

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

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

РАХМАНОВА АЗИЗА МАХМАРАЖАБОВНА

**СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ В ВА D ДА НВУ МАРКЕРЛАРИНИНГ
КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар
03.00.04 - Микробиология ва вирусология**

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Рахманова Азиза Махмаражабовна

Сурункали гепатит В ва D да HBV

маркерларининг клиник ва прогностик аҳамияти 3

Рахманова Азиза Махмаражабовна

Клиническое и прогностическое значение маркеров

HBV при хроническом гепатите В и D..... 23

Rahmanova Aziza Maxmarajabovna

Clinical and prognostic significance of HBV markers

in chronic hepatitis B and D..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 48

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

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

РАХМАНОВА АЗИЗА МАХМАРАЖАБОВНА

**СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ В ВА D ДА HBV МАРКЕРЛАРИНИНГ
КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар
03.00.04 - Микробиология ва вирусология**

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.1.PhD/Tib3548 рақами билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбарлар:

Мусабаев Эркин Исакович

тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Касимова Раъно Ибрагимовна

тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Долимов Тохир Кенжабекович

тиббиёт фанлари доктори

Михайлов Михаил Иванович

(Россия Федерацияси)

тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Етақчи ташкилот:

Самарканд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100151, Тошкент ш. Учтепа тумани, Заковат кўчаси, 2 А-уй. Тел: (+99871) 243-36-05.

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган.). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел.: (+998 78) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

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

Л.Н. Туйчиев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.У. Таджиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Б.М. Таджиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда HBV инфекциясининг кенг тарқалганлиги уни эрта аниқлаш, репликация фаоллигини баҳолаш ва иммун жавоб кўрсаткичларини чуқур ўрганиш заруратини белгилаб беради. ЖССТ нинг маълумотларига кўра, «... 292 миллион одамларга сурункали В вирусли гепатит (HBV) инфекциясини юқтирган ва уларнинг 15% - 40% да касаллик ривожланиши ва жараён ўлим билан тугаши мумкин»¹ эканлиги таъкидланган. HBV нинг ҳаёт циклини тушунишдаги бир қанча ютуқлар одам организмидаги HBV ҳолатини ақс эттирувчи қон зардобдаги HBV биомаркерларини аниқлашга олиб келди. Шунингдек, учта потенциал биринчи қатор нуклеотид аналоглари мавжудлиги билан зардобдаги HBV ДНК миқдори терапияни бошлашдан сўнг тезда сезилмас бўлиб қолади ва кўп ҳолларда уни касалликнинг кейинги кечишини башорат қилиш воситаси сифатида қўллаб бўлмай қолади. Бундан ташқари, НА вирус ҳаёт циклининг фақат бир босқичига таъсир қилади, транскрипция ва бошқа жараёнлар эса давом этиши мумкин. Шу боис, айниқса HBV ДНК сезилмайдиган ҳолатларда, вирус фаоллигини баҳолаш учун муқобил биомаркерлар зарур.

Жаҳонда қатор илмий марказларда HBV инфекциясида жигар тўқимасининг яллиғланиши ва зарарланишини ташхислаш ҳамда даволашга қаратилган бир қатор тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, В вирусли гепатитнинг эпидемиологик хусусиятлари ва клиник кўринишларини аниқлаш, инфекциянинг асосий этиологик омил бўлган HBV вируси, шунингдек, дельта вируси каби ҳамроҳ инфекцияларни аниқлаш ва уларнинг клиник ҳамда лаборатор хусусиятларини белгилаш, HBVнинг патогенетик жиҳатларини аниқлаш, касалликнинг асосий клиник белгиларнинг этиологик омиллар билан боғлиқлигини асослаш, гепатит В вирусининг молекуляр генетик хусусиятларини аниқлаш, касалликни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш алоҳида аҳамият касб этади.

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 амалга оширилмоқда. Хусусан, 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу устувор вазифалар сурункали гепатит В ва D да HBV маркерларининг клиник

¹ Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug;20(8):524-37.

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

ва прогностик аҳамиятини аниқлашга қаратилган тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқлигини назарда тутди.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ҳамда 2018-йил 7-декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармонлари, 2021 йил 27 сентябрдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2022 йил 16 майдаги ПҚ-243-сон «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида»ги қарорларида келтирилган вазифаларнинг ижросига маълум даражада ҳисса қўшади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот иши Республикамизда фан ва технологияларни ривожлантиришининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда сурункали В вирусли гепатитда HBV RNA бўйича ўтказилган кенг қамровли тадқиқотлар етарли эмас. Биз нуклеоз(т)ид аналоглари билан даволанаётган ва вирусга қарши даво ўтказилмаган сурункали В вирусли гепатит ташхисли беморларда HBV РНКсининг бошқа маркерлар билан боғлиқлигини ўрганишга ҳаракат қилдик. Ҳозирги даволаш усуллари гепатит В вирусининг репликаци вирусга қарши даво (ВҚД)ни HBV RNA манфий бўлгунча узоқроқ давом эттириш керак, бу вирус қайта фаоллашиш хавфини анча камайтиради. Вирус РНКси манфий бўлмасдан туриб давони тўхтатиш - қайта вирус фаоллашишига олиб келади. Шунинг учун РНК манфий бўлганидан кейин ҳам маълум вақт давом эттириш тавсия этилади (Shi L., Bin Z., Juan D. V., Jian S., Haitao G., 2019).

Бутун дунё бўйлаб юз миллионлаб одамларга таъсир қилаётган сурункали HBV инфекциясини батамом йўқ қила олмайди. HBV персистенцияси вируснинг ковалент ёпиқ думалоқ ДНКсига (сссDNA) боғлиқ, бу зарарланган гепатотцитлар ядросидаги эписома ҳисобланади. сссDNA ҳозирги даволашга чидамли ва унинг клиренси HBV ни даволаш учун стандарт ҳисобланади. Шу билан бирга, жигардаги сссDNA ҳолатини бевосита кузатиш қийин. Ушбу тадқиқотда жигар ичи сссDNA динамикасини акс эттирувчи восита ҳисобланган қон зардобдаги HBV RNA генетик таркибининг динамик ўзгаришини кузатиш орқали ушбу муҳим масалага янгича ёндашилган (Хуренг Н., Jianming Н., 2020). Хорижий адабиётларда зардоб HBV ДНК ва РНК биомаркерлари HBeAg (+) ижобий СГВ беморларда даволашдан олдин ва даволаш давомида бошқа вирус маркерларига нисбатан интрагепатик сссDNA билан яхшироқ боғлиқлиги ҳақида маълумотлар келтирилган. Бошқа бир гуруҳ олимлар эса гепатит В вируси қобиғидаги оксилнинг дефосфирланиш жараёнида HBV pgРНКсининг декапсидланиши ҳақида тадқиқотлар олиб борган. Бу эса, РНКнинг миқдори сссДНК резеруварини акс эттириши мумкин

бўлган муқобил биомаркер деган хулосани беради (Qiong. Z., Zhanying. H., Junjun. Ch., Shuo. W., Yue. L., Jinhong. Ch., Jianming. H., Ju-Tao. G., 2018).

Юртимизда HBV репликацияси давомида pgRNKнинг капсидга интеграцияланиши вируснинг геномини тўплаш ва янги вирионларнинг шаклланишини таъминловчи муҳим босқич эканлиги, капсидланиш жараёнида капсид оқсилларининг фосфорланиши ёки дефосфорланиши содир бўлиши ҳамда кимёвий ўзгаришлар вируснинг морфологик хусусиятларини, шунингдек, вирионларнинг йиғилиши ва вируснинг шаклланиш механизмини тушунишда муҳим аҳамият касб этиши ўрганилган (Мусабаев Э.И., Туйчиев Л.Н., Хегай Т.Р., Кан Н.Г., 2022). Ушбу жараёнлар, шу жумладан, юртимиздаги вирусологик тадқиқотларда ҳам диққатга сазовор бўлиб, вируснинг репликация механизмини янада чуқурроқ ўрганишга ёрдам бермоқда. Бироқ, HBV РНКсининг касалликнинг клиник кечишидаги ўрни, даволаш режасидаги аҳамияти ва сссDNA билан корреляцияси Ўзбекистонда тўлиқ ўрганилмаган. Бу масала мамлакатимизда илмий тадқиқотларнинг муҳим соҳасини ташкил этади ва келажакда бунга оид тадқиқотлар давом эттирилиши керак.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий – тадқиқот институтининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти илмий ишлари режасига мувофиқ бажарилган (2022-2025йй).

Тадқиқотнинг мақсади сурункали вирусли гепатит В ва D да HBV маркерларининг клиник ва прогностик аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қон зардоби таркибидаги гепатит В вируси РНКсини аниқлаш, унинг хусусиятларини ўрганиш ва турли вирусологик ҳолатларда (HBV ДНК мусбат ва HBV ДНК манфий бўлган сурункали В вирусли гепатитда) вируснинг транскрипцион фаоллиги маркери сифатида тақсимланишини аниқлаш;

сурункали В вирусли гепатитда турли вирусологик ҳолатларда ҳамда HBV репликацияси сусайтирилган ҳолатда HBsAg ишлаб чиқарилиш манбаларини инобатга олган ҳолда HBV РНКси ва микдорий qHBsAg ўртасидаги нисбатни аниқлаш;

дельта-агент (HDV) билан суперинфекция шароитида HBV маркерлари (HBV ДНК, HBV РНК ва qHBsAg)ни қиёсий баҳолаш ҳамда гепатит В вируси билан дельта-агент ўртасидаги ўзаро вируслараро таъсир механизмларини асослаш;

аввал даволанмаган сурункали В вирусли гепатит билан оғриган беморларда Тенофовир алафенамид (25 мг) билан даволаш жараёнида HBV маркерларининг (HBV ДНК, HBV РНК ва qHBsAg) динамикасини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Вирусология илмий-тадқиқот институтида сурункали В вирусли гепатит ва сурункали В вирусли гепатит дельта билан мурожат қилган 243 нафар беморлар танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сифатида умумий клиник, биокимёвий таҳлиллар учун беморлар веноз қони, серологик ва молекуляр-биологик таҳлиллар учун қон зардобии ҳамда беморларнинг ультратовуш текширувлари натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Белгиланган вазифаларни бажариш ва мақсадга эришиш учун умумий клиник, лаборатор (умумий қон таҳлили), биокимёвий (АЛТ, АСТ, билирубин, умумий оқсил, альбумин, ишқорий фосфатаза), молекуляр-генетик (ПЗР), серологик (ИФТ), инструментал (УТТ, эластография) ва статистик таҳлиллаш усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор HBV ДНК манфий бўлган сурункали гепатит В билан касалланган беморларда вирус репликациясининг давом этиши қон зардобиида транскрипция фазасидаги HBV РНК билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор сурункали гепатит В билан касалланган беморларнинг 41,7% вирусининг ноаниқ фазасига мансуб эканлиги ва беморларнинг мониторинги учун HBV РНК/қНВsAg маркери сифатида хизмат қилиши исботланган;

сурункали гепатит В билан касалланган беморларда вирусга қарши терапиядан сўнг, НВsAg нинг интеграцияланган ДНК дан ҳосил бўлиши сабабли, HBV РНК/қНВsAg маркерлари орасидаги диссоциация сақланиб қолиши асосланган;

илк бор HBV ДНК манфий, HDV РНК мусбат бўлган вирусга қарши даво олган беморларда вирусологик кўрсаткичларнинг ўзгариши кузатилганлиги HDV репликациясининг устуворлиги билан боғлиқлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали В вирусии гепатит билан касалланган беморларда HBV ДНК мавжудлигига кўра HBV РНК ва қНВsAg даражалари асосида клиник-биокимёвий кўрсаткичларнинг фарқлари аниқланган;

HBV ДНК манфий СВГВ наив беморларда HBV РНК мавжудлигига асосланиб вирусологик фаоллик белгилари аниқланиб, уларнинг клиник ва лаборатор кўрсаткичлар билан боғлиқлиги исботланган;

HBV РНК ва қНВsAg кўрсаткичлари орқали HBV инфекциясининг иммунологик босқичларини аниқлаш ҳамда унинг касаллик кечиши ва даволаш тактикасидаги аҳамияти асосланган;

нуклеозид аналоглари давоси фонида HBV ДНК, РНК ва қНВsAg маркерларининг динамикаси таҳлили асосида даволаш самарадорлигини баҳолаш ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланишини прогноз қилиш имкониятлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертация ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-биокимёвий, молекуляр-биологик, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида HBV РНК ва қНВsAg каби янги биомаркерларнинг қўлланилиши, шунингдек, нуклеозид аналоглари (НА) давосининг таъсири динамикасининг молекуляр даражадаги баҳоланиш

натижаларининг ишончлилигини ошириши, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти HBV RNA ва qHBsAg каби янги биомаркерлар орқали сурункали В вирусли гепатит ва сурункали В вирусли гепатит дельта агент билан касалланган беморларда касалликнинг иммунологик босқичларини ҳамда вирус репликацияси фаоллигини аниқлаш имконияти яратилиши, бу эса инфекция патогенезини яхшироқ тушуниш, касалликнинг давомийлиги ва асоратларини эрта прогноз қилиш, шунингдек, нуклеозид аналоглари давоси давомида вирусологик маркерлар динамикасини баҳолаш ва даво самарадорлигини аниқлаш имконияти билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, HBV РНК сифат таҳлили (бир бемор учун харажат 115 минг сўм, иқтисодий тежамкорлик 302,5 млн сўм) ва HBsAgни миқдорий аниқлаш стратегияси (харажат 2,483 млн сўм, соф иқтисодий самара 297,7 млн сўм) беморларни самарали стратификация қилиш, касаллик прогрессиясини олдини олиш ва клиник ҳам иқтисодий самарадорликни ошириш имконини беради, бу эса амалиётда вирусли гепатитни бошқаришда қўлланилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 24 октябрдаги 27-сонли йиғилиш баённомасига асосан илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиғи бўйича хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илк бор HBV ДНК манфий бўлган сурункали гепатит В билан касалланган беморларда вирус репликациясининг давом этиши қон зардобда транскрипция фазасидаги HBV РНК билан боғлиқлиги исботланганлиги бўйича олинган натижалар Вирусология илмий-тадқиқот институти илмий кенгашининг 2025 йил 20 майдаги 1-н-р/6-сон хулосаси билан тасдиқланган «Гепатит В нинг ташхисотида qHBsAg нинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома РИЭМЮПКИАТМнинг Фарғона вилоят филиалининг 2025 йилнинг 28-июндаги 44-сон ва РИЭМЮПКИАТМнинг Бухоро вилояти филиалининг 2025 йил 2-июлдаги 33-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025-йил 24-октябрдаги 27-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ушбу илмий янгилик амалиётга жорий этилганидан сўнг шифокорлар вирус репликацияси яширин даврда ҳам давом этаётган беморларни аниқлай олади, яллиғланиш жараёнларини эрта баҳолайди ва даволашни индивидуал равишда танлайди. Натижада беморлар ўртасида сурункали В вирусли гепатит билан боғлиқ асоратлар (цирроз, гепатоцеллюляр карцинома)нинг олдини олиш, беморларнинг турмуш сифатини ошириш ҳамда касалликни назорат қилиш имконияти кенгайди. *Иқтисодий самарадорлиги:* HBV РНК ни ПЦР усули билан сифатли таҳлил қилиш, беморларни даволашда клиник ва иқтисодий жиҳатдан асосли стратегия ҳисобланади. Бу усулдан фойдаланганда ҳар бир

беморга сарфланадиган харажатлар 115 минг сўмни ташкил қилади, бу HBV ДНКни ПЦР усули билан ҳажмли таҳлил қилишдан 99 минг сўмга арзон (214 минг сўм). Мавжуд протоколларга мувофиқ, агар HBV ДНК ПЦР анализи манфий натижа кўрсатса, вирусга қарши терапияни тугатиш мумкин, аммо бу ҳолда вируснинг репликацияси давом этиш хавфи ва жигар циррози ривожланиш эҳтимоли сақланади. Чунки HBV РНК анализининг мусбат натижаси, ҳатто вирус юкламаси паст ёки аниқланмайдиган ҳолда ҳам касалликнинг ривожланишини олиб келиши мумкин;

иккинчи илмий янгилик илк бор сурункали гепатит В билан касалланган беморларнинг 41,7% вирусининг ноаниқ фазасига мансуб эканлиги ва беморларнинг мониторинги учун HBV РНК/qHBsAg маркери сифатида хизмат қилиши исботланганлиги бўйича олинган натижалар Вирусология илмий-тадқиқот институти илмий кенгашининг 2025 йил 20 майдаги 1-н-р/6-сон хулосаси билан тасдиқланган «Гепатит В нинг таъхисотида qHBsAg нинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома РИЭМЮПКИАТМнинг Фарғона вилоят филиалининг 2025 йилнинг 28- июндаги 44-сон ва РИЭМЮПКИАТМнинг Бухоро вилояти филиалининг 2025 йил 2- июлдаги 33-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025-йил 24-октябрдаги 27-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* янги биомаркерлар амалий қўлланилиши натижасида беморларда вирус репликацияси ва фаоллиги аниқ баҳоланиб, даволаш тактикаси индивидуал равишда танланади ва асоратларнинг олди олинади. Бу ортиқча ёки самарасиз терапияни қўллаш эҳтимолини камайтиб, цирроз ва жигар раки ривожланиш хавфини пасайтиради. Шу билан бирга, сурункали В вирусли гепатит бўйича эпидемиологик назорат кучайиб, жамоат саломатлигида юқумли жигар касалликлари юкламаси камаяди ва беморларнинг ҳаёт сифати ошади. *Иқтисодий самарадорлиги:* HBsAgнинг миқдорий таҳлили ва вирусга қарши терапиясини қўллаш стратегияси ҳар бир беморга 2 483 000 сўмга тушади. Бу ПЗР усули билан қиёслаганда қўшимча 2 269 000 сўм харажатларни ташкил қилади. Шу билан бирга, стратегия 90% клиник самарадорликни таъминлаб, ГЦК ва жигар трансплантациясининг олдини олишга ёрдам беради. Бу, ўз навбатида, ҳар бир бемор учун 300 миллион сўмга яқин сарфларни тежаш имконини беради. Натижада, умумий тўғридан-тўғри иқтисодий тежаш 297,7 миллион сўмни ташкил қилади, бу эса стратегиянинг юқори иқтисодий самарадорлигини тасдиқлайди;

учинчи илмий янгилик сурункали гепатит В билан касалланган беморларда вирусга қарши терапиядан сўнг, HBsAg нинг интеграцияланган ДНК дан хосил бўлиши сабабли, HBV РНК/qHBsAg маркерлари орасидаги диссоциация сақланиб қолиши асосланганлиги бўйича олинган натижалар Вирусология илмий-тадқиқот институти илмий кенгашининг 2025 йил 20 майдаги 1-н-р/6-сон хулосаси билан тасдиқланган «Гепатит В нинг таъхисотида qHBsAg нинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома РИЭМЮПКИАТМнинг Фарғона вилоят филиалининг 2025 йилнинг 28- июндаги 44-сон ва РИЭМЮПКИАТМнинг Бухоро вилояти

филиалининг 2025 йил 2- июлдаги 33-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025-йил 24-октябрдаги 27-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Ушбу илмий янгилик ноаниқ фазага кирувчи беморларда инфекция яширин равишда фаол давом этаётганини эрта аниқлашга, улар учун индивидуал назорат ва даволаш стратегияларини белгилашга замин тайёрлайди. Шунингдек, сурункали В вирусли гепатит билан боғлиқ эпидемиологик ҳолатни яхлит ва тўғри баҳолашга, профилактик ва клиник чора-тадбирларнинг самарадорлигини оширишга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* Комбинацияланган стратегия (HBV РНК + qHBsAg + HBV ДНК миқдорий) ва HBV ДНК манфий, аммо HBV РНК мусбат ва qHBsAg<1000 МЕ/ml ҳолатда ПВТни давом эттириш бир бемор учун 2 812 000 сўм тўғридан-тўғри харажатни талаб қилади; 10 йиллик оғир асоратлар хавфи 15% ва уларнинг қиймати 300 млн сўм ҳисобга олинганда кутилган умумий харажат 7 312 000 сўмни ташкил этади, ПВТ тўхтатилганда эса ушбу кўрсаткич 27 412 000 сўмга етади. Самарадорлик 90% га қарши 40% бўлган шароитда мазкур ёндашув доминант ҳисобланади ва 10 йилда бир бемор учун 20,1 млн сўм соф иқтисодий тежамкорликни таъминлайди (ICER = -40,2 млн сўм);

тўртинчи илмий янгилик: илк бор HBV ДНК манфий, HDV РНК мусбат бўлган вирусга қарши даво олмаган беморларда вирусологик кўрсаткичларнинг ўзгариши кузатилганлиги HDV репликациясининг устуворлиги билан боғлиқлиги аниқланганлиги бўйича олинган натижалар Вирусология илмий-тадқиқот институти илмий кенгашининг 2025 йил 20 майдаги 1-н-р/6-сон ҳулосаси билан тасдиқланган «Гепатит В нинг ташхисотида qHBsAg нинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома РИЭМЮПКИАТМнинг Фарғона вилоят филиалининг 2025 йилнинг 28- июндаги 44-сон ва РИЭМЮПКИАТМнинг Бухоро вилояти филиалининг 2025 йил 2- июлдаги 33-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025-йил 24-октябрдаги 27-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Бу маълумотлар асосида даволаш ва мониторинг стратегияларини тўғри танлаш жамоат саломатлиги учун муҳим аҳамиятга эга бўлиб, HBV билан боғлиқ касалликлар юқламасини камайтиришга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* Комбинацияланган стратегия (ВГВ РНК ПЦР + qHBsAg + ВГВ ДНК миқдорий ПЦР + ПВТни давом эттириш) бир бемор учун тўғридан-тўғри 2 812 000 сўм харажатни талаб қилади, бироқ 10 йиллик оғир асоратлар хавфи 15% ва уларнинг қиймати 300 млн сўм эканлиги ҳисобга олинганда кутилган умумий харажат 7 312 000 сўмни ташкил этади. Фақат ВГВ ДНК миқдорий ПЦР ўтказилиб, ПВТ тўхтатилган стратегияда эса ушбу кўрсаткич 27 214 000 сўмга етади. Шу тариқа, самарадорлик 90% га қарши 40% бўлган шароитда мазкур ёндашув доминант ҳисобланади ва 10 йил мобайнида бир бемор учун 19,9 млн сўм соф иқтисодий тежамкорликни таъминлайди (ICER = -39,8 млн сўм), бу унинг юқори клинко-иқтисодий мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация ишининг натижалари 3 та илмий анжуманларда, жумладан, 1 та республика ва 2 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурлиги асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети аниқланган. Шунингдек, ишнинг Ўзбекистон Республикасида илм-фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, илмий янгилик ва амалий аҳамияти баён этилган, натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ҳамда диссертациянинг тузилишига доир маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали В вирусли гепатитда миқдорий HBsAg ва HBV РНКнинг роли (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи боби сурункали В вирусли гепатит бўйича муаммонинг ҳозирги ҳолатига бағишланган. Унда В вирусли гепатитнинг эпидемиологияси, клиник-лаборатория хусусиятлари, HBVнинг инфекция хусусиятлари, тарқалиш динамикаси ва асосий асоратлари бўйича адабиётлар таҳлили келтирилган. HBVнинг генетик материали, репликация механизмлари ва иммун тизим жавоби ҳақидаги маълумотлар жамланиб, миқдорий HBsAg ва HBV РНК ҳажми касаллик кечиши ҳамда оғирлиги билан боғлиқ эканига доир тадқиқотлар шарҳланган. Шунингдек, мазкур биомаркерларнинг патогенездаги ўрни, антивирус терапияси давомида вирус динамикаси ва асоратларни эрта башорат қилиш имкониятлари ҳақидаги сўнгги манбалар таҳлил қилинган.

«**Сурункали гепатит В ва D да HBV маркерларининг клиник ва прогностик аҳамияти бўйича текширилган беморларнинг тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобда клиник материал ва қўлланилган усуллар баён этилган. Тадқиқот 2022–2024 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти клиникаси гепатология марказида амалга оширилган. Беморлар марказга текширув ва даволаниш учун мурожаат қилганлар орасидан тасодифий танлаб олинган.

Тадқиқот объекти сифатида сурункали В ва D вирусли гепатит ташхисли 243 нафар бемор олинган. Улардан 127 нафари I гуруҳга – сурункали В вирусли гепатит (СВГВ) моноинфекцияли беморларга тўғри келади: IA гуруҳ – HBV ДНК мусбат 59 нафар, IB гуруҳ – HBV ДНК манфий 68 нафар беморлар. II гуруҳни СВГВ+D суперинфекцияли 36 нафар бемор, III гуруҳни HBV+HDV этиологияли жигар циррози билан касалланган 35 нафар бемор, IV гуруҳни эса нуклеозид аналоглари терапияси фонидаги, аввал вирусга қарши даво олмаган 45 нафар СВГВ бемор ташкил этган. Беморларнинг ўртача ёши 39 ёшни ташкил этган; улар орасида 84 нафар (35%) эркак ва 159 нафар (65%) аёл бўлган.

Комплекс текширув таркибига вирусологик, биокимёвий ва гематологик тадқиқотлар киритилган. HBV ДНКнинг миқдорий аниқланиши реал вақтда ПЦР усулида Rotor-Gene Q (Qiagen) амплификаторида 15 ХБ/мл сезувчанлик билан амалга оширилган. HBV РНК RT-ПЦР усулида ROSSAmed тўплами ёрдамида аниқланган. qHBsAg қон зардобида HBsAg-ИФА-БЕСТ (миқдорий) реактивлари орқали иммунфермент таҳлили усулида баҳоланган. Биокимёвий (АЛТ, АСТ, билирубин ва бошқалар) кўрсаткичлар Cobas c501 (Mindray) автоматик анализаторида, гематологик кўрсаткичлар эса Mindray гематологик анализаторида аниқланган. Барча таҳлиллар Вирусология илмий-тадқиқот институти Референс лабораториясида ўтказилган.

Маълумотлар йиғилгандан сўнг анонимлаштирилган ва шифрланган. Беморларнинг дастлабки тавсифи учун тасвирий статистика қўлланилган. Нормал тақсимот Шапиро–Уилк синови билан баҳоланган; нормал тақсимот бўлганда натижалар ўртача қиймат ± стандарт оғиш кўринишида берилиб, гуруҳлар мустақил t-тест орқали таққосланган. Тақсимот нормал бўлмаган ҳолларда Манн–Уитни U-синови қўлланилган ва маълумотлар медиана ва интерквартиль оралиқ (IQR) билан ифодаланган. Категорияли ўзгарувчилар Пирсон χ^2 ёки кузатувлар сони кам бўлган ҳолларда Фишернинг аниқ синови ёрдамида баҳоланган. Барча статистик ҳисоб-китоблар JMP 18.0 (SAS, USA) дастурида амалга оширилган.

«HBV ДНК ва РНК маркерлари асосида сурункали В гепатити моноинфекциясида клиник, биокимёвий ва вирусологик кўрсаткичларни комплекс таҳлили» деб номланган учинчи бобда 127 нафар дельта агентсиз СВГВ беморлари натижалари келтирилган. Уларнинг 86 нафари (67,7%) аёл ва 41 нафари (32,3%) эркак бўлиб, ўртача ёш 37,6 (22–78) ёшни ташкил этган. HBV ДНК мусбат 59 нафар (46,5%) ва HBV ДНК манфий 68 нафар (53,5%) беморлар гуруҳлари клиник-лаборатор кўрсаткичлар бўйича таққосланган.

Гематологик кўрсаткичлар таҳлилида HBV ДНК мусбат гуруҳда лейкоцитлар миқдори $5,80 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$, манфий гуруҳда $6,86 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,003$); лимфоцитлар улуши мусбат гуруҳда $32,2 \pm 0,8\%$, манфий гуруҳда $29,4 \pm 0,8\%$ ($p=0,017$) эканлиги аниқланган. Шу билан бирга, ҳар икки кўрсаткич физиологик меъёр чегарасида бўлиб, клиник жиҳатдан кескин фарқ кузатилмаган. Қолган қон формулалари кўрсаткичлари бўйича гуруҳлар орасида статистик аҳамиятли фарқ қайд этилмаган (1-жадвал).

1-жадвал

HBV ДНК мавжудлигига қараб умумий қон таҳлилининг қийматлари (n=127)

Кўрсаткичлар	HBV DNA мусбат M ± σ	HBV DNA манфий M ± σ	p-қиймати
Гемоглобин (г/л)	109,4±2,02	113,4±1,9	p=0,16
Эритроцитлар (10 ¹² /л)	3,69±0,06	3,81±0,06	p=0,16
Лейкоцитлар (10 ⁹ /л)	5,80±0,26	6,86±0,24	p=0,003
Тромбоцитлар (10 ⁹ /л)	226,2 ± 7,3	231,4 ± 6,8	p = 0,60
С-я нейтрофил (%)	62,2±1,1	63,5±1,1	p=0,13
Моноцитлар (%)	5,6±0,6	6,8±0,6	p=0,78
Лимфоцитлар (%)	32,2±0,8	29,4±0,8	p=0,017
ЭЧТ (мм/соат)	13,7±1,1	15,0±1,0	p=0,35

Биокимёвий таҳлилларда ишқорий фосфатаза, альбумин, мочевино ва умумий оксил даражалари HBV ДНК мусбат ва манфий гуруҳлар орасида сезиларли фарқ қилмаган (барча ҳолларда p>0,05). Бу натижалар, умуман олганда, HBV ДНК мусбат ёки манфий бўлиши клиник-биокимёвий асосий кўрсаткичларга кескин таъсир кўрсатмаслигини, аммо гематологик айрим параметрларда статистик фарқлар мавжудлигини кўрсатади (2-жадвал).

2-жадвал

HBV ДНК ҳолатига боғлиқ биокимёвий кўрсаткичларнинг ўртача қийматлари таҳлили (n=127)

Кўрсаткичлар	ВГВ ДНК ҳолати	M ± σ	p
Ишқорий фосфатаза (U/L)	Мусбат	164,8±11,3	p=0,52
	Манфий	174,1±9,0	
Альбумин (г/л)	Мусбат	32,3±0,3	p=0,46
	Манфий	32,7±0,3	
Мочевина (ммоль/л)	Мусбат	7,5±0,8	p=0,29
	Манфий	6,2±0,8	
Умумий оксил (г/л)	Мусбат	71,6±0,32	p=0,58
	Манфий	71,8±0,29	

Гематологик кўрсаткичлар таҳлилида ВГВ ДНК мусбат ва манфий гуруҳлар ўртасида лейкоцитлар ҳамда лимфоцитлар даражасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланди. Жумладан, лейкоцитлар миқдори ВГВ ДНК мусбат гуруҳда 5,80±0,26×10⁹/л, манфий гуруҳда эса 6,86±0,24×10⁹/л ни

ташқил этган ($p=0,003$). Шунингдек, лимфоцитлар улуши мусбат гуруҳда $32,2\pm 0,8\%$, манфий гуруҳда $29,4\pm 0,8\%$ бўлган ($p=0,017$).

Бироқ таъкидлаш лозимки, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланса-да, ҳар иккала кўрсаткич ҳам физиологик меъёр чегараси доирасида сақланган. Шу боис, аниқланган статистик фарқларни изоҳлаш учун қўшимча тадқиқот ва далилларга асосланиш лозим.

Қолган кўрсаткичлар бўйича клиник аҳамиятга эга бўладиган фарқ аниқланмади. Бу эса, кўп ҳолларда, ВГВ репликацияси биокимёвий кўрсаткичларга кучли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатади. Бу натижалар сурункали вирусли гепатитда лаборатор мониторинг олиб боришда ВГВ ДНК ҳолатини эътиборга олиш зарурлигини таъкидлайди, айниқса, гематологик кўрсаткичлар билан боғлиқ ҳолатларда. Шундай қилиб сурункали В вирусли гепатит билан касалланган беморларда ДНКнинг мусбат ёки манфий бўлишига қарамай клиник-биокимёвий лаборатория кўрсаткичлари орасида статистик фарқ мавжуд эмас. ВГВ ДНК мусбат бўлган беморларда лейкоцит курсаткичи $5,80 \pm 0,26$ ДНК манфий гуруҳда эса $6,86\pm 0,24$ ($p=0,003$). Лимфоцит кўрсаткичлари ДНК мусбат бўлган беморларда баландроқ бўлиб $32,2\pm 0,8$ иммун жавобнинг давом этаётганлигини кўрсатади, ДНК манфий гуруҳида лимфоцит кўрсаткичи $29,4\pm 0,8$ булган ($p=0,017$).

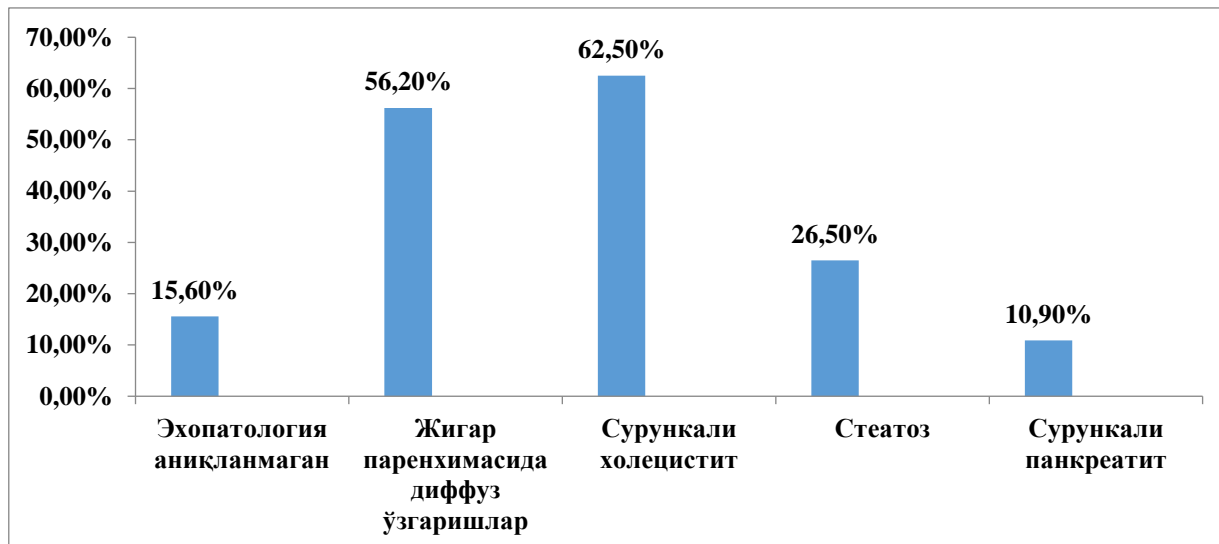
Кейинги босқичда HBV ДНК манфий, аввал вирусга қарши даво олмаган 68 нафар бемор алоҳида таҳлил қилинган. Уларда шикоятлар структураси ўрганилиб, 30 нафар (44,1%) беморда ҳар хил субъектив шикоятлар, 38 нафар (55,9%) беморда эса асосан профилактик текширув вақтида HBsAg аниқланиши сабаб бўлгани қайд этилган. Энг кўп учраган шикоятлар ҳолсизлик (56,7%), тез чарчаш (40,0%), қорин дам бўлиши (53,3%) ва ўнг қовурға ёйи остида оғриқ (36,7%) бўлиб, қолган симптомлар нисбатан кам кузатилган (3-жадвал).

3-жадвал

Сурункали HBV ДНК манфий беморларнинг шикоятлари (n=68)

Т/р	Шикоятлари	n=30 (%)
1	Ҳолсизлик	17 (56,7%)
2	тез чарчаш	12(40%)
3	бош оғриши ва айланиши	7 (23,3%)
4	бўғимдаги оғриқлар	3 (10 %)
5	ўнг қовурға ёйи остида оғриқ	11 (36,7%)
6	тери қичишиши,	1 (3,3%)
7	кўнгил айланиши	6 (20%)
8	оғиздаги тахир маза	1 (3,3%)
9	жиғилдон қайнаши	2 (6,6%)
10	қорин дам бўлишидан	16 (53,3%)

Ушбу беморларда ультратовуш текшируви натижалари ҳам таҳлил қилинган. Сурункали холецистит белгилари 65,5% ҳолларда, жигар паренхимасида диффуз ўзгаришлар 56,2% беморда аниқланган; жигар стеатози эса тахминан чорак қисмида (26–27% атрофида) кузатилган. Бу маълумотлар сурункали В вирусли гепатит фониди ҳамроҳ билиар ва метаболик ўзгаришлар тез-тез учрашини кўрсатади (1-расм).



1-расм. Сурункали HBV ДНК манфий беморларнинг УТГ эҳобелгилари (n=64)

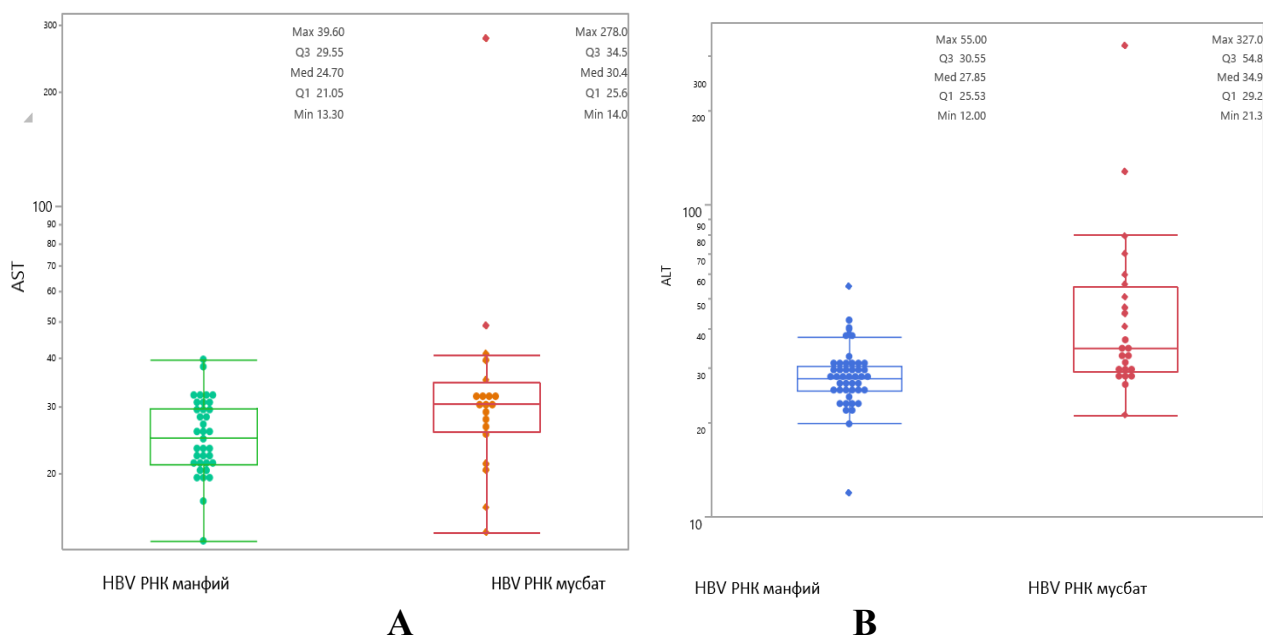
Кейинги босқичда биз беморларни ВГВ РНКси ижобий ва манфийлигига қараб икки гуруҳга бўлдик ҳамда АЛТ ва АСТ кўрсаткичларини ўргандик. Кўрсаткичлар тақсимооти нотўғри сабабли, АЛТ ва АСТ учун ўртача қиймат сифатида медиана ҳамда кватрилларо интервал (IQR) ҳисоблаб чиқилди (4-жадвал).

4-жадвал

HBV РНК мусбат ва манфий беморларда АЛТ ва АСТ даражалари

Кўрсаткич	HBV РНК	Минимум	25%	Медиана	75%	Максимум	p
АЛТ (U/L)	Мусбат	21,3	29,2	34,8	54,7	327	0,001
	Манфий	12,0	25,5	27,8	30,5	55,0	
АСТ (U/L)	Мусбат	14,0	25,5	30,4	34,5	278,0	0,008
	Манфий	13,3	21,05	24,7	29,5	39,6	

HBV ДНК манфий беморлар орасида HBV РНК мусбат ва манфий икки гуруҳга ажратилиб, АЛТ ва АСТ медиана қийматлари кватрилларо интервал билан таққосланган. HBV РНК мусбат гуруҳда АЛТ (медиана 34,8 Б/л, IQR 29,2–54,7) ва АСТ (медиана 30,4 Б/л, IQR 25,5–34,5) кўрсаткичлари РНК манфий гуруҳга нисбатан ишончли юқори ($p=0,001$ ва $p=0,008$) экани аниқланган. Бу фаол вирусли транскрипция жигар хужайралари шикастланиши билан боғлиқ эканини кўрсатади (2-расм).



2-расм. Сурункали В вирусли гепатит : РНК ҳолати билан боғлиқ лаборатор ўзгаришлар (А-АЛТ; В-АСТ)

Қўшимча биокимёвий таҳлилларда HBV ДНК манфий/РНК мусбат ва HBV ДНК манфий/РНК манфий гуруҳлар орасида билирубин, ишқорий фосфатаза, альбумин, мочевино, креатинин ва бошқа кўрсаткичлар таққосланган. Умумий оқсил даражаси РНК мусбат гуруҳда ишончли юқори ($p=0,01$), лимфоцитлар улуши ҳам фаол транскрипцияга эга гуруҳда кўтарилган ($p<0,01$). Қолган биокимёвий кўрсаткичлар орасида клиник аҳамиятли фарқ қайд этилмаган (5-жадвал).

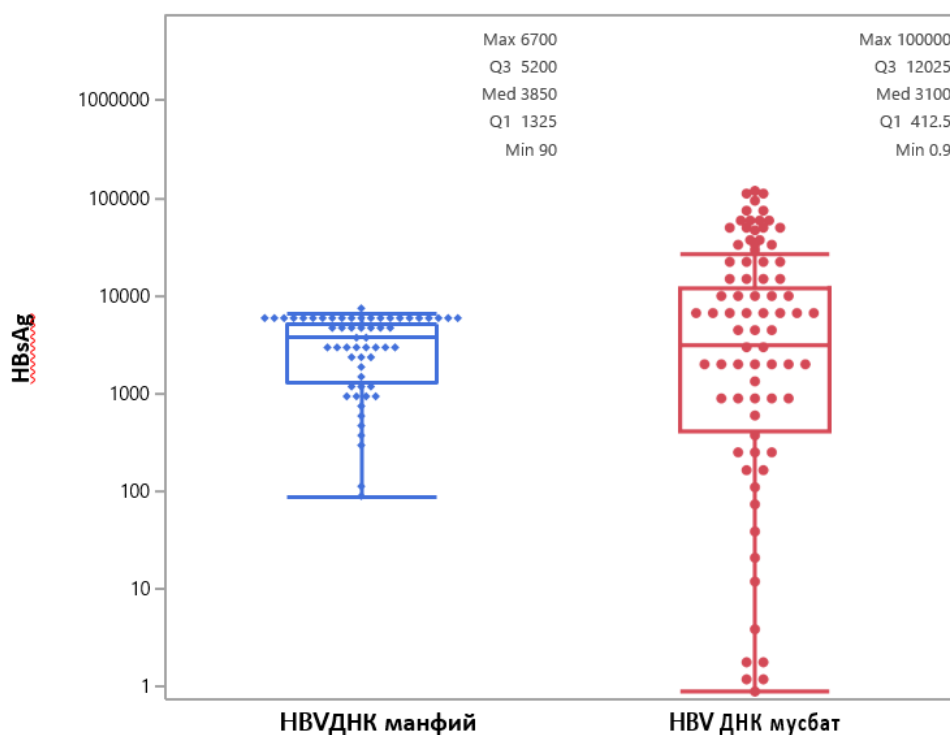
5-жадвал

HBV ДНК манфий беморларда РНК мавжудлигига қараб биокимёвий кўрсаткичлар ва УҚТ нинг қийматлари

Кўрсаткич	ВГВ ДНК-/РНК+ М+ -м	ВГВ ДНК-/РНК- М+м	р қиймат
Билирубин (мкмоль/л)	14,8±1,5	16,5 ± 1,09	0,35
Ишқорий фосфатаза (Ед/л)	172±19	175 ± 11	0,88
Альбумин (г/л)	33,1±0,5	32,4 ± 0,4	0,28
Мочевина (ммоль/л)	6,0±0,2	6,3 ± 0,15	0,27
Креатинин (мкмоль/л)	71,1±2,1	74,6 ± 1,5	0,57
Умумий оқсил (г/л)	72,8±0,5	71,3 ± 0,3	0,01
Гемоглобин (г/л)	114,7±3,2	112,7 ± 2,3	0,61
Эритроцит ($10^{12}/л$)	4,1±0,09	3,7 ± 0,07	0,001
Лейкоцит ($10^9/л$)	6,8±0,5	6,9 ± 0,3	0,94
Тромбоцит ($10^9/л$)	229,4±11,6	232,4 ± 8,6	0,83
Сегментли нейтрофил (%)	62,1±2,1	64,3 ± 1,5	0,42
Моноцит (%)	4,8±1,12	6,4 ± 0,9	0,29
Лимфоцит (%)	32,0±1,4	28,0 ± 0,9	0,02
ЭЧТ (мм/соат)	12,3±1,7	16,5 ± 1,3	0,055

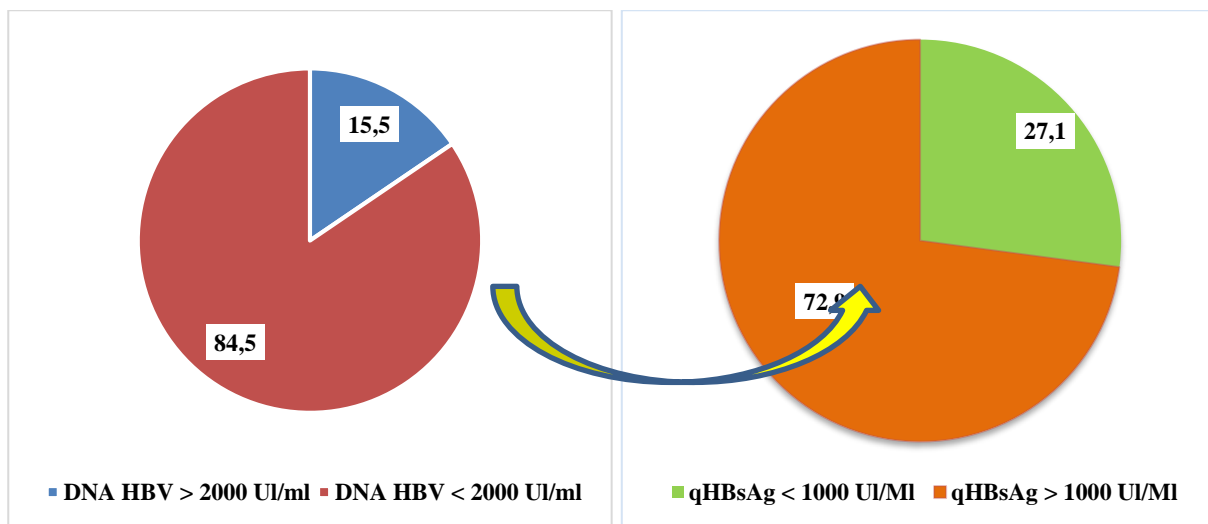
Диссертациянинг «HBV моноинфекциясининг иммунологик босқичларини qHBsAg, ВГВ ДНК ва ВГВ РНК кўрсаткичлари ёрдамида ажратишнинг клиник аҳамияти» деб номланган тўртинчи бобида 127 нафар сурункали В вирусли гепатит бўлган дельта агентсиз беморларда qHBsAg, HBV ДНК ва HBV РНКнинг ўзаро боғлиқлиги ва касаллик фазаларини баҳолашдаги аҳамияти ўрганилган. Таҳлилларга кўра, qHBsAg даражаси HBV ДНК статусига боғлиқ эмаслиги ($p>0,05$) аниқланган. Бу HBeAg манфий беморларда HBsAg нинг катта қисми интеграцияланган ДНК (iDNA) дан синтезланиши ҳақидаги адабиётлар маълумотларини қўллаб-қувватлайди (3-расм).

127 нафар даволанмаган СВГВ беморлар орасида 35 нафарида (27,5%) qHBsAg 1000 ХБ/мл дан паст бўлиб, уларда яқин йилларда соғайиш эҳтимоли юқори ва HBeAg-манфий фаол гепатит ривожланиш хавфи паст деб баҳоланган. HBV ДНК манфий 68 нафар бемор орасида 24 нафар (35,3%) да qHBsAg 1000 ХБ/мл дан паст; HBV ДНК мусбат 59 нафар бемор орасида эса фақат 11 нафар (18,6%) да шу диапазонга тўғри келган.



3-расм. HBV ДНК мавжудлигига кўра qHBsAg нинг тақсимланиши

Шу билан бирга, qHBsAg юқори даражада бўлган беморлар улуши катта бўлган: HBV ДНК мусбат 59 бемордан 47 нафарида (79,6%), HBV ДНК манфий 68 бемордан 44 нафарида (64,7%) qHBsAg 1000 ХБ/мл дан юқори бўлган. Умумий 127 нафар беморнинг 107 нафари (84,5%) да HBV ДНК 2000 ХБ/мл дан паст бўлса-да, уларнинг 78 нафари (72,9%) да qHBsAg 1000 ХБ/мл дан юқорилиги уларни ГЦК ривожланиши хавфи юқори гуруҳга киритишга асос бўлади. Бу беморлар учун ГЦК бўйича скрининг ва нуклеотид аналоглари билан терапия масаласини кўриб чиқиш тавсия этилади (4-расм).



4-расм. Сурункали В вирусли гепатит билан касалланган ва аввал ҳеч қандай даво олмаган беморларда qHBsAg ва HBV ДНК даражалари (n=127)

Касаллик фазалари вирус маркерлари йиғиндиси асосида баҳоланганда 53 нафар (41,7%) бемор ноаниқ фазага мансуб деб топилган. Бундай беморларда клиник фаоллик белгилари минимал бўлиши мумкин, аммо жигарда фиброз ёки ГЦК ривожланиши хавфи сақланиб қолади (6-жадвал).

6-жадвал

Табиий кечиши ва сурункали HBV-инфекцияли беморларни HBV маркерлари бўйича баҳолаш (n=127)

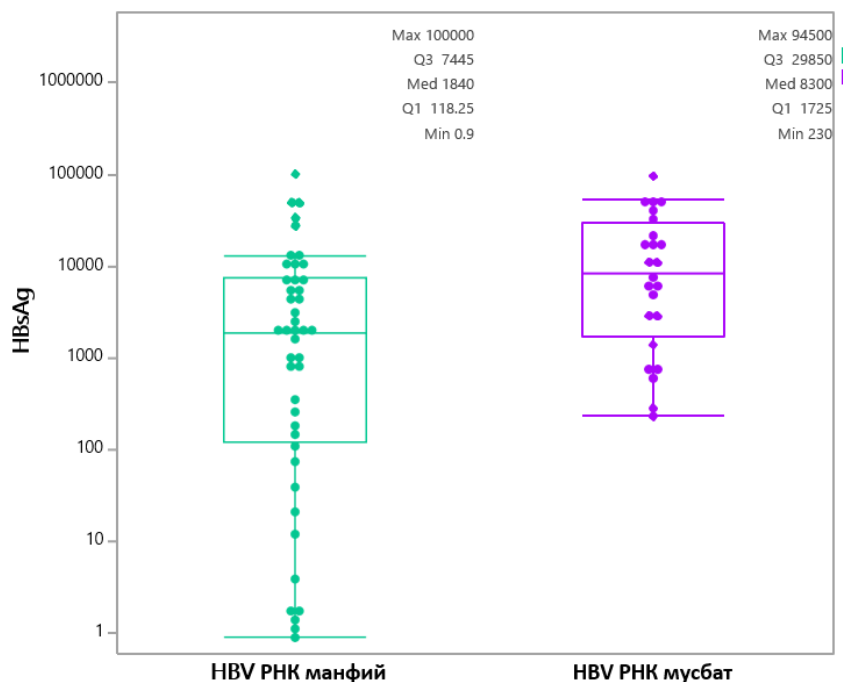
HBeAg мусбат		HBeAg манфий		Ноаниқ фаза
HBeAg мусбат инфекция	HBeAg мусбат гепатит	HBeAg манфий инфекция	HBeAg манфий гепатит	
0	4 (3%)	67 (52,7%)	3 (2,3%)	53 (41,7%)

Шунинг учун уларни доимий динамик кузатувда ушлаш, вирус маркерларини мунтазам баҳолаш ва зарурат туғилганда даво тактикасига ўзгартиш киритиш муҳим аҳамиятга эга.

Диссертациянинг «Сурункали В вирусли гепатит дельта агентли беморларда вирусологик ва лаборатор кўрсаткичларнинг таҳлили» деб номланган бешинчи бобида HBV ДНК манфий, HDV мусбат 36 нафар ноннаив СВГВ+D бемор ҳамда HBV+HDV этиологияли жигар циррози бўлган 35 нафар беморда qHBsAg, HBV РНК ва лаборатор кўрсаткичлар таҳлил қилинган. СВГВ+D гуруҳида беморларнинг 21 нафари (58%) аёл, 15 нафари (42%) эркак бўлиб, ўртача ёш 41,8 (25–56) ёшни ташкил этган. Жигар циррози гуруҳида эса 11 нафар (31%) аёл, 24 нафар (69%) эркак, ўртача ёш 43,5 (21–57) ёш бўлган.

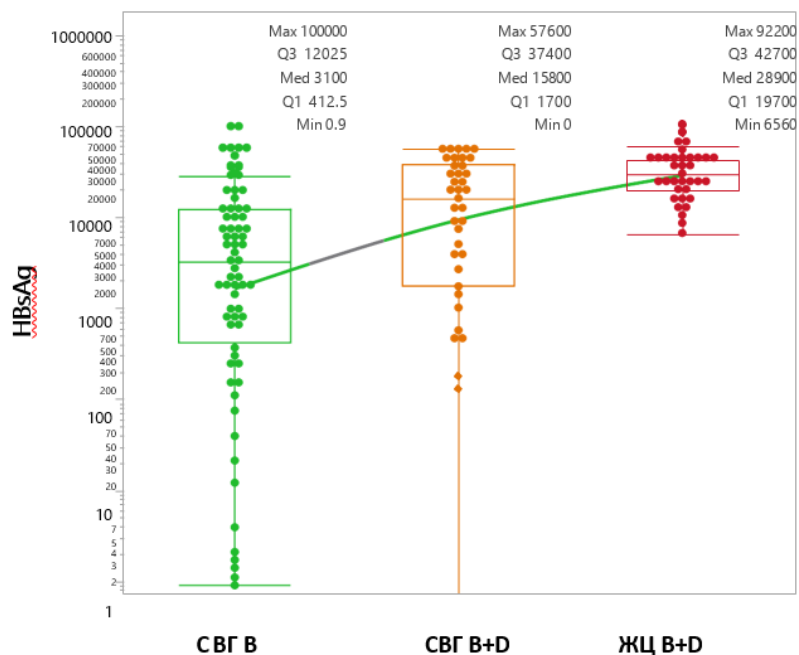
Натижаларга кўра, HBV РНК мусбат беморларда qHBsAg даражаси РНК манфийларга нисбатан тахминан 6 баравар юқори бўлиб, бу вируснинг фаол репликацияси ва HBsAg ишлаб чиқарилиши юқори эканини кўрсатади. qHBsAg

даражалари СВГВ моноинфекцияга нисбатан СВГВ+HDV, айниқса цирроз фонидagi СВГВ+HDV беморларда анча юқори экани аниқланган. Бу кўринишлар вируслараро ўзаро таъсир, HDVнинг HBsAgга боғлиқлиги ва цирроз шароитидаги сақланиб қолган вирус фаоллигини акс эттиради (5-расм).



5-расм. СВГВ+D беморларнинг HBV РНК ва qHBsAg кўрсаткичлари

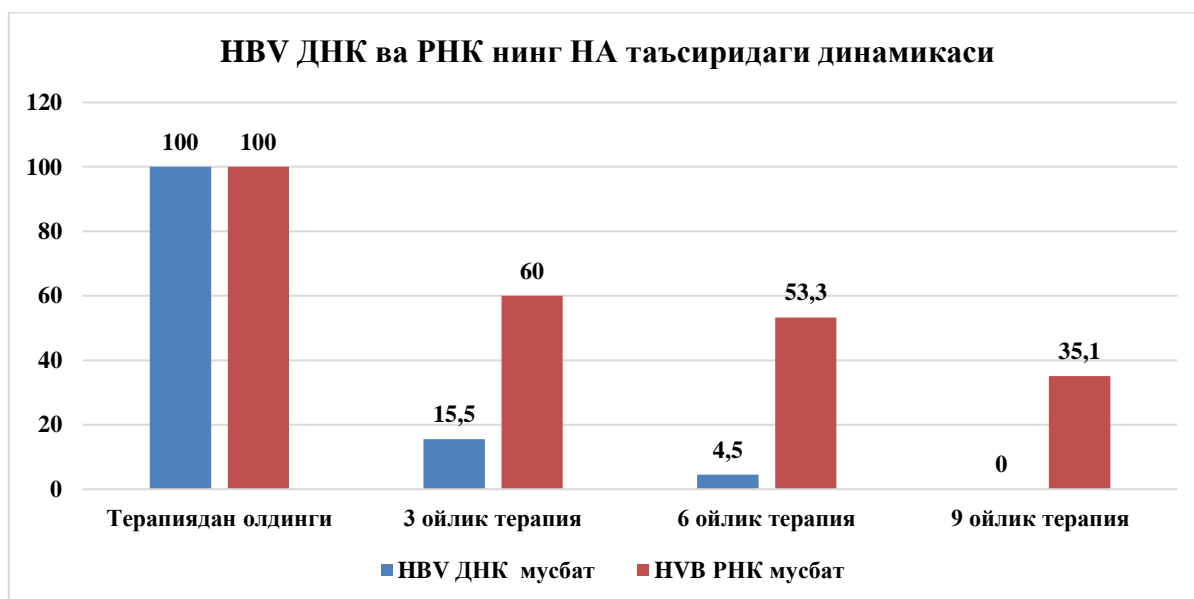
qHBsAg даражалари СВГВ моноинфекцияга нисбатан СВГВ+HDV ва айниқса цирроз фонидagi СВГВ+HDV беморларда анча юқори. Бу ҳолатлар вируслараро ўзаро таъсир, HDVнинг qHBsAg га боғлиқлиги, ва цирроз шароитида сақланиб қолган вирус фаоллигини акс эттиради (6-расм).



6-расм. СВГВ, СВГВ+D, ЖЦ В+D этиологияли беморларда qHBsAg нинг ҳолати

Диссертациянинг «Сурункали В вирусли гепатит ташхисли беморларда нуклеозид аналоглари таъсирида ВГВ маркерларини динамикасининг ўзгариши» деб номланган олтинчи бобда Тенофовир алафенамид (25 мг) билан нуклеозид аналоглари терапияси фонида HBV ДНК, HBV РНК ва qHBsAg динамикаси ўрганилган. Тадқиқотга олдин вирусга қарши даво олмаган 45 нафар СВГВ бемор жалб этилган; ўртача ёш $38,5 \pm 9,4$ (24–62) ёш, 32 нафар (71,1%) аёл ва 13 нафар (28,8%) эркак. Беморлар Тенофовир алафенамид 25 мг ни кунига бир марта, овқат билан ёки овқатдан сўнг қабул қилган ва ҳар 3 ойда клиник-лаборатор текширувдан ўтказилган.

Терапия натижасида беморларнинг катта қисмида HBV ДНК аниқланмайдиган даражага тушган. Бироқ 9–12 ойлик даводан сўнг ҳам беморларнинг сезиларли қисмида (тақрибан учдан бири атрофида) HBV РНК мусбат сақланиб қолгани қайд этилган. Бу ҳолат вирус репликацияси персистенциясига эмас, балки сссDNA транскрипция фаолиятининг тўлиқ тўхтамаганлигига ишора қилади. Натижада HBV РНК ва qHBsAg динамикасини HBV ДНК билан биргаликда баҳолаш вируснинг қолдиқ фаоллигини аниқлаш, даволаш давомийлигини индивидуаллаштириш ва функционал шифога эришиш эҳтимолини башорат қилишда муҳим қўшимча маълумот бериши исботланган (7- расм).



7-расм. ВГВ маркерларини НА таъсирида камайиши

Бу ҳолат вирус репликацияси самарали тарзда тўхтатилганини аниқлашда, гепатит В вирусининг транскрипция фаолияти – яъни вируснинг сссDNA орқали ифода этилиши – маълум даражада сақланиб қолаётганидан далолат беради.

Шу асосда, диссертацияда HBV РНК ва qHBsAg маркерларини анъанавий HBV ДНК ва серологик кўрсаткичлар билан биргаликда қўллаш сурункали В вирусли гепатит ва В+D суперинфекцияли беморларнинг клиник мониторинги, даво тактикаси ва асоратлар хавфини баҳолашда юқори диагностик ва прогностик қийматга эга экани илмий-амалий жиҳатдан асосланган.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали гепатит В ва D да HBV маркерларининг клиник ва прогностик аҳамияти» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Зардобда HBV РНКнинг HBV ДНК мавжуд ёки мавжуд эмаслигидан қатъий назар аниқланиши вируснинг транскрипцион фаоллиги сақланиб қолишини кўрсатди ҳамда унинг аниқланиши касалликнинг биокимёвий фаоллиги билан боғлиқ ҳолда сурункали В гепатитда вирус фаоллигини баҳолашни акс эттирди.

2. HBV РНК ва qHBsAg даражалари нисбати беморларнинг вирусологик ҳолатига боғлиқ бўлиб, HBV ДНК паст ёки аниқланмайдиган, аммо HBV РНК аниқланадиган ҳолатларда qHBsAg юқори сақланиши HBsAg манбаларининг гетерогенлигини ва сурункали HBV-инфекциясининг вирусологик ҳолатларининг акс эттирди.

3. ВҚТ олмаган беморларнинг аксарияти (84,5%) нофаол ҳолатда ва паст вирус юкламасига эга деб баҳоланган бўлса-да, янги маркерларни комплекс таҳлил қилиш натижасида сурункали В вирусли гепатит билан оғриган ВҚТ олмаган беморларнинг 41,7% “кулранг зона”га кириши ва синчков мониторингни талаб қилиши аниқланди.

4. HBV/HDV коинфекциясида HBV маркерларининг ўзига хос профили кузатилиб, репликацион фаоллик пасайган ҳолда qHBsAg даражалари нисбатан юқори сақланади; бу ҳолат HBV ва HDV ўртасидаги вируслараро ўзаро таъсирни ҳамда HDV репликациясининг HBsAg экспрессиясига боғлиқлигини тасдиқлади.

5. Нуклеозид аналоглари билан 9 ой давомида даволаш жараёнида сурункали В вирусли гепатит билан оғриган беморларнинг учдан бир қисмида HBV РНК сақланиб қолиши, барча беморларда эса HBV ДНК йўқолиши аниқланди.

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

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

РАХМАНОВА АЗИЗА МАХМАРАДЖАБОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
HBV ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В И D**

**14.00.10 - Инфекционные болезни
03.00.04 - Микробиология и вирусология**

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

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2024.1.PhD/Tib3548.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashmeduni.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научные руководители

Мусабаев Эркин Исакович
доктор медицинских наук, профессор, академик

Касимова Рано Ибрагимовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Долимов Тохир Кенжабекович
доктор медицинских наук

Михайлов Михаил Иванович
(Российская Федерация)
доктор медицинских наук, профессор, академик

Ведущая организация:

**Самаркандский государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании разового Научного совета на основе 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 паразитарных заболеваний. (Адрес: 100151, г. Ташкент, Учтепинский район, ул. Заковат, дом 2А. Тел.: (+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 Фароби, 2. Тел./факс: (+99878- 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2026 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2026 года).

Л.Н. Туйчиев

Председатель разового Научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.У. Таджиева

Ученый секретарь разового Научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.М. Таджиев

Председатель научного семинара при разовом научном совете на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Широкая распространенность HBV-инфекции в мире обуславливает необходимость ее раннего выявления, оценки репликационной активности и глубокого изучения показателей иммунного ответа. Согласно данным ВОЗ, «...292 миллиона человек инфицированы хроническим вирусным гепатитом В (HBV), и у 15% - 40% из них заболевание может прогрессировать и процесс может закончиться летальным исходом»¹. Ряд достижений в понимании жизненного цикла HBV привел к выявлению биомаркеров HBV в сыворотке крови, отражающих состояние HBV в организме человека. Однако «...при наличии трех потенциальных нуклеотидных аналогов первого ряда количество сывороточной ДНК HBV быстро становится неопределяемым после начала терапии, и во многих случаях его невозможно использовать в качестве средства прогнозирования дальнейшего течения заболевания»². Кроме того, аналоги нуклеотидов (АН) воздействуют только на одну стадию жизненного цикла вируса, в то время как транскрипция и другие процессы могут продолжаться. Поэтому для оценки активности вируса необходимы альтернативные биомаркеры, особенно в тех случаях, когда ДНК HBV не обнаруживается.

В ряде научных центров мира проводятся исследования, направленные на диагностику и лечение воспаления и повреждения ткани печени при HBV-инфекции. В связи с этим, особое значение приобретают: определение эпидемиологических особенностей и клинических проявлений вирусного гепатита В; выявление вируса HBV, являющегося основным этиологическим фактором инфекции, а также сопутствующих инфекций, таких как вирус Дельта, и определение их клинико-лабораторных характеристик; изучение патогенетических аспектов HBV; обоснование связи основных клинических признаков с этиологическими факторами; внедрение в практику результатов исследований по совершенствованию методов ранней диагностики и лечения заболевания.

В нашей стране реализуются комплексные меры по развитию системы здравоохранения, в частности, определены «...основные направления дальнейшего совершенствования и расширения медико-социальной помощи населению по своевременной профилактике, диагностике и лечению некоторых вирусных инфекций среди населения»³. Эффективное выполнение этих задач позволит расширить использование современных технологий в выявлении и лечении инфекционных заболеваний среди населения, поднять качество медицинского обслуживания на новый уровень и сократить случаи инвалидности и смертности, вызванные заболеваниями.

¹ Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;20(8):524-37.

² 2022 йил 16 майдаги ПҚ-243-сон «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида»ги қарорлари

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» и № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» а также в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5124 от 27 сентября 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и № ПП-243 от 16 мая 2022 года «О совершенствовании мер по противодействию распространению некоторых актуальных вирусных инфекций».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекиста по разделу VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день недостаточно проведено комплексных исследований по РНК HBV при хроническом вирусном гепатите В. Мы изучили связь РНК HBV с другими маркерами у пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит В, получавших лечение аналогами нуклеоз(т)идов и не получавших противовирусную терапию. При современных методах лечения противовирусную терапию (ПВТ) репликации вируса гепатита В следует продолжать до тех пор, пока РНК ВГВ не станет отрицательной, что значительно снижает риск реактивации вируса. Прекращение лечения до того, как вирусная РНК станет отрицательной, приводит к повторной активации вируса. Поэтому рекомендуется продолжать терапию в течение некоторого времени после того, как РНК (ДНК HBV) окажется отрицательной (Shi L., Bin Z., Juan D. V., Jian S., Haitao G., 2019). Это не может полностью искоренить хроническую HBV-инфекцию, поражающую сотни миллионов людей по всему миру. Персистенция HBV зависит от ковалентно замкнутой кольцевой ДНК вируса (cccDNA), которая является эписомой в ядре инфицированных гепатоцитов. cccDNA устойчива к современной терапии, и её клиренс считается стандартом лечения HBV. При этом непосредственное наблюдение за состоянием cccDNA в печени затруднено. В данном исследовании этот важный вопрос был рассмотрен с новой точки зрения путем наблюдения за динамическим изменением генетического состава HBV RNA в сыворотке крови, который считается показателем, отражающим динамику внутрипеченочной cccDNA (Xupeng H., Jianming H., 2020). В зарубежной литературе представлены данные о том, что биомаркеры сывороточной ДНК и РНК HBV у HBeAg-положительных пациентов с ХГВ лучше коррелируют с внутрипеченочной cccDNA по сравнению с другими вирусными маркерами до и во время лечения. Другая группа ученых провела исследования по декапсидированию пРНК HBV в процессе дефосфорилирования белка в оболочке вируса гепатита В. Это позволяет сделать вывод, что количество РНК является альтернативным биомаркером, который может отражать

резервуар ссДНК (Qiong. Z., Zhanying. H., Junjun. Ch., Shuo. W., Yue. L., Jinhong. Ch., Jianming. H., Ju-Tao. G., 2018).

В нашей стране изучено, что во время репликации ВГВ интеграция прегеномной РНК в капсид (инкапсидация) является важным этапом, обеспечивающим сборку генома вируса и формирование новых вирионов. Фосфорилирование или дефосфорилирование белков капсида в процессе инкапсидации, а также химические изменения играют важную роль в понимании морфологических особенностей вируса, механизма сборки вирионов и формирования вируса (Мусабаев Э.И., Туйчиев Л.Н., Хегай Т.Р., Кан Н.Г., 2022). Эти процессы, в том числе в вирусологических исследованиях в нашей стране, заслуживают внимания и способствуют более глубокому изучению механизма репликации вируса. Однако роль РНК ВГВ в клиническом течении заболевания, ее значение в плане лечения и корреляция с ковалентно замкнутой кольцевой ДНК в Узбекистане до конца не изучены. Этот вопрос составляет важную область научных исследований в нашей стране, и исследования в этой области должны быть продолжены в будущем.

Связь работы с государственными программами или планами научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ (2022-2025 гг.).

Целью исследования состоит в оценке клинических и прогностических значений маркеров HBV при хроническом гепатите В и D.

Задачи исследования:

обнаружение, изучение особенностей и распределения сывороточной РНК ВГВ в качестве маркера транскрипционной активности вируса гепатита В при различных вирусологических состояниях (ДНК ВГВ-положительный и ДНК ВГВ-отрицательный хронический вирусный гепатит В);

оценка соотношения РНК ВГВ и количества HBsAg (qHBsAg) при хроническом вирусном гепатите В с учетом различных вирусологических состояний и источников продукции HBsAg в случае подавления репликации ВГВ;

сравнительная оценка маркеров вируса гепатита В (ДНК ВГВ, РНК ВГВ, qHBsAg) в условиях суперинфекции с D - агентом и изучение межвирусных взаимодействий между ВГВ и ВГВ с дельта агентом;

оценка динамики маркеров вируса гепатита В в процессе лечения тенофовир алафенамид (25 мг) у больных хроническим вирусным гепатитом В, ранее не получавших лечения.

Объектом исследования являлись 243 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, с и без дельта агента.

Предметом исследования послужили образцы венозной крови для общеклинического, биохимического анализа, сыворотка крови для серологических и молекулярно-биологических исследований, а также результаты ультразвуковых обследований пациентов.

Методы исследования. Для выполнения поставленных задач и достижения цели были использованы общеклинические, лабораторные

(общий анализ крови), биохимические (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза), молекулярно-генетические (ПЦР), серологические (ИФА), инструментальные (УЗИ) и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что продолжение репликации вируса у пациентов с хроническим гепатитом В с отрицательной ДНК HBV связано с РНК HBV в фазе транскрипции в сыворотке крови;

впервые доказано, что 41,7% пациентов с хроническим гепатитом В относятся к серой зоне и служат маркером РНК/qHBsAg HBV для мониторинга пациентов;

обосновано, что после противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В, вследствие образования HBsAg из интегрированной ДНК, сохраняется диссоциация между маркерами HBV РНК/qHBsAg;

впервые установлено, что изменение вирусологических показателей у пациентов с отрицательной ДНК HBV и положительной РНК HDV, получавших противовирусную терапию, связано с преобладанием репликации HDV.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлены различия клинико-биохимических показателей на основе уровней РНК HBV и qHBsAg в зависимости от наличия HBV ДНК у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В;

выявлены признаки вирусологической активности на основе наличия РНК HBV у пациентов с HBV-отрицательной ДНК и доказана их связь с клинико-лабораторными показателями;

обосновано определение иммунологических стадий HBV-инфекции по показателям РНК HBV и qHBsAg, а также их значение в течении заболевания и тактике лечения;

на основании анализа динамики маркеров ДНК, РНК и qHBsAg HBV на фоне терапии нуклеозидными аналогами определены возможности оценки эффективности лечения и прогнозирования развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Достоверность результатов исследования обоснована теоретическими подходами и методами, использованными в диссертационной работе, методологической корректностью проведенных исследований, достаточным объемом материала, современностью применяемых методов, использованием новых биомаркеров, таких как РНК ВГВ и qHBsAg, на основе взаимодополняющих клинико-биохимических, молекулярно-биологических, иммунологических и статистических методов исследования, а также повышением достоверности результатов оценки динамики действия терапии аналогами нуклеозидов на молекулярном уровне, сравнением с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов и полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в создании возможности определения иммунологических стадий заболевания и активности репликации вируса у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В с и без дельта агента с помощью новых биомаркеров, таких как РНК ВГВ и qHBsAg, что позволяет лучше понять патогенез инфекции, прогнозировать на ранних стадиях длительность заболевания и осложнения, а также оценивать динамику вирусологических маркеров во время лечения аналогами нуклеозидов и определять эффективность терапии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что качественный анализ РНК HBV (затраты на одного пациента 115 тыс. сум, экономия 302,5 млн. сум) и стратегия количественного определения qHBsAg (затраты 2,483 млн. сум, экономический эффект 297,7 млн. сум) позволяют эффективно стратифицировать пациентов, предотвратить прогрессирование заболевания и повысить клиническую и экономическую эффективность, что обуславливает их применение на практике в управлении вирусным гепатитом.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению №27/28 о внедрении результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность, на основании протокола №27 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 24 октября 2025 года:

первая научная новизна: результаты, согласно которым впервые доказано, что продолжение репликации вируса у пациентов с хроническим гепатитом В с отрицательной ДНК HBV связано с РНК HBV в фазе транскрипции в сыворотке крови, были интегрированы в методические рекомендации «Значение qHBsAg в диагностике гепатита В» утвержденной справкой №1н-р/6 от 20 мая 2025 года Экспертного совета Научно-исследовательского института Вирусологии. Эти предложения внедрены в практику приказами: Ферганского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 28 июня 2025 года № 44 и Бухарского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 2 июля 2025 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 24 октября 2025 года № 27). *Социальная эффективность:* после внедрения данной научной новизны врачи смогут выявлять пациентов, у которых продолжается репликация вируса, проводить раннюю оценку воспалительных процессов и индивидуально подбирать лечение. В результате расширяются возможности профилактики осложнений, связанных с хроническим вирусным гепатитом В (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), повышения качества жизни пациентов и контроля заболевания. *Экономическая эффективность:* Качественный анализ РНК вируса ВГВ методом ПЦР является клинически и экономически обоснованной стратегией в лечении пациентов. Затраты на одного пациента при использовании данного метода составляют 115 тыс. сум, что на 99 тыс. сум дешевле, чем при количественном анализе ДНК ВГВ методом ПЦР (214 тыс. сум). Согласно существующим протоколам, противовирусную терапию можно прекратить, если ПЦР-анализ ДНК ВГВ покажет отрицательный результат, но в этом

случае сохраняется риск продолжения репликации вируса и вероятность развития цирроза печени. Поскольку положительный результат анализа РНК ВГВ может привести к развитию заболевания даже при низкой или неопределяемой вирусной нагрузке;

вторая научная новизна: результаты, согласно которым впервые доказано, что 41,7% пациентов с хроническим гепатитом В относятся к серой фазе вируса и служат маркером РНК/qHBsAg HBV для мониторинга пациентов, были интегрированы в методические рекомендации «Значение qHBsAg в диагностике гепатита В» утвержденной справкой №1н-р/6 от 20 мая 2025 года Экспертного совета Научно-исследовательского института Вирусологии. Эти предложения внедрены в практику приказами: Ферганского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 28 июня 2025 года № 44 и Бухарского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 2 июля 2025 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 24 октября 2025 года № 27). *Социальная эффективность:* В результате практического применения новых биомаркеров точно оценивается репликация и активность вируса у пациентов, индивидуально подбирается тактика лечения и предотвращаются осложнения. Это снижает вероятность применения избыточной или неэффективной терапии и уменьшает риск развития цирроза и рака печени. При этом усиливается эпидемиологический контроль хронического вирусного гепатита В, снижается нагрузка инфекционных заболеваний печени на общественное здравоохранение и повышается качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность:* Стоимость количественного анализа HBsAg и стратегии применения противовирусной терапии составляет 2 483 000 сум на одного пациента. Это на 2 269 000 сум больше по сравнению с методом ПЦР. При этом стратегия обеспечивает 90% клинической эффективности, способствуя профилактике гепатоцеллюлярной карциномы и трансплантации печени. Это, в свою очередь, позволяет сэкономить около 300 миллионов сум на каждого пациента. В результате общая прямая экономическая экономия составляет 297,7 млн. сум, что подтверждает высокую экономическую эффективность стратегии;

третья научная новизна результаты, согласно которым впервые обосновано, что после антивирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В, вследствие образования HBsAg из интегрированной ДНК, сохраняется диссоциация между маркерами HBV РНК/qHBsAg, были интегрированы в методические рекомендации «Значение qHBsAg в диагностике гепатита В» утвержденной справкой №1н-р/6 от 20 мая 2025 года Экспертного совета Научно-исследовательского института Вирусологии. Эти предложения внедрены в практику приказами: Ферганского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 28 июня 2025 года № 44 и Бухарского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 2 июля 2025 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 24 октября 2025 года № 27). *Социальная эффективность:* Данная научная новизна создает основу для раннего выявления скрыто

протекающей активной инфекции у пациентов, находящихся в неопределенной фазе, определения для них индивидуальных стратегий наблюдения и лечения. Это также способствует комплексной и точной оценке эпидемиологической ситуации, связанной с ВГВ, и повышению эффективности профилактических и клинических мероприятий.

Экономическая эффективность: Продолжение ПВТ при комбинированной стратегии (количественное определение РНК ВГВ + qHBsAg + ДНК ВГВ) и отрицательной ДНК ВГВ, но положительной РНК ВГВ и qHBsAg < 1000 МЕ/мл требует прямых затрат в размере 2 812 000 сумов на одного пациента; С учетом 10-летнего риска тяжелых осложнений в 15% и их стоимости в 300 млн сумов, ожидаемые общие затраты составят 7 312 000 сумов, а при прекращении ПВТ этот показатель достигнет 27 412 000 сумов. В условиях, когда эффективность составляет 90% против 40%, данный подход является доминирующим и обеспечивает чистую экономию в размере 20,1 млн сумов на одного пациента за 10 лет (ICER = -40,2 млн сумов);

четвертая научная новизна результаты, согласно которым впервые на основании анализа динамики маркеров ДНК ВГВ, РНК ВГВ и qHBsAg на фоне терапии аналогами нуклеозидов определены возможности оценки эффективности лечения и прогнозирования развития гепатоцеллюлярной карциномы, были интегрированы в методические рекомендации «Значение qHBsAg в диагностике гепатита В» утвержденной справкой №1н-р/6 от 20 мая 2025 года Экспертного совета Научно-исследовательского института Вирусологии. Эти предложения внедрены в практику приказами: Ферганского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 28 июня 2025 года № 44 и Бухарского областного филиала РСНПЦЭМИПЗ от 2 июля 2025 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 24 октября 2025 года № 27).

Социальная эффективность: На основании этих данных правильный выбор стратегий лечения и мониторинга имеет важное значение для общественного здоровья и способствует снижению бремени заболеваний, связанных с ВГВ.

Экономическая эффективность: Комбинированная стратегия (ПЦР РНК ВГВ + qHBsAg + количественная ПЦР ДНК ВГВ + продолжение ПВТ) требует прямых затрат в размере 2 812 000 сумов на одного пациента, но с учетом 10-летнего риска тяжелых осложнений в 15% и их стоимости в 300 млн сумов, ожидаемая общая стоимость составляет 7 312 000 сумов. При проведении только количественной ПЦР ДНК ВГВ с прекращением ПВТ этот показатель достигает 27 214 000 сумов. Таким образом, при эффективности 90% против 40%, данный подход является доминирующим и обеспечивает чистую экономию в 19,9 млн сумов на одного пациента в течение 10 лет (ICER = -39,8 млн сумов), что подтверждает его высокую клинико-экономическую целесообразность.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационной работы обсуждены на 3 научно-практических конференциях, в том числе 1 республиканских и 2 международных.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 11 научных работ, из них 6 статей в рекомендованных

изданиях ВАК Республики Узбекистан, включая 5 статей в республиканских и 1 статью в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и необходимость темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, определены его объект и предмет. Также показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и практическая значимость, приведены сведения о внедрении результатов в практику, публикациях по теме диссертации и структуре работы.

В первой главе диссертации **«Роль количественного HBsAg и РНК HBV при хроническом вирусном гепатите В»** представлено современное состояние проблемы, эпидемиология хронического вирусного гепатита В и анализ его клинико-лабораторных особенностей. Описаны инфекционные свойства HBV, динамика его распространения и осложнения.

Были изучены HBV и его генетический материал, а также механизмы репликации вируса и ответ иммунной системы на него. В частности, было отмечено, что уровень количественного HBsAg и РНК HBV связан с течением и тяжестью заболевания. Также представлены научные исследования, направленные на понимание роли этих маркеров в патогенезе заболевания.

Особое внимание уделено вопросам этиологических и патогенетических механизмов, а также классификации. Всесторонне проанализирована динамика HBV в процессе лечения, взаимодействие между репликацией вируса и противовирусной терапией. Что касается клинических проявлений гепатита В, проанализирована литература последних лет о методах раннего прогнозирования и диагностики осложнений заболевания.

Во второй главе диссертации, **«Характеристика обследованных больных и методы исследования клинико-прогностического значения маркеров HBV при хроническом гепатите В с и без дельта агента»**, описаны клинический материал и примененные методы исследования. Работа выполнена в 2022–2024 годах в гепатологическом центре клиники Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Пациенты включались в исследование методом случайной выборки из числа лиц, обратившихся в центр для обследования и лечения.

В качестве объекта исследования были рассмотрены 243 пациента с хроническим вирусным гепатитом В и D. Из них 127 пациентов сформировали I группу – больные с моноинфекцией хронического гепатита В (ХГВ): подгруппа IA включала 59 пациентов с положительной HBV ДНК, подгруппа

IV – 68 пациентов с отрицательной HBV ДНК. II группу составили 36 пациентов с суперинфекцией ХГВ+D, III группу – 35 пациентов с циррозом печени HBV+HDV-этиологии, IV группу – 45 ранее не леченных пациентов с ХГВ, получавших терапию нуклеозидными аналогами. Средний возраст обследованных составил 39 лет; среди них было 84 (35 процентов) мужчины и 159 (65 процентов) женщин.

Комплексное обследование включало вирусологические, биохимические и гематологические исследования. Количественное определение HBV ДНК проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen) с чувствительностью 15 МЕ/мл. HBV РНК определялась методом RT-ПЦР с использованием набора ROSSAmed. Количественный qHBsAg оценивался в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением реагентов HBsAg-ИФА-БЕСТ (количественный). Биохимические показатели (АЛТ, АСТ, билирубин и др.) определялись на автоматическом анализаторе Cobas c501 (Mindray), гематологические показатели – на гематологическом анализаторе Mindray. Все лабораторные исследования выполнялись в Референс-лаборатории Научно-исследовательского института вирусологии.

После завершения лабораторного этапа данные были анонимизированы и закодированы. Для исходной характеристики пациентов использовалась описательная статистика. Нормальность распределения проверяли с применением критерия Шапиро–Уилка; при нормальном распределении результаты представлялись в виде средней величины \pm стандартное отклонение и сравнивались между группами с использованием t-теста для независимых выборок. При отсутствии нормального распределения применялся критерий Манна–Уитни, а данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала (IQR). Категориальные переменные оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера при малом числе наблюдений. Все статистические расчеты выполнялись в программе JMP 18.0 (SAS, США).

В третьей главе диссертации **«Комплексный анализ клинических, биохимических и вирусологических показателей при моноинфекции хронического гепатита В на основе ДНК и РНК маркеров HBV»**, представлены результаты анализа 127 пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит В без дельта-агента. Среди них было 86 (67,7 процента) женщин и 41 (32,3 процента) мужчины, средний возраст составил 37,6 (22–78) года. Проведено сопоставление клинико-лабораторных показателей в группах 59 (46,5 процента) пациентов с положительной HBV ДНК и 68 (53,5 процента) пациентов с отрицательной HBV ДНК.

При анализе гематологических показателей у пациентов с положительной HBV ДНК количество лейкоцитов составило $5,80 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$, в группе с отрицательной HBV ДНК – $6,86 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,003$); доля лимфоцитов была $32,2 \pm 0,8$ процента в группе с положительной ДНК и $29,4 \pm 0,8$ процента в группе с отрицательной ДНК ($p=0,017$). При этом оба показателя оставались в пределах физиологической нормы, и клинически выраженных различий не

отмечалось. По другим показателям формулы крови статистически значимых различий между группами не выявлено (таблица 1).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в зависимости от наличия HBV ДНК HBV (n=127)

Показатели	ДНК HBV положительная M ± σ	ДНК HBV отрицательная M ± σ	p-значение
Гемоглобин (г/л)	109,4±2,02	113,4±1,9	p=0,16
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,69±0,06	3,81±0,06	p=0,16
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,80±0,26	6,86±0,24	p=0,003
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	226,2 ± 7,3	231,4 ± 6,8	p = 0,60
С-я нейтрофилы (%)	62,2±1,1	63,5±1,1	p=0,13
Моноциты (%)	5,6±0,6	6,8±0,6	p=0,78
Лимфоциты (%)	32,2±0,8	29,4±0,8	p=0,017
СОЭ (мм/час)	13,7±1,1	15,0±1,0	p=0,35

В биохимическом анализе значимых различий в уровнях щелочной фосфатазы, альбумина, мочевины и общего белка между группами с положительной и отрицательной HBV ДНК не выявлено (во всех случаях p>0,05). В целом полученные данные указывают на то, что наличие или отсутствие HBV ДНК не оказывает выраженного влияния на основные клинико-биохимические показатели, хотя по отдельным гематологическим параметрам отмечены статистически значимые различия (таблица 2).

Таблица 2

Средние значения биохимических показателей в зависимости от статуса HBV ДНК (n=127)

Показатели	Статус ДНК ВГВ	M ± σ	p
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	Положительный	164,8±11,3	p=0,52
	Отрицательный	174,1±9,0	
Альбумин (г/л)	Положительный	32,3±0,3	p=0,46
	Отрицательный	32,7±0,3	
Мочевина (ммоль/л)	Положительный	7,5±0,8	p=0,29
	Отрицательный	6,2±0,8	
Общий белок (г/л)	Положительный	71,6±0,32	p=0,58
	Отрицательный	71,8±0,29	

При анализе гематологических показателей была выявлена статистически значимая разница в уровне лейкоцитов и лимфоцитов между группами с положительной и отрицательной ДНК ВГВ. В частности, количество

лейкоцитов составило $5,80 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$ в группе с положительной ДНК ВГВ и $6,86 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ в группе с отрицательной ДНК ВГВ ($p=0,003$). Также доля лимфоцитов составила $32,2 \pm 0,8\%$ в положительной группе и $29,4 \pm 0,8\%$ в отрицательной группе ($p=0,017$).

Однако следует отметить, что, хотя и выявлена статистически значимая разница, оба показателя оставались в пределах физиологической нормы. Поэтому для интерпретации выявленных статистических различий необходимо опираться на дополнительные исследования и доказательства.

По остальным показателям клинически значимых различий не обнаружено. Это свидетельствует о том, что в большинстве случаев репликация ВГВ не оказывает существенного влияния на биохимические показатели. Эти результаты подчеркивают необходимость учета состояния ДНК ВГВ при проведении лабораторного мониторинга хронического вирусного гепатита, особенно в случаях, связанных с гематологическими показателями.

На следующем этапе отдельно были проанализированы 68 ранее не леченных пациентов с отрицательной HBV ДНК. У них изучена структура жалоб: у 30 (44,1 процента) пациентов отмечались различные субъективные симптомы, в то время как у 38 (55,9 процента) выявление HBsAg произошло преимущественно в ходе профилактического обследования.

Жалобы пациентов: слабость, быстрая утомляемость, головная боль и головокружение, боли в суставах, боль под правой реберной дугой, кожный зуд, тошнота, горький вкус во рту, изжога, вздутие живота (таблица 3).

Таблица 3

Жалобы пациентов с хроническим моно-ВГВ и отрицательной ДНК (n=68)

№	Жалобы	n=68 (%)
1	Слабость	17 (56,7%)
2	Быстрая утомляемость	12 (40%)
3	Головная боль и головокружение	7 (23,3%)
4	Боли в суставах	3 (10%)
5	Боль под правой реберной дугой	11 (36,7%)
6	Кожный зуд	1 (3,3%)
7	Тошнота	6 (20%)
8	Горький вкус во рту	1 (3,3%)
9	Изжога	2 (6,6%)
10	Вздутие живота	16 (53,3%)

Наиболее частыми жалобами были слабость (56,7 процента), быстрая утомляемость (40,0 процента), вздутие живота (53,3 процента) и боль в правом подреберье (36,7 процента); остальные симптомы наблюдались реже.

Дополнительно были проанализированы результаты ультразвукового исследования у этих пациентов. Признаки хронического холецистита выявлены в 65,5 процента случаев, диффузные изменения паренхимы печени – у 56,2 процента пациентов; стеатоз печени отмечен примерно у четверти (около 26–27 процентов) обследованных. Эти данные свидетельствуют о частом сочетании хронического вирусного гепатита В с сопутствующими билиарными и метаболическими изменениями (рис. 1).

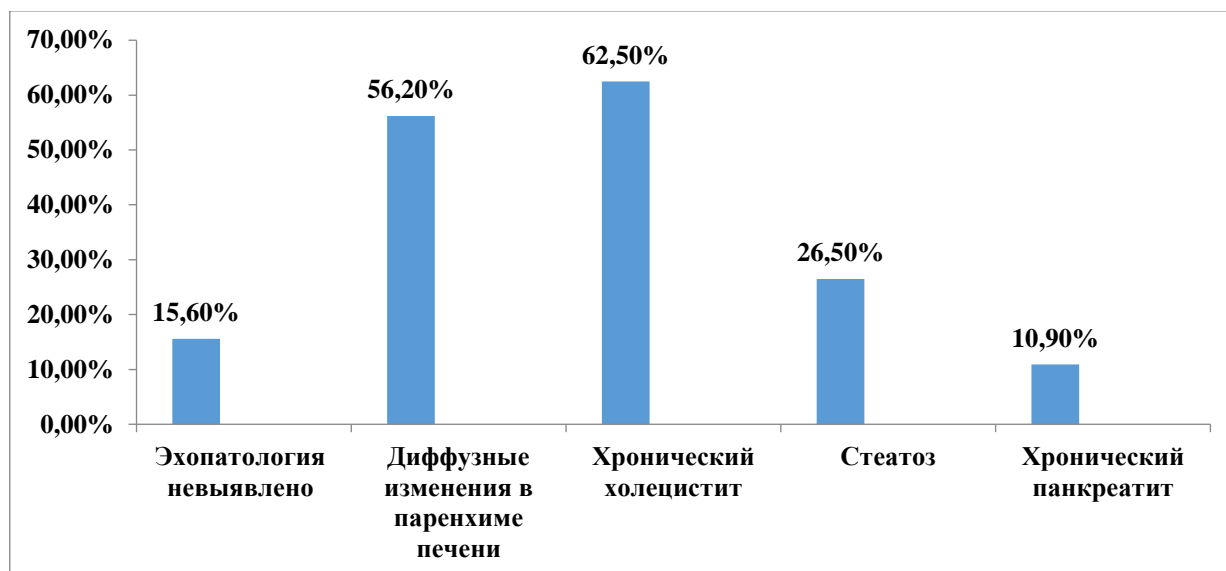


Рис.1. УЗИ-эхопризнаки у пациентов с хроническим моно-ВГВ ДНК-отрицательным гепатитом (n=64)

Среди пациентов с отрицательной HBV ДНК были выделены две подгруппы – с положительной и отрицательной HBV РНК, после чего медианные значения АЛТ и АСТ с интерквартильными интервалами были сопоставлены между ними (Таблица 4).

Таблица 4

Уровни АЛТ и АСТ у пациентов с положительной и отрицательной РНК HBV (n=68)

Показатель	РНК HBV	Мин	25%	Медиана	75%	Макс	r
АЛТ (U/L)	Полож	21,3	29,2	34,8	54,7	327	0,001
	Отриц	12,0	25,5	27,8	30,5	55,0	
АСТ (U/L)	Полож	14,0	25,5	30,4	34,5	278,0	0,008
	Отриц	13,3	21,05	24,7	29,5	39,6	

В группе с положительной HBV РНК уровни АЛТ (медиана 34,8 Ед/л, IQR 29,2–54,7) и АСТ (медиана 30,4 Ед/л, IQR 25,5–34,5) были достоверно выше ($p=0,001$ и $p=0,008$), чем в группе с отрицательной РНК. Это свидетельствует о том, что активная вирусная транскрипция ассоциирована с повреждением гепатоцитов (рис. 2).

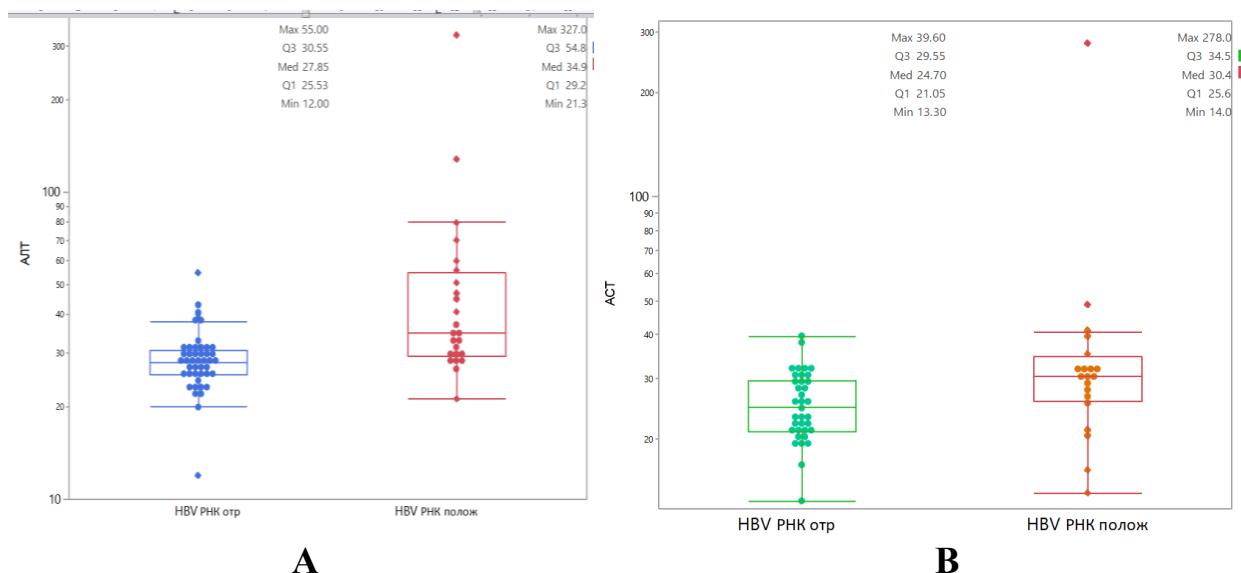


Рис.2. Хронический вирусный гепатит В: лабораторные изменения, связанные с состоянием РНК (n=68) (А-АЛТ; В-АСТ)

В дополнительных биохимических анализах были сопоставлены уровни билирубина, щелочной фосфатазы, альбумина, мочевины, креатинина и ряда других показателей между группами с отрицательной HBV ДНК/положительной HBV РНК и с отрицательной HBV ДНК/отрицательной HBV РНК. Уровень общего белка в группе с положительной РНК был статистически значимо выше ($p=0,01$); доля лимфоцитов также была повышена в группе с активной транскрипцией ($p<0,01$). Клинически значимых различий по остальным биохимическим параметрам не отмечено (таблица 5).

Таблица 5

Биохимические показатели и значения СОЭ у больных HBV без дельта агента с отрицательным ДНК в зависимости от наличия РНК (n=68)

Показатель	ВГВ ДНК-/РНК+ M±m	ВГВ ДНК-/РНК- M±m	p
Билирубин (мкмоль/л)	14,8±1,5	16,5 ± 1,09	0,35
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	172±19	175 ± 11	0,88
Альбумин (г/л)	33,1±0,5	32,4 ± 0,4	0,28
Мочевина (ммоль/л)	6,0±0,2	6,3 ± 0,15	0,27
Креатинин (мкмоль/л)	71,1±2,1	74,6 ± 1,5	0,57
Общий белок (г/л)	72,8±0,5	71,3 ± 0,3	0,01
Гемоглобин (г/л)	114,7±3,2	112,7 ± 2,3	0,61
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,1±0,09	3,7 ± 0,07	0,001
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,8±0,5	6,9 ± 0,3	0,94
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	229,4±11,6	232,4 ± 8,6	0,83
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	62,1±2,1	64,3 ± 1,5	0,42
Моноциты (%)	4,8±1,12	6,4 ± 0,9	0,29
Лимфоциты (%)	32,0±1,4	28,0 ± 0,9	0,02
СОЭ (мм/час)	12,3±1,7	16,5 ± 1,3	0,055

В четвертой главе диссертации «Клиническая значимость выделения иммунологических стадий моноинфекции HBV с помощью показателей qHBsAg, ДНК ВГВ и РНК ВГВ» проведен анализ показателей qHBsAg, ДНК ВГВ у 127 больных хроническим вирусным гепатитом В без дельта-агента и их значимость в течении заболевания. Полученные результаты показывают, что уровень qHBsAg не зависит от статуса ДНК HBV ($p > 0,05$). Современные данные свидетельствуют о том, что до 70% HBsAg может синтезироваться из иДНК у пациентов с отрицательным HBeAg, что объясняет отсутствие связи между уровнями HBsAg и ДНК (рис. 3).

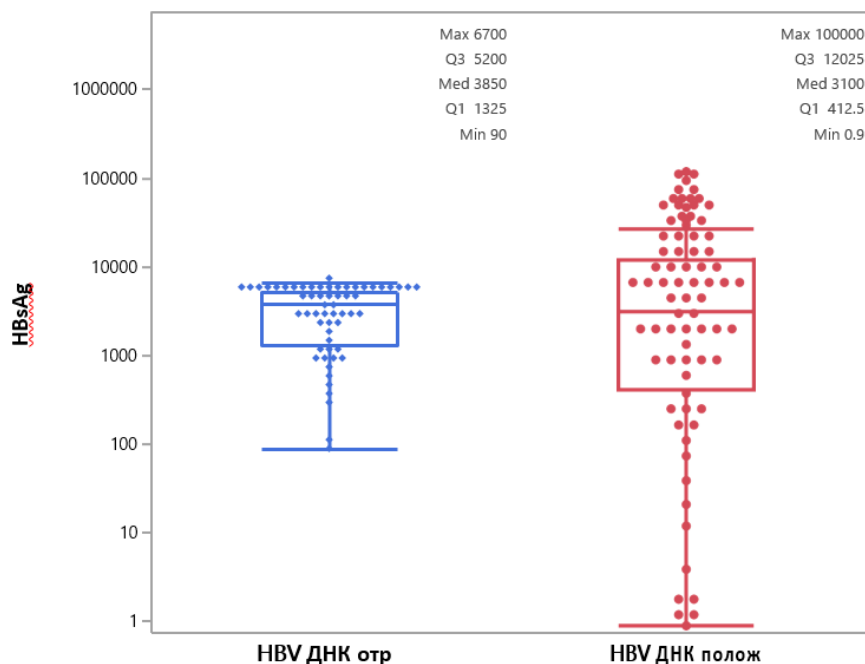


Рис.3. Распределение qHBsAg в зависимости от наличия ДНК HBV

Изучены взаимосвязи между qHBsAg, HBV ДНК и HBV РНК у 127 пациентов с ХГВ без дельта-агента и их значение для оценки фаз заболевания. По результатам анализа установлено, что уровень qHBsAg не зависит от статуса HBV ДНК ($p > 0,05$). Это согласуется с литературными данными о том, что у HBeAg-отрицательных пациентов значительная часть HBsAg синтезируется из интегрированной ДНК (iDNA).

У 35 (27,5 процента) из 127 наивных пациентов уровень qHBsAg был ниже 1000 МЕ/мл; для этой категории пациентов оценивается высокая вероятность сероконверсии в ближайшие годы и низкий риск развития HBeAg-отрицательного активного гепатита. Среди 68 пациентов с отрицательной HBV ДНК у 24 (35,3 процента) уровень qHBsAg был ниже 1000 МЕ/мл; среди 59 пациентов с положительной HBV ДНК лишь у 11 (18,6 процента) значения попадали в данный диапазон.

В то же время у значительной части пациентов уровни qHBsAg были высокими: у 47 из 59 (79,6 процента) пациентов с положительной HBV ДНК и у 44 из 68 (64,7 процента) пациентов с отрицательной HBV ДНК показатель qHBsAg превышал 1000 МЕ/мл. У 107 (84,5 процента) из 127 пациентов уровень HBV ДНК был ниже 2000 МЕ/мл, однако у 78 (72,9 процента) из них

qHBsAg превышал 1000 МЕ/мл, что позволяет отнести их к группе повышенного риска развития ГЦК. Для таких пациентов рекомендуется проведение регулярного скрининга на ГЦК и рассмотрение вопроса о назначении терапии нуклеотидными аналогами (рис. 4).

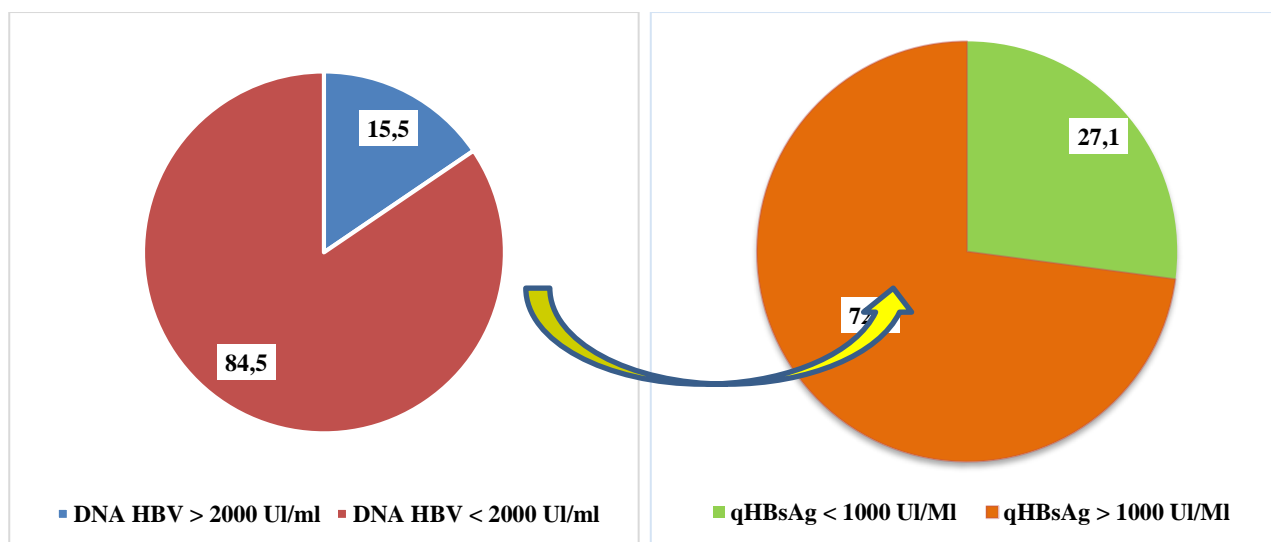


Рис.4. Уровни qHBsAg и HBV ДНК у больных хроническим вирусным гепатитом В, которые ранее не получали противовирусного лечения (n=127)

При оценке фаз заболевания на основе совокупности вирусных маркеров 53 (41,7 процента) пациента были отнесены к серой фазе. У данной категории больных клинические признаки активности могут быть минимальными, однако сохраняется риск прогрессирования фиброза и развития ГЦК. В связи с этим они нуждаются в постоянном динамическом наблюдении, регулярной оценке вирусных маркеров и, при необходимости, корректировке терапевтической тактики (таблица 6).

Таблица 6

Оценка пациентов с естественным течением и хронической HBV-инфекцией по маркерам HBV (n=127)

HBeAg положительный		HBeAg отрицательный		Неопределённая фаза
HBeAg-положительная инфекция	HBeAg-положительный гепатит	HBeAg-отрицательная инфекция	HBeAg-отрицательный гепатит	
0	4 (3%)	67 (52,7%)	3 (2,3%)	53 (41,7%)

В пятой главе диссертации «Анализ вирусологических и лабораторных показателей у больных хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом» представлены данные о qHBsAg, HBV РНК и лабораторных показателях у 36 ноннаивных пациентов с ХГВ+D и отрицательной HBV ДНК, а также у 35 пациентов с циррозом печени HBV+HDV-этиологии. В группе ХГВ+D было 21 (58 процентов) женщины и 15 (42 процента) мужчин, средний возраст составил 41,8 (25–56) года. В группе цирроза печени было 11 (31 процент) женщин и 24 (69 процента) мужчины, средний возраст – 43,5 (21–57) года.

Результаты показали, что у пациентов с положительной HBV РНК уровни qHBsAg были примерно в шесть раз выше, чем у пациентов с отрицательной HBV РНК, что отражает высокую активность вирусной репликации и усиленную продукцию HBsAg (рис. 5).

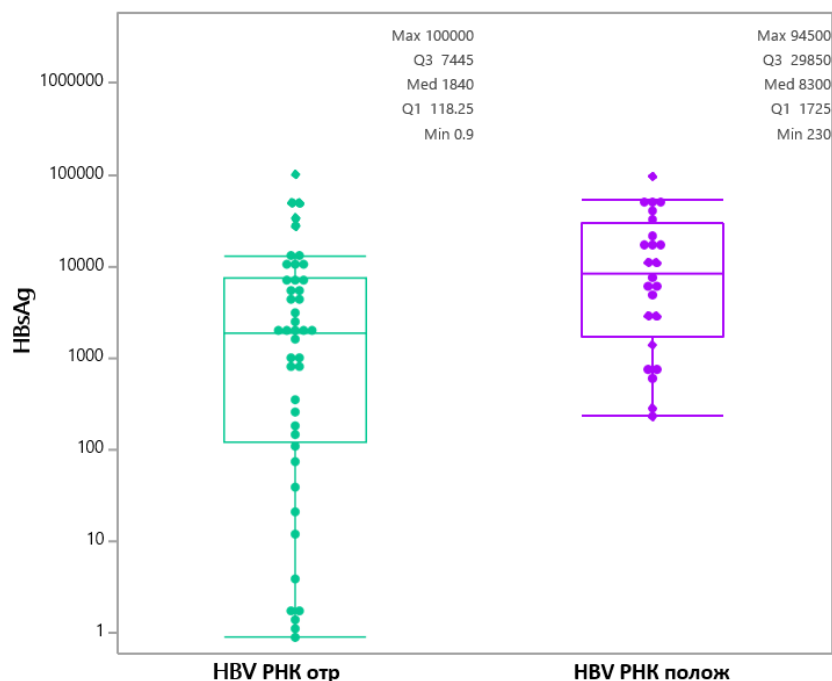


Рисунок 5. Показатели HBV РНК и qHBsAg у больных ХВГВ с дельта агентом

Уровни qHBsAg у пациентов с ХГВ+D, особенно на фоне цирроза, были существенно выше, чем при моноинфекции ХГВ. Эти различия отражают межвирусное взаимодействие, зависимость HDV от HBsAg и сохраняющуюся активность вируса в условиях цирроза (рис. 6).

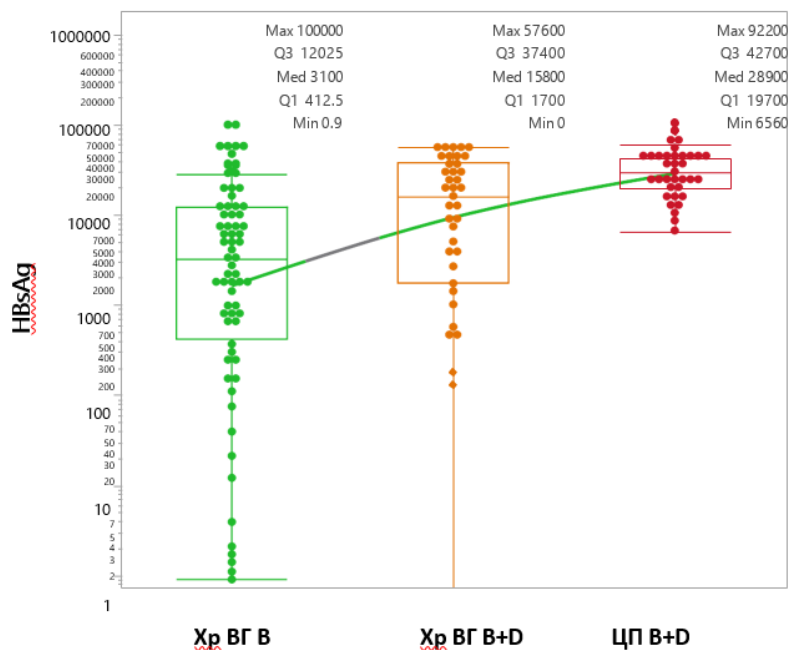


Рис.6. Состояние qHBsAg у больных ХВГВ без дельта агента, ХВГВ с дельта агентом, ЦП В с дельта агентом

В шестой главе диссертации под названием «Изменение динамики маркеров ВГВ под влиянием нуклеозидных аналогов у больных с диагнозом хронический вирусный гепатит В» изучены рассмотрена динамика HBV ДНК, HBV РНК и qHBsAg на фоне терапии нуклеозидными аналогами – тенофовир алафенамидом (25 мг). В исследование были включены 45 ранее не леченных пациентов с ХГВ; средний возраст составил $38,5 \pm 9,4$ (24–62) года, среди них было 32 (71,1 процента) женщины и 13 (28,8 процента) мужчин. Пациенты принимали тенофовир алафенамид 25 мг один раз в сутки во время или после еды и проходили клинико-лабораторный контроль каждые 3 месяца.

В результате терапии у большинства пациентов наблюдалось снижение уровня HBV ДНК до недетектируемых значений. Однако спустя 9–12 месяцев лечения у значительной части пациентов (примерно у одной трети) сохранялась положительная HBV РНК. Это указывает не столько на персистенцию полноценной репликации, сколько на то, что транскрипционная активность сссDNA полностью не подавлена. Таким образом, совместная оценка динамики HBV РНК и qHBsAg наряду с HBV ДНК предоставляет важную дополнительную информацию для выявления остаточной вирусной активности, индивидуализации длительности терапии и прогнозирования вероятности достижения функционального излечения. (рис. 7).

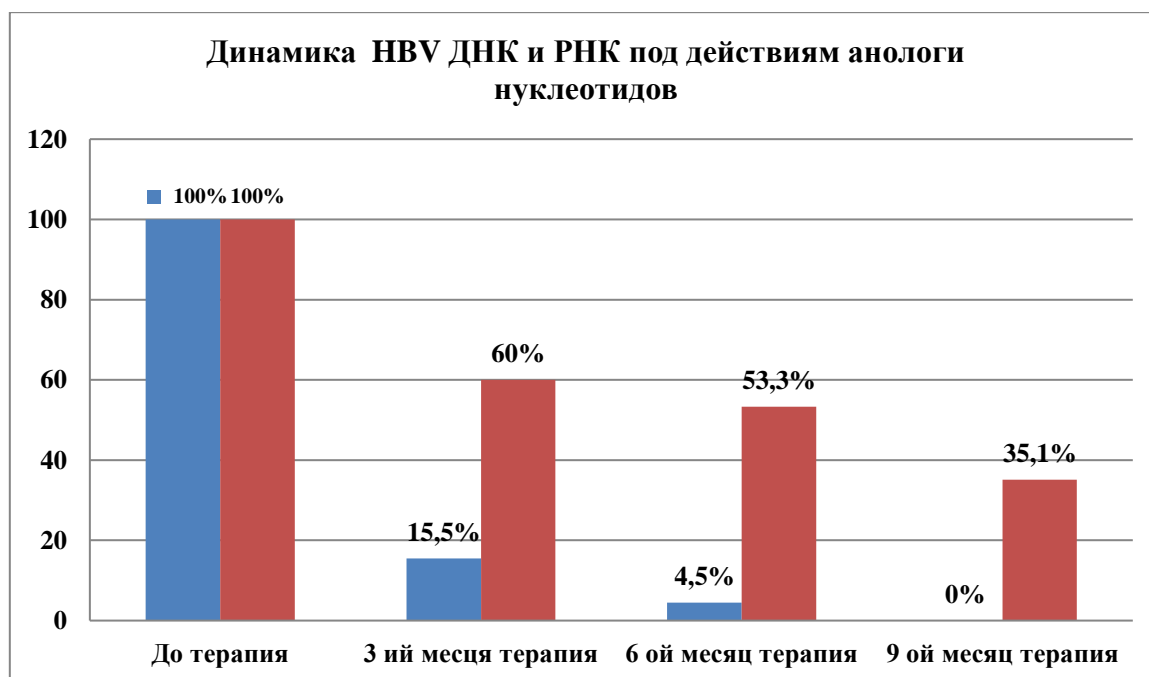


Рис.7. Снижение маркеров HBV под влиянием НА

Хотя это указывает на то, что репликация вируса была эффективно остановлена, транскрипционная активность вируса гепатита В - то есть экспрессия вируса через сссDNA - в определенной степени сохраняется.

На основании полученных данных в диссертации научно-практически обосновано, что использование маркеров HBV РНК и qHBsAg в сочетании с традиционными показателями HBV ДНК и серологическими маркерами обладает высокой диагностической и прогностической ценностью при

клиническом мониторинге, выборе тактики лечения и оценке риска осложнений у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и суперинфекцией В+D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) медицинских наук по теме «Клиническое и прогностическое значение маркеров HBV при хронических гепатитах В и D» были сделаны следующие выводы:

1. Обнаружение в сыворотке РНК HBV независимо от наличия или отсутствия ДНК HBV свидетельствует о сохранении транскрипционной активности вируса, и ее выявление дополняет оценку вирусной активности при хроническом гепатите В в связи с биохимической активностью заболевания.

2. Соотношение уровней РНК HBV и qHBsAg зависит от вирусологического статуса пациентов, причем высокое содержание qHBsAg в случаях, когда ДНК HBV низкая или не обнаруживается, но обнаруживается РНК HBV, отражает гетерогенность источников HBsAg и вирусологических состояний хронической HBV-инфекции.

3. Несмотря на то, что большинство (84,5%) пациентов, не получавших ПВТ, оценивались как неактивные и имеющие низкую вирусную нагрузку, комплексный анализ новых маркеров показал, что 41,7% пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, не получавших ПВТ, входят в «серую зону» и требуют тщательного мониторинга.

4. При коинфекции HBV/HDV наблюдается специфический профиль маркеров HBV с относительно высокими уровнями qHBsAg при сниженной репликационной активности, что подтверждает межвирусные взаимодействия между HBV и HDV и зависимость репликации HDV от экспрессии HBsAg.

5. Установлено, что при лечении аналогами нуклеозидов в течение 9 месяцев у трети больных хроническим вирусным гепатитом В сохраняется РНК HBV, а у всех больных исчезает ДНК HBV.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL OPERATING UNDER THE
SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 FOR AWARDING
ACADEMIC DEGREES, AFFILIATED WITH THE TASHKENT STATE
MEDICAL UNIVERSITY AND THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC
DISEASES**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND
PARASITIC DISEASES, RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY**

RAKHMANOVA AZIZA MAKHMARAJABOVNA

**THE CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HBV
MARKERS IN CHRONIC HEPATITIS B AND D**

**14.00.10 - Infectious Diseases
03.00.04 - Microbiology and Virology**

**ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
DISSERTATION IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2026

The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was registered by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under №B2024.1.PhD/Tib3548.

The Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was performed at the Research institute of Virology of the Republican specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.tashmeduni.uz) and Information and Educational portal on of «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisors:

Musabayev Erkin Isakovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

Kasimova Rano Ibragimovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Dolimov Toxir Kenjabekovich

Doctor of Medical Sciences

Mixailov Mixail Ivanovich

(Russian Federation)

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

Leading organization:

Samarkand state medical university

Defense will take place on «___» _____ 2026, at _____ the meeting of the one-time Scientific Council, established under the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.01 at the Tashkent State Medical University, The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases. Address: 100109, Tashkent, Uchtepa district Zakovat str.2. Tel./fax: (+99871) 243-36-05).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (is registered under №_____). (Address: 100109, Tashkent city, Farobi 2, Tel/ Fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2026 y.

(mailing report №_____ on «_____» _____ 2026 y).

L.N. Tuychiev

Chairman of the one-time Scientific council based Chairman of the Scientific council for the awards of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.U. Tajiyeva

Academic secretary of the Specialized Scientific council, established under the scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

B.M. Tadjiev

Vice-chairman of the Scientific seminar at the one-time Scientific council, based at the Scientific council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study is to evaluate the clinical and prognostic significance of HBV markers in patients with chronic hepatitis B and D virus.

The object of the study were 243 patients diagnosed with chronic hepatitis B virus and chronic hepatitis B virus with delta co-infection.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, it has been proven that the continuation of viral replication in patients with chronic hepatitis B, in which HBV DNA is negative, is associated with HBV RNA in the transcription phase in blood serum;

for the first time, it has been proven that 41.7% of patients with chronic hepatitis B belong to the uncertain phase of the virus and serve as a marker of HBV RNA/qHBsAg for patient monitoring;

it is substantiated that after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B, dissociation between HBV RNA/qHBsAg markers is preserved due to the formation of HBsAg from integrated DNA;

for the first time, it was established that the observed changes in virological parameters in patients receiving antiviral therapy with HBV DNA negative and HDV RNA positive were associated with the predominance of HDV replication.

Implementation of Research Results. Based on the minutes of meeting No. 27 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, dated October 24, 2025, and its conclusion on the practical implementation of the research findings:

First scientific novelty: the results, according to which it was proven for the first time that the continuation of virus replication in patients with chronic hepatitis B with negative HBV DNA is associated with HBV RNA during the transcription phase in blood serum, were integrated into the methodological recommendations "The significance of qHBsAg in the diagnosis of hepatitis B," approved by the Expert Council of the Research Institute of Virology No. 1n-r/6 dated May 20, 2025. These proposals were put into practice by the order of the Fergana Regional Branch of the RSSPCEMPID dated June 28, 2025 No. 44 and the Bukhara Regional Branch of the RSSPCEMPID dated July 2, 2025 No. 33 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 24, 2025 No. 27). *Social impact:* After the introduction of this scientific novelty into practice, physicians can identify patients in whom viral replication continues even during the occult phase, assess inflammatory processes earlier, and select treatments individually. Consequently, this expands the opportunities to prevent complications associated with chronic viral hepatitis B (cirrhosis, hepatocellular carcinoma), improve patients' quality of life, and control the disease. *Economic efficiency:* Qualitative analysis of HBV RNA by PCR is a clinically and economically sound strategy for treating patients. The cost per patient using this method is 115,000 UZS, which is 99,000 UZS cheaper than the quantitative analysis of HBV DNA by PCR (214,000 UZS). According to existing protocols, antiviral therapy can be discontinued if an HBV DNA PCR test shows a negative result; however, in this case, the risk of continued viral replication and the potential

development of liver cirrhosis remains. This is because a positive HBV RNA test result can lead to disease progression even with a low or undetectable viral load;

Second scientific novelty: the results, according to which it was proven for the first time that 41.7% of patients with chronic hepatitis B belong to the gray phase of the virus and serve as a RNA/qHBsAg HBV marker for patient monitoring, were integrated into the methodological recommendations "The Significance of qHBsAg in the Diagnosis of Hepatitis B," approved by the Expert Council of the Research Institute of Virology No. 1n-r/6 dated May 20, 2025. These proposals were implemented in practice by the order of the Fergana regional branch of the RSSPCEMPID dated June 28, 2025 No. 44 and the Bukhara regional branch of the RSSPCEMPID dated July 2, 2025 No. 33 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 24, 2025 No. 27). *Social Efficacy:* The practical application of new biomarkers allows for a precise assessment of viral replication and activity in patients, enabling the individual selection of treatment tactics and the prevention of complications. This reduces the likelihood of applying excessive or ineffective therapy and decreases the risk of developing cirrhosis and liver cancer. Concurrently, epidemiological surveillance of chronic hepatitis B virus will be strengthened, the burden of infectious liver diseases on public health will be reduced, and the quality of life for patients will improve. *Economic Efficacy:* The quantitative analysis of HBsAg and the strategy of applying antiviral therapy costs 2,483,000 UZS per patient. This represents an additional cost of 2,269,000 UZS compared to the PCR method. At the same time, the strategy helps prevent HCC and liver transplantation, providing 90% clinical efficacy. This, in turn, allows for savings of approximately 300 million UZS per patient. As a result, the total direct economic savings amount to 297.7 million UZS, which confirms the high economic efficiency of the strategy;

Third scientific novelty: the results, according to which it was first substantiated that after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B, due to the formation of HBsAg from integrated DNA, dissociation between HBV RNA/qHBsAg markers persists, were integrated into the methodological recommendations "The Significance of qHBsAg in the Diagnosis of Hepatitis B," approved by the Expert Council of the Research Institute of Virology on May 20, 2025, No. 1n-r/6. These proposals were implemented in practice by the order of the Fergana regional branch of the RSSPCEMPID dated June 28, 2025, No. 44 and the Bukhara regional branch of the RSSPCEMPID dated July 2, 2025, No. 33 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 24, 2025, No. 27). *Social Efficacy:* This scientific innovation lays the groundwork for the early detection of latently active infection in patients entering the indeterminate phase, and for establishing individual monitoring and treatment strategies for them. It also serves to comprehensively and accurately assess the epidemiological situation related to chronic hepatitis B virus and to increase the effectiveness of preventive and clinical measures. *Economic Efficacy:* Continuing AVT using a combined strategy (quantitative HBV RNA + qHBsAg + HBV DNA) in cases where a patient is HBV DNA negative but HBV RNA positive and qHBsAg < 1000 IU/ml requires a direct cost of 2,812,000 UZS per patient. Considering a

15% risk of severe complications over 10 years, valued at 300 million UZS, the expected total cost is 7,312,000 UZS. In contrast, if AVT is discontinued, this figure reaches 27,412,000 UZS. With an efficacy of 90% versus 40%, this approach is considered dominant and provides a net economic saving of 20.1 million UZS per patient over 10 years (ICER = -40.2 million UZS);

Fourth scientific novelty: for the first time, based on the analysis of the dynamics of HBV DNA, HBV RNA, and qHBsAg markers against the background of treatment with nucleoside analogs, the possibility of assessing the effectiveness of treatment and predicting the development of hepatocellular carcinoma was determined, and the results were integrated into the methodological recommendations "The Significance of qHBsAg in the Diagnosis of Hepatitis B," approved by the Expert Council of the Virology Research Institute on May 20, 2025, No. 1n-r/6. These proposals were put into practice by the order of the Fergana Regional Branch of the RSSPCEMPID dated June 28, 2025 No. 44 and the Bukhara Regional Branch of the RSSPCEMPID dated July 2, 2025 No. 33 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 24, 2025 No. 27). *Social effectiveness:* Based on this data, the correct choice of treatment and monitoring strategies is important for public health and contributes to reducing the burden of diseases associated with HCV. *Economic efficiency:* The combined strategy (PCR of HBV RNA + qHBsAg + quantitative PCR of HBV DNA + continued VT) requires direct costs of 2,812,000 soums per patient, but taking into account the 10-year risk of severe complications of 15% and their cost of 300 million soums, the expected total cost is 7,312,000 soums. When performing only a quantitative PCR of HBV DNA with discontinuation of antiviral therapy, this indicator reaches 27,214,000 soums. Thus, with an efficiency of 90% versus 40%, this approach is dominant and provides net savings of 19.9 million soums per patient over 10 years (ICER = -39.8 million soums), which confirms its high clinical and economic feasibility.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Рахманова А.М. Kasimova R.I. Madraximov Sh.F. Xurramov A.X. Raхmanov M.I. Surunkali virusli gepatit В bilan kasallangan bemorlarni HBsAg ning miqdoriy tarkibi bo‘yicha farqlashda klinik va laborator ko‘rsatkichlarining ma’lumotlilikigi // Tibbiyotda yangi kun. – Toshkent, 2024. – №4 (66). – В. 840–845. – ISSN 2181-2187. (14.00.00; №22).

2. Рахманова А.М. Kasimova R.I. Salomov Q.M. Raхmanov M.I Surunkali virusli gepatit В bilan kasallangan bemorlarni HBsAg ning miqdoriy tarkibini tekshirishda zamonaviy yondashuv // Pediatriya. – Toshkent, 2024. – №2. – В. 130–136. – ISSN 2091-5039. (14.00.00; №16).

3. Рахманова А. М. Касимова Р. И. Рахманов М. И. Ким Н.Г. Роль qHBsAg и HBV РНК в переходе хронического гепатита В в цирроз печени // Medicine and Innovations. – Ташкент, 2025. – №2 (18). – С. 108–115. – ISSN 2181-1873.

4. Рахманова А.М. Kasimova R.I., Salomov Q.M. Raхmanov M.I. Hepatitis D Virus (HDV): Epidemiology, Transmission, and Advances in Screening and Management // Journal of Advanced Scientific Research. – Tashkent, 2025. – Vol. 6, Issue 3. – P. 3–15. – ISSN 0976-9595.

5. Рахманова А.М., Касимова Р. И Мусабает Э.И., Рахманов М. И., Мирзаев У.Х. Качественный HBsAg и РНК ВГВ как маркеры скрытой вирусной активности у HBeAg – негативных пациентов на примере когортного исследования в Узбекистане // Журнал Инфектологии. — Санкт-Петербург, 2025. - № 3. – С.82-89. ISSN :2072-6732

6. Мусабает Э.И., Касимова Р.И., Саломов К.М., Рахманов М.И. HBV ДНК манфий бўлган ҳолларда сурункали В гепатитида qHBsAg ва HBV РНКнинг диагностик ва прогностик аҳамияти // Medicine and Innovations. - Тошкент, 2025. - №3 (19). - В.22-29. - ISSN 2181-1873.

II бўлим (II часть; part II)

7. Рахманова А.М. Kan.N.G HBV RNK sinig surunkali virusli gepatit В kasalligini baholashdagi ahamiyati // Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya « Zamonaviy aspektlar parazitologiyada va ichak infeksiyalarining dolzarb muammolari». – Buxoro, 2024. – В. 101.

8. Рахманова А.М. Khodjaeva Sh A modern approach to chronic hepatitis В monitoring // Nauchno-prakticheskaya konferentsiya « Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации ». – Samarkand, 2024. – P. 1017.

9. Мусабает Э.И. Касимова Р.И. Рахманова А.М. Кан Н.Г. Рахманов М.И. Изучение динамики pgRNA и qHBsAg у больных хроническим гепатитом В, не получавших терапии, с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В с

подавленной ДНК HBV // Российская научно-практическая конференция «Победы в Великой Отечественной войне». – Санкт-Петербург, 2025. – С. 86.

10. Rakhmanova A.M, Kan N.G Clinical and prognostic significants of hepatitis B RNA in chronic viral hepatitis B // Infection & Chemotherapy. - Wonju, 2023. - Vol.55, Suppl.1. - P.59.

11. Рахманова А.М., Касимова Р.И., Мусабаев Э.И. Гепатит В нинг ташихисотида qHBsAg нинг ахамияти // Услубий тавсиянома.-Тошкент, 2025.- 20 б.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 06 апреля 2026 года

Объем – 2,22 уч. изд. л. Тираж 50 – Формат 60x84. 1/16.

Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 211 -2026. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa
uyi»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru