7; P<0,05). Во ІІ группе после лечения нарушения Іа и Ів степени даже несколько увеличились (P>0,05). Результаты родов показали, что женщины І группы родили в среднем на 38,1±0,77 неделе, осложненное течение беременности наблюдалось у 19,4% случаев. Во ІІ группе средний срок родов составил 36,1±0,56 недели, а осложненная беременность – 34,1%. Анализ состояния новорожденных показал, что средний вес при рождении в І группе составил 3,43±0,28 кг, а во ІІ группе – 2,78±0,13 кг (P<0,05). Вероятность рождения с массой менее 2500 г во ІІ группе была значительно выше (OR=5,923; P<0,05). В раннем неонатальном периоде хроническая гипоксия плода наблюдалась у 71,0% во ІІ группе и у 33,3% в І группе (OR=4,857; P<0,05). Кроме того, в ІІ группе зафиксирован один случай врожденного порока – дисплазия тазобедренного сустава.

Комплекс терапии с добавлением L-Аргинина (І группа) у женщин с ХВГВ/ХВГВ+D на ранних сроках беременности эффективно снижал клинические симптомы, улучшал лабораторные показатели и значительно улучшал утераплацентарное кровообращение. Эта терапия оказывала положительное влияние на срок родов и оптимизировала неонатальные исходы. В целом, при традиционной терапии без аргинина (ІІ группа) подобных положительных эффектов не наблюдалось, а риск преждевременных родов и неонатальных осложнений был высоким.

Социальные критерии эффективности: включение препарата L-Аргинин в комплексное лечение женщин с гомозиготным генотипом AA при комбинации полиморфизмов VEGF A rs699947 локуса -2578 C/A и rs1570360 локуса -1154 G/A способствует снижению вероятности внутриутробной гипоксии, увеличению числа случаев своевременных естественных родов, а также рождению детей с массой тела более 2500 г.

Экономическая эффективность (ЭЭ) = (ТС - (СА - С)) - А

ТС = стоимость расходов на традиционное лечение;

СА = стоимость лечения с использованием Аргинина и связанных с ним расходов;

С = расходы, сохранённые за счёт снижения вероятности развития осложнений благодаря добавлению препарата L-Аргинин к традиционному лечению;

А = дополнительные расходы на возможные побочные эффекты применения L-Аргинина и на медицинские процедуры.

$$\begin{aligned} \text{ЭЭ} &= (\text{ТС} - (\text{СА} - \text{С})) - \text{А} = (4\,000\,000 - (1\,804\,000 - 10\,000\,000)) - \\ &300\,000 = (4\,000\,000 - (-8\,196\,000)) - 300\,000 = (4\,000\,000 + 8\,196\,000) \\ &- 300\,000 = 11\,896\,000 \text{ сумов.} \end{aligned}$$

В целом, включение препарата L-Аргинин в комплексное лечение женщин с ХВГВ приводит к снижению вероятности внутриутробной

гипоксии, увеличению числа своевременных естественных родов, рождению детей с массой тела более 2500 г, а также к экономии 11896000 сумов.

ВЫВОДЫ

По результатам научной работы на тему «Особенности течения хронического вирусного гепатита В и D у беременных», были сделаны следующие выводы:

1. У беременных женщин с ХВГВ заболевание протекает тяжело при наличии дельта-агента: отмечаются нарушения сна, утомляемость, желтушность, геморрагические проявления, анемия и тромбоцитопения, при этом лабораторные изменения встречаются достоверно чаще ($P < 0,001$). Независимо от наличия дельта-агента, показатели АЛТ, билирубина и вирусной нагрузки демонстрируют прямую высокую корреляционную связь с триместрами беременности.

2. Исходы беременности у женщин с ХВГВ зависят от наличия дельта-агента. При ХВГВ+D нарушение кровообращения в плаценте ($r=0,94$), выкидыши до 22-й недели ($r=0,89$), преждевременные роды ($r=0,84$) и значение HDV РНК имеют прямую высокую корреляционную зависимость, что подтверждает влияние дельта-агента на риск осложненного течения беременности.

3. Независимо от дельта-агента, у беременных с ХВГВ отмечается значительное повышение уровня IL-6 в зависимости от триместра беременности ($P < 0,001$) и снижение уровня IL-10 ($P < 0,001$). Между IL-6 и АЛТ выявлена высокая прямая корреляционная связь ($r=0,889$), между IL-10 и АЛТ высокая обратная корреляция ($r=-0,776$). В группе ХВГВ при снижении IL-10 и $IL-6 \geq 3$, $АЛТ \geq 3$ риск осложненной беременности наблюдался в 18,3% случаев, а в группе ХВГВ+D при стабильном IL-10 и $IL-6 \geq 5$, $АЛТ \geq 7$ – в 44,1% случаев.

4. У беременных с ХВГВ и ХВГВ+D результаты беременности определяются локусами гена VEGF-A -2578 С/А и -1154 G/А. Генотипы СА и GA, а также их комбинации, играют защитную роль, способствуя благоприятному исходу беременности, в то время как гомозиготные AA варианты обоих локусов и их сочетания повышают риск осложненной беременности.

5. Комбинации полиморфизмов VEGF-A -1154 G/А и -2578 С/А существенно влияют на состояние системы гемостаза: комбинации с преобладанием аллели AA (СС+AA, AA+GG, AA+AA) предрасполагают к гиперкоагуляции и нестабильности гемостаза, в то время как комбинация СС+GG проявляет тенденцию к легкой гипокоагуляции. В остальных комбинациях гемостаз сохраняется в основном в компенсированном состоянии. Эти данные указывают на потенциал полиморфизмов VEGF-A как генетического биомаркера для оценки риска тромбозов и кровотечений во время беременности.

6. При наличии гомозиготных AA генотипов VEGF-A -1154 G/А и -

2578 С/А применение L-аргинина на ранних сроках беременности достоверно снижает частоту клинических проявлений болезни ($P < 0,001$), уменьшает уровни IL-6, АЛТ и общего билирубина ($P < 0,001$) и значительно снижает вероятность осложненного исхода беременности.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 ON AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY,
THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND
PARASITIC DISEASES**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

TASHPULATOVA SHAKHNOZA ABDULLAKHATOVNA

**CLINICAL FEATURES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND D IN
PREGNANT WOMEN**

14.00.10 – Infectious diseases

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

TASHKENT – 2026

The topic of the Doctor of Medical Sciences (DSc) dissertation has been registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under registration number B2023.1.DSc/Tib800.

The doctoral dissertation was carried out at the Tashkent State Medical University.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian) and the summary (in English) is posted on the website of Scientific council (www.tashmeduni.uz) and on the information and educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

Scientific supervisor: **Akhmedova Muborakhon Jalilovna**
Doctor of Medical Sciences,
Professor

Official opponents: **Bayzhanov Allabergan Kadirovich**
Doctor of Medical Sciences,
Professor

Ibadova Gulnara Alievna
Doctor of Medical Sciences,
Professor

Utepbergenova Gulmira Alkenovna
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor (Republic of
Kazakhstan)

Leading organization: **Samarkand State Medical
University**

Defense will take place «____» _____ 2026 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 at the Tashkent State Medical University, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Address: 100151, Tashkent, Uchtepa district, Zakovat str. 2A. Tel: (+99871)243-36-05.

The content of the dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered under _____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy street, 2. Tel.: (+99871) 150-78-14.

The abstract of dissertation was sent in «____» _____ 2026 y.
(Minutes of the register No. _____ dated «____» _____ 2026).

L.N. Tuychiev
Chairman of the Scientific council for the
award of scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

N.U. Tadjieva
Scientific Secretary of the Scientific Council,
for the award of scientific degrees, Doctor
of Medical Sciences, Professor

B.M. Tadjiev
Chairman of the academic seminar under
the scientific council awarding scientific
degrees,
Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (Abstract of the Doctoral Dissertation (DSc))

The aim of the research: It consists in identifying the clinical features of the course of CVHB and CVHB+D in pregnant women.

The study objects included: As material, the clinical symptoms and laboratory test results of pregnant women treated for CVHB and CVHB+D at City Infectious Diseases Hospital No. 1 were used.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, it was substantiated that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection, activation of the chronic hepatic process occurs in 88.7% of cases during the second and third trimesters of pregnancy and is associated with the IL-6 and IL-10 cytokine profile corresponding to physiological pregnancy trimesters;

for the first time, it was substantiated that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection associated with the delta agent, an increase in the activity of the chronic hepatic process begins from the first trimester of pregnancy and is associated with an IL-6/IL-10 ratio exceeding 0.6;

for the first time, it was proven that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection, regardless of the presence of the delta agent, the CA and GA genotypes at the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene act as protective factors, contributing to the maintenance of low levels of biomarkers of chronic hepatic inflammation (viral load and alanine aminotransferase) and to an uncomplicated course of pregnancy;

for the first time, it was proven that severe course of chronic viral hepatitis in pregnant women and complicated pregnancy outcomes are associated with homozygous AA genotypes at the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene, as well as with their combinations;

for the first time, it was substantiated that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection, regardless of the presence of the delta agent, homozygous AA genotypes at the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene and their combinations lead to hypercoagulation of the hemostatic system due to endothelial activation.

Implementation of the research results. Based on the conclusions on the implementation of research results into practice, according to the minutes of Meeting No. 19 dated June 10, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan:

first scientific novelty. For the first time, it was substantiated that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection (CHB), activation of the chronic hepatic process occurs in 88.7% of cases during the second and third trimesters of pregnancy and is associated with the IL-6 and IL-10 cytokine profile corresponding to the trimesters of physiological pregnancy.

This finding was incorporated into the content of the methodological guideline entitled “Algorithm for Predicting Adverse Pregnancy Outcomes in Chronic Hepatitis B and D”, approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy on June 21, 2024 (No. 06-24/353-t). These recommendations were implemented into clinical practice by Order No. 150 dated October 24, 2024, of the Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, and by Order No. 28-I dated January 6, 2025, of the Regional Infectious Diseases Hospital of Khorezm Region (Conclusion No. 19 dated June 10, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: Due to the trimester-dependent worsening of clinical and laboratory parameters in pregnant women with CHB, early risk assessment at each trimester and timely treatment made it possible to prevent severe complications and to preserve maternal and neonatal health. *Economic effectiveness*: Early risk assessment and early clinical monitoring of pregnant women with CHB resulted in a four-fold reduction in costs associated with the treatment of complicated cases, corresponding to savings of 11250000 Uzbek soums per patient;

Second scientific novelty. For the first time, it was substantiated that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection associated with the delta agent, an increase in the activity of the chronic hepatic process begins from the first trimester of pregnancy and is associated with an IL-6/IL-10 ratio exceeding 0.6. This finding was incorporated into the content of the methodological guideline entitled “Algorithm for Predicting Adverse Pregnancy Outcomes in Chronic Hepatitis B and D”, approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy on June 21, 2024 (No. 06-24/353-t). These recommendations were implemented into clinical practice by Order No. 150 dated October 24, 2024, of the Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, and by Order No. 28-I dated January 6, 2025, of the Regional Infectious Diseases Hospital of Khorezm Region (Conclusion No. 19 dated June 10, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: Regardless of the presence of the delta agent, determination of cytokine levels in women with chronic hepatitis B virus infection at early stages of subsequent pregnancy and, when the IL-6/IL-10 ratio exceeds 0.6, inclusion of an amino acid-based preparation (L-arginine) in the treatment regimen under the supervision of a gynecologist and an infectious disease specialist made it possible to eliminate the risk of severe complications in one out of every two women. *Economic effectiveness*: Regardless of the presence of the delta agent, pathogenetic therapy based on cytokine levels in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection led to a 45% reduction in costs associated with the management of complicated pregnancies;

Third scientific novelty. For the first time, it was proven that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection, regardless of the

presence of the delta agent, the CA and GA genotypes at the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene act as protective factors, contributing to the maintenance of low levels of biomarkers of chronic hepatic inflammation (viral load and alanine aminotransferase) and to an uncomplicated course of pregnancy. This finding was incorporated into the content of the methodological guideline entitled "Method for Predicting Complicated Pregnancy in Chronic Hepatitis D and B", approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy on February 2, 2025 (No. 02-25/497-t). These recommendations were implemented into clinical practice by Order No. 132-I dated March 17, 2025, of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital, and by Order No. 32 dated March 3, 2025, of the Regional Infectious Diseases Hospital of Khorezm Region (Conclusion No. 19 dated June 10, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: Identification of women at high risk carrying the homozygous AA genotype in the combined polymorphisms of the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene, followed by the recommendation of pathogenetic therapeutic measures, led to a reduced likelihood of intrauterine hypoxia, an increased rate of full-term natural deliveries, and a higher proportion of newborns with a birth weight exceeding 2,500 g. *Economic effectiveness*: Identification of women at high risk with the homozygous AA genotype in the combined polymorphisms of the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene and the recommendation of pathogenetic therapeutic measures resulted in cost savings of 11,896,000 Uzbek soums;

Fourth scientific novelty: For the first time, it was proven that the severe course of chronic viral hepatitis in pregnant women and complicated pregnancy outcomes are associated with homozygous AA genotypes at the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene, as well as with their combinations. This finding was incorporated into the content of the methodological guideline entitled "Method for Predicting Complicated Pregnancy in Chronic Hepatitis D and B", approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy on February 2, 2025 (No. 02-25/497-t). These recommendations were implemented into clinical practice by Order No. 132-I dated March 17, 2025, of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital, and by Order No. 32 dated March 3, 2025, of the Regional Infectious Diseases Hospital of Khorezm Region (Conclusion No. 19 dated June 10, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: In women carrying the homozygous AA genotype in the combined polymorphisms of the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene, inclusion of arginine in the treatment regimen led to a reduced likelihood of intrauterine hypoxia, an increased rate of full-term natural deliveries, and a higher proportion of newborns with a birth weight exceeding 2,500 g. *Economic effectiveness*: Inclusion of

arginine in the treatment regimen for women with chronic hepatitis B virus infection resulted in a reduction of costs associated with the management of complicated pregnancies by 11896000 Uzbek soums per patient;

Fifth scientific novelty: For the first time, it was substantiated that in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection, regardless of the presence of the delta agent, homozygous AA genotypes at the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene, as well as their combinations, lead to hypercoagulation of the hemostatic system due to endothelial activation. This finding was incorporated into the content of the methodological guideline entitled "Method for Predicting Complicated Pregnancy in Chronic Hepatitis D and B", approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy on February 2, 2025 (No. 02-25/497-t). These recommendations were implemented into clinical practice by Order No. 132-I dated March 17, 2025, of the Syrdarya Regional Infectious Diseases Hospital, and by Order No. 32 dated March 3, 2025, of the Regional Infectious Diseases Hospital of Khorezm Region (Conclusion No. 19 dated June 10, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health).

Social effectiveness: In women carrying the homozygous AA genotype in the combined polymorphisms of the -2578 C/A (rs699947) and -1154 G/A (rs1570360) loci of the VEGF-A gene, inclusion of arginine in the treatment regimen reduced the likelihood of intrauterine hypoxia, increased the rate of full-term natural deliveries, and increased the proportion of newborns with a birth weight exceeding 2,500 g. *Economic effectiveness:* Inclusion of arginine in the treatment regimen for women with chronic hepatitis B virus infection resulted in cost savings of 11896000 Uzbek soums per patient related to the management of complicated pregnancies.

Approbation of the research results. The results of this study were discussed at 3 national and 6 international scientific-practical conferences.

Publication of the research results. A total of 21 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 11 articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of dissertations, of which 8 were published in national and 3 in international journals.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, and a list of references. The total volume of the dissertation is 182 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (часть I; part I)

1. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А. Репродуктив ёшдаги аёлларда сурункали вирусли гепатит В кечиши (адабиётлар шарҳи) //Тиббиётда янги кун.-Бухоро, 2019. -№1. -Б. 17-19. (14.00.00; №22)

2. Ташпулатова Ш.А., Максудова З.С., Саидахмедов Қ.Б., Касимова М.С. Ҳомиладорларда D инфекциясининг оғир кечишини ҳомиладорлик триместрига боғлиқ ўрганиш //Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборатномаси. -Тошкент, 2021. -№1. –Б. 140-142. (14.00.00; №13)

3. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Курбанова Г.Ш., Касимова М.С., Максудова З.С., Саидахмедов Қ.Б., Рахимова М.Р. Вирусли гепатит D инфекцияси билан касалланган ҳомиладорларда сурункали инфекцион жараённи юқори фаолликда кечишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш //Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборатномаси. - Тошкент, 2021. -№5. –Б. 26-30. (14.00.00; №13)

4. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Ихтиярова Г.А., Каримова М.Т. Хронические вирусные гепатиты В и D у беременных: распространенность, течение и исходы (обзор литературы) //Журнал инфектологии. – С.Петербург.-2021.-том 13. - №2.- С.29-37. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-1S-2-29-37 (14.00.00; №162)

5. Ташпулатова Ш.А. Факторы ассоциированные со снижением качества жизни у беременных с хроническим вирусным гепатитом D //Проблемы биологии и медицины.-Самарканд.-2023.-№3.1 (145).- С.379-382 (14.00.00; №19)

6. Ташпулатова Ш.А., Нуриллаев Р.Р., Атаходжиева Б.М., Назиров Ш.А., Каримова М.Т. Сурункали вирусли гепатит D билан касалланган ҳомиладорларда ҳаёт сифатини ўрганиш //Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборатномаси. -Тошкент, 2023. -№3/1. –Б. 160-162 (14.00.00; №13)

7. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А. Клинико-иммунологические аспекты течения хронического вирусного гепатита В с дельта-инфекцией у беременных // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2023. №3 (46). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-aspekty-techeniya-hronicheskogo-virusnogo-gepatita-v-s-delta-infektsiey-u-beremennyh>

8. Ташпулатова Ш.А. Сурункали вирусли В ва D билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик оқибати: қиёсий таҳлил ва натижалар //Тиббиётда янги кун.-Бухоро, 2024. -№9 (71). -Б. 60-63. (14.00.00; №22)

9. Tashpulatova Sh.A. Obstetric and gynecological history of pregnant women with chronic viral hepatitis B with and without D agent //Central

Asian Journal of Medicine.-Tashkent.-2025.-№4.-P.199-203

10. Akhmedova M.D., Tashpulatova Sh.A., Anvarov Zh.A., Atakhodjieva Kh.A., Maksudova Z.S. Role of VEGF A gene polymorphism in pregnant women with chronic viral hepatitis B with and without D agent //Central Asian Journal of Medicine.-Tashkent.-2025.-№6.-P.113-118

11. Tashpulatova Sh.A, Sultonova G Y. VEGF A Gene Polymorphism and Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with Chronic Viral Hepatitis B with and without Delta Agent //American Journal of Medicine and Medical Sciences. –USA - 2025, 15(9). – P. 3023-3026 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251509.38 (14.00.00; №2)

II бўлим (часть II; part II)

12. Саидахмедов Қ.Б., Ташпулатова Ш.А., Султонова Г.Ю., Максудова З.С. Особенности хронического HBV-инфекции у беременных //Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения.- Самарканд. - 2020.-С.292

13. Ахмедова М.Д., Исмаилова А.А., Ташпулатова Ш.А., Нурллаев Р.Р. Иммунологические аспекты хронического вирусного гепатита D у беременных. //Тезисы XI съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь.-Минск.-28 октябрь 2022. – С.23-25

14. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Атаходжиева А.М. Клинико-иммунологические аспекты течения хронического вирусного гепатита В с дельта инфекцией у беременных //Журнал инфектологии. –Санкт-Петербург, 2023. -Том 15(3). –С. 18-19

15. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Атаходжиева Б.М. Иммунологические аспекты ХВГВ с дельта инфекцией у беременных //Abstract book of international scientific conference “Actual problems of medical prevention” dedicated to the 100th Anniversary of National Leader Heydar Aliyev.-Baku.-2023.- P.76-77

16. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Мирзажоновна Д.Б., Атаходжиева Б.М. Предикторы осложненного течения беременности у больных с хроническим вирусным гепатитом D //Журнал инфектологии. –Санкт-Петербург, 2024. -Том 16(2). –С. 15.

17. Ташпулатова Ш.А. Особенности акушерского анамнеза женщин с хроническим вирусным гепатитом В: клинические наблюдения и анализ рисков // Журнал Человек и его здоровье. – С.Петербург.- 2025.- спец выпуск.-С.156-161

18. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Атаходжиева Х.А., Тухтапулатова М.Ш. Генетические предикторы осложненного течения беременности у женщин с хроническим вирусным гепатитом В: роль полиморфизмов VEGF A //Журнал инфектологии. –Санкт-Петербург, 2025. -Том 17(3). –С.21.

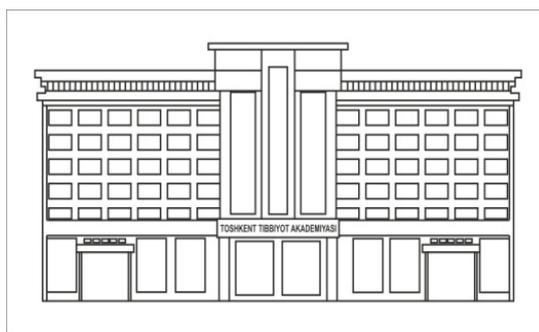
19. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Атаходжиева Х.А., Максудова З.С. Акушерский анамнез женщин с хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом //Материалы научно-

практической конференции с международным участием
Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд.-С.Петербург.
-2025.-С.239-240

20. Tashpulatova Sh.A., Axmedova M.D., Abuova G.N., Maqsudova Z.S.
Surunkali B va D gepatitda homiladorlikni salbiy oqibatlar bilan tugallanishini
bashoratlash algoritmi // Uslubiy tavsiyanona. – Toshkent, 2024. –17 b.

21. Tashpulatova Sh.A., Axmedova M.D., Mirzajonova D.B., Ataxodjiyeva
X.A Surunkali B va D gepatitda asoratli homiladorlikni bashoratlash usuli
//Uslubiy tavsiyanona. – Toshkent, 2025. –18 b.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт ахборотномаси» журналі
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



M U H A R R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: _____ 2026 года

Объем – 3,45 уч. изд. л. Тираж – Формат 60x84. 1/16.

Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № -2026. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa
ууи»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru