

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚҲЙИШ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ
ИНСТИТУТИ**

МАЛИКОВ ОЛИМ

**ГЕПАТИТНИНГ В ВА С ВИРУСИ ТАЪСИРИДА ЖИГАРНИНГ
ДИФФУЗ ШИКАСТЛАНИШИДАН КЕЛИБ ЧИҚҚАН АНЕМИЯ-
ГЕМОДЕПРИССИЯНИНГ ПАТОГЕНЕЗИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА
ДАВОСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Маликов Олим

Гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз
шикастланишидан келиб чиққан анемия-гемодепрессиянинг
патогенези, диагностикаси ва давосини оптималлаштириш 3

Маликов Олим

Клиника, патогенез, диагностика и принципы коррекции анемий-
гемодепрессий, обусловленных хроническими вирусными гепатитами
«В», «С» и циррозом печени 33

Malikov Olim

Clinic, pathogenesis, diagnostics and principles of correction of anemia-
hemodepressions caused by chronic viral hepatitis «b», «c» and liver
cirrhosis 65

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 70

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚҲЙИШ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ
ИНСТИТУТИ**

МАЛИКОВ ОЛИМ

**ГЕПАТИТНИНГ В ВА С ВИРУСИ ТАЪСИРИДА ЖИГАРНИНГ
ДИФФУЗ ШИКАСТЛАНИШИДАН КЕЛИБ ЧИҚҚАН АНЕМИЯ-
ГЕМОДЕПРИССИЯНИНГ ПАТОГЕНЕЗИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА
ДАВОСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.DSc/Tib 265 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Гематология ва қон қуйиш илмий-текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.tma.uz ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг www.ziynet.uz манзилларида жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Бахрамов Саиджалол Махмудович
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Расмий оппонентлар:

Солиев Қодиржон Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сулейманова Дилора Нагаловна
тиббиёт фанлари доктори

Ахмедова Холида Юлдашевна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Гематология ва трансфузиология илмий-текшириш институти (Россия, Санкт-Петербург)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2017 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru. ТТА 2-ўқув бино «б» корпуси, 1-қават, 7-хона).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Фаробий кўчаси 2-уй. ТТА 2-ўқув бино «б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2018 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

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

Б. Х.Шагазатова

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

А.Л.Аляви

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Вирусли хавфсизликни таъминлаш гемотрансфузион даволашда муҳим вазифани бажаради. Бугунги кунда «трансфузиядан кейинги гепатитлар (ТКГ) билан касалланиш дунёнинг турли мамлакатларида 5% дан 17% гачани ташкил этади»¹. Сўнги йилларда жаҳон тиббиётида гепатотроп вирусларининг (В, С, Д) нафақат жигар тўқималарида, балки бошқа тўқималарда ҳам ривожланиши, гемопозитик тўқима ва ҳужайраларни шикастлаши мумкинлиги янгилик сифатида кўрсатилмоқда. Шунинг учун қондаги эритроцитлар мембранасидаги адсорбция-ёпишган жигар тўқима антигенларини аниқлаш анемия-гемодепрессия ривожланишида жигарнинг сурункали В ва С вируслари билан шикастланишини нафақат ташхислаш, балки башоротлашда ҳам муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиққан анемия-гемодепрессиялари патогенези, диагностикаси ва давосини оптималлаштириш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Улардан кўзланган мақсад анъанавий даволаш усулларининг беморлардаги анемия гемодепрессиясида жигарнинг сурункали В ва С вируслари билан зарарланишига тааллуқли бўлган жигар шикастланмаган аралаш сабабли камқонликнинг даволаш самарадорлиги, беморларда касалликни одатий даволашгача ва даволангандан кейин радиактив техникий ТС–99 билан текшириб гемопозитик ниҳолатининг суяклар кўмигидаги, биокимёвий ва темир моддасининг қондаги кўрсаткичларини ҳар тарафлама даволашгача баҳолаш тизимини асослаш, асосий иммун кўрсаткичлари ва баъзи махсус иммун кўрсаткичларнинг одатий даволашгача ҳолатини аниқлаш ҳамда касалликни маҳаллий янги дори воситаларини қўллаган ҳолда даволаш самарадорлигини баҳолаш, беморларда аутоиммун синдроми, даволашда иммуносупрессор сифатида глюкокортикоид гормонларини қўллаш самарадорлигини патогенетик асослаш ва консерватив даволашдан самарадорлиги кам бўлган спленэктомия амалиётини кўрсатма бўйича ўтказишни тавсия қилишдан иборат. В ва С вируслари билан стационар шароитда даволанган беморларни олти ой ва ундан кўпроқ муддатда амбулатор- диспансер шароитида йилда икки мартадан кам бўлмаган патогенетик даволаш лозимлиги ва бунда замонавий тиббий технологияларни қўллаш ва беморлар яшаш тарзини яхшилаш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, турли қон ва қон яратиш тизими касалликларини ташхислаш, даволаш ва профилактикаси сифатини оширишга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «ихтисослаштирилган

¹Самсыгина Г.А., Шербакова М.Ю., Гуревич О.Е. Случай аутоиммунного гепатита с исходом в цирроз печени. //Педиатрия, 2004. №4. – С. 91–93.

тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, ноғиронликнинг олдини олиш»²га қаратилган муҳим вазифалар белгиланди. Ушбу вазифаларни амалга оширишда гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиққан анемия-гемодепрессиялари патогенези, ташхисоти ва даволашни оптималлаштириш самарадорлигини таъминлаш, даволаш тактикасини ишлаб чиқиш, айниқса, кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратadbирлари тўғрисида» ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ–2221-сон «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлиғини муҳофаза қилиш бўйича 2014–2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.³ Гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиқувчи анемия-гемодепрессиялари патогенези, ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий-тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, National Institutes of Health (АҚШ), University of Vienna (Австрия), University of Catania (Италия), Department of Gastroenterology and Hepatology Vienna (Австрия), Osaka University Graduate School of Medicine (Япония), University of Toronto (Канада), Capital Medical University, (Хитой) Гематология илмий маркази (Россия), Гематология ва транзфузиология ИТИ (Россия), Федерал илмий-клиник марказининг гематология, онкология ва иммунологияга тегишли Рязань филиали (Россия), И.М.Сеченов номидаги Москва тиббиёт академияси (Россия), Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиқувчи анемия-гемодепрессиялари патогенези,

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳида қуйидаги манбалардан фойдаланилди: www.admissions.cn/ccmu, www.tmu.edu.tw, www.asu.edu.eg, en.unito.it, www.azhar.edu.eg, www.ub.edu, www.ut.ac.ir, www.unimi.it, med.uz/hematology.

ташхисоти ва давосини оптималлаштириш мақсадида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: вирусли гепатитнинг апластик камқонлик билан бирга кечиши асоратлари асосланган (Capital Medical University, Хитой); сурункали гепатитда камқонлик касаллигида гемодиализнинг ўрни ва аҳамияти асосланган (Taipei Medical University, Тайван); сурункали гепатит HBV ва HCV вируслари билан жигарнинг оғир зарарланишида қон ўсма касалликлари ривожланганда турли режадаги усулларда рибовирин, интерферон, энтокавир, соофосбувир каби вирусга қарши дори воситаларини ишлатиш зарурлиги исботланган (University of Vienna, Австрия; University of Catania, Италия); беморларда сурункали вирусли С гепатитининг анемия билан бирга кечишида гемопозз ҳолати таҳлил қилинган ва унинг натижалари исботланган (Department of Gastroenterology and Hepatology, Vienna, Австрия; University Osaka, Япония); беморлар сурункали С вирусли гепатитда Рибоворин ва Интерферон- α қўллаб даволанганда аутоиммун гемолитик анемия пайдо бўлиши ва гемоглоби кўрсаткичлари кескин пасайиши асосланган (Федерал гематология маркази, Россия, Москва; И.М.Сеченов номидаги иккинчи тиббиёт академияси, Россия, Москва; Beth Israel Hospital, Исроил); анемия-гемодепрессиянинг сурункали вирусли В ва С гепатитлари ҳамда жигар циррози билан бирга кечишида патогенезининг ўзига хослиги исботланган (Санкт-Петербург Гематология ва трансфузиология илмий-текшириш институти, Россия); анемия-гемодепрессия жигарнинг сурункали В ва С вируси билан шикастланганда беморларни даволашга ҳар тарафлама комплекс ёндашиш тизими исботланган (University of Catania, Италия; University Toronto, Канада); гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиқувчи анемия-гемодепрессиялари патогенези, ташхисоти ва давосини оптималлаштириш тизими яратилган (Гематология ва қон қуйиш институти, Ўзбекистон).

Дунёда гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиқувчи анемия-гемодепрессиялари патогенези, ташхисоти ва давосини оптималлаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда: анемия гемодепрессияда жигарнинг сурункали В ва С вируслари билан зарарланишига тааллуқли бўлган жигар шикастланмаган аралаш сабабли анемиянинг самарадорлигини асослаш; беморларда биокимёвий ва темир моддасининг қондаги кўрсаткичларини ҳар тарафлама даволашгача баҳолаш тизимини асослаш; асосий иммун кўрсаткичлари ҳамда махсус иммун кўрсаткичларининг анъанавий даволашгача ҳолатини ўрганиш ва касалликни маҳаллий янги дори воситаларини қўллаган ҳолда даволаш самарадорлигини баҳолаш, консерватив даволашдан самарадорлиги кам бўлган спленэктомия амалиётини кўрсатма бўйича ўтказишни тавсия қилишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ушбу мавзу бўйича чоп этилган мақолаларнинг кўпчилиги муаммога бир тарафлама баҳо бериш билан чекланган (Мамаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С., 1990; Арипова Г.А., Умарова А.А., Петрова

Г.А., 2005; Ивашкин В.Т., 2001; Руских А.В. ва бошқ., 2005; Chang К.М., Reharman В., 1995; Schuchmann М., Galle Р.Р., 2001). Анемияда гемодепрессиянинг гепатотроп В ва С вируслари билан сурункали кечишида тўғри ташсис қўйиш ҳам тўлиқ асосланмаган (Мамаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С., 2003; Моршакова Е.Ф., Павлов А.Д., 2000; Мусаева Н.Б. ва бошқ., 2006; Armiakina О.Л., 2005; Nelson D.R., Lay J.V. 1998). Эритроцитлар кислородни тўқимага олиб бориб, улардан чиққан угликис газини олиб қайтишдан ташқари, қондаги кўплаб антигенлар, бактериал полисахаридлар, вируслар ва иммун комплексларини пассив адсорбция қилиш хусусиятига ҳам эга (Василенко В.Г., 1983; Chang К.М. ва бошқ., 1997). Шунинг учун қондаги эритроцитлар мембранасидаги адсорбция-ёпишган жигар тўқима антигенларини аниқлаш анемия-гемодепрессиясининг ривожланишида жигарнинг сурункали (В ва С вируслари билан) шикастланиши нафақат ташхисот, балки башоратлаш аҳамиятига ҳам эга (Турбина Н.С. ва бошқ., 1990; Павлов Ч.С. 2000; Мусаева Н.Б. ва бошқ., 2006). Бундан ташқари жигарнинг сурункали шикастланиши, жумладан, вирус сабабли (В, С, Д ва бошқа) шикастланганда ҳам организмда иммунологик мувозанат бузилиши, мононуклер фагоцитлар фаоллиги ортиши, аутоиммун-агрессия ҳолати юзага чиқиши, эритроцитлар, лейкоцитлар ва тромбоцитларни шикастлаши, қонда 1, 2, 3 қаторли цитопения ҳолати пайдо бўлиши асосланган (Апросина З.Г. ва бошқ., 1996; Буеверов О.А. ва бошқ., 2000; Fanaux Р., 1996).

Мамлакатимизда сўнгги йилларда камқонлик касалликларининг, асосан, темир танқислиги, гемоглобинопатия, наслий ва орттирилган гемолитик камқонлик, маълум ёшдаги камқонликлар (ўсмир ёшдаги, туғиш ёшдаги аёллар, катта ёшдаги кишилар) ўрганилмоқда (Фарманкулов Х.К., 1994; Азимова Д.А. ва бошқ., 1995; Бахрамов С.М. ва бошқ., 1995; 2011; Сулайманова Д.Н. ва бошқ., 2005; Калменов Г.Т., 1995, 2001; Болтаев Х.Ж., 1996). Лекин жигарнинг сурункали вирусли (В, С, Д) шикастланиши билан кечувчи анемия-гемодепрессия ҳолати деярли ўрганилмаган. Республикамизда анемия ва периферик қон хужайралари 1, 2, 3 қаторли цитопеник ҳолатининг сурункали вирусли В ва С гепатитлари билан кечиши етарли даражада тарқалган бўлиб, уларнинг профилактикаси, самарали даволаш усуллари ва касалларни соғломлаштиришга қаратилган чоратadbирларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Сўнгги йилларда жаҳон тиббиётида гепатотроп вирусларининг (В, С, Д) нафақат жигар тўқималарида, балки бошқа тўқималарда ҳам ривожланиши, гемопозетик тўқима ва хужайраларни шикастлаши мумкинлиги янгилик сифатида кўрсатилмоқда ҳамда бунинг натижасида келиб чиқадиган асоратларнинг жуда катта хавфи таъкидланмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимининг бозор иқтисодиётига ўтганлиги ҳамда ушбу патологияли беморларнинг кўпчилигини иқтисодий кам таъминланган фуқаролар ташкил этиши ҳисобга олинса, беморларни дифференциаллашган ҳолда даволаш, амбулатор-диспансер кузатувни кучайтириб, даволаш харажатларини минималлаштириш йўллари қидириб топиш бугунги куннинг долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим масала эканлиги аён бўлади. Республикамизда

бундай патологияли беморларни мақсадли ўрганиш, даволаш, амбулатор-диспансер шароитда кузатиш, соғломлаштириш, ҳаёт сифатини яхшилаш алгоритми қабул қилинмаган муаммонинг ўз ечимини кутаётган яна бир жиҳати бўлиб ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан мослиги. Диссертация тадқиқоти Гематология ва қон қуйиш институти илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ А–9–147 рақамли «Анемия-гемодепрессияда жигарнинг сурункали вирусли шикастланишига тааллуқли В ва С вируслари касалликни кечишида ва ривожланишини ташхислаш ва даволашнинг янги истиқболли усулларни ишлаб чиқиш» (2008–2012) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади анемия-гемодепрессиянинг В ва С гепатитларда жигарнинг сурункали вирусли шикастланишини тўғри ташхислаш ва самарали даволашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

одатий даволаш усулларининг беморлардаги анемия-гемодепрессияда жигарнинг сурункали вирусли шикастланишига тааллуқли (АГЖСВШТ) бўлган (В, С вируслари билан) ва жигари шикастланмаган аралаш сабабли анемияда (АСА) самарадорлигини баҳолаш;

беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда одатий даволашгача ва даволангандан кейин радиактив техниций (ТС–99) билан текшириб гемопоз ниҳолатининг суяклар кўмигидаги ҳолатини баҳолаш;

беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда биокимёвий ва темир моддасининг қондаги кўрсаткичларини ҳар тарафлама даволашгача баҳолаш;

беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда асосий иммун кўрсаткичлари ва баъзи махсус иммун кўрсаткичларининг одатий даволашгача ҳолатини кўрсатиш;

беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда маҳаллий яратилган янги дорилар – кобавит, лакта-Флорни қўллаб даволашнинг самарадорлигини баҳолаш;

АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда беморларда аутоиммун синдроми кузатилса, даволашда иммуносупрессор сифатида глюкокортикоид гормонларни қўллашни патогенетик асослаш ва консерватив даволашдан кам самара бўлганда спленэктомия амалиётини кўрсатма бўйича ўтказишни тавсия этиш;

беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда ҳар тарафлама мукамаллашган даволаш усули тавсия қилиниб, бунда рекомбинат технологияли гемостимулятор, гепатопротектор, интерферон индукторлари ва иммуномодуляторларни қўллаш, гематолгик кўрсаткичлар мониторингини даволашдан кейин (6 ойдан кўп бўлган муддатда) ўтказишни тавсия этиш;

АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда стационар шароитда даволангандан кейин узок муддатли (6 ой ва ундан кўп) даврда амбулатория диспансер шароитида йилда 2 мартадан кам бўлмаган узок муддат (3 йилдан

кам бўлмаган) қўллаб турувчи патогенетик даволаш лозимлиги ва бунда замонавий тиббий технологияларни қўллашни асослаш, ушбу усулнинг беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва қисман меҳнат фаолиятини тиклашга олиб келишини исботлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти шифохонасида кузатилган ва даволанган 15 ёшдан 52 ёшгача бўлган 299 нафар анемия-гемодепрессияда жигарнинг сурункали вирусли шикастланиши билан хасталанган ҳамда жигари шикастланмаган АСАли 40 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб периферик қон, жигар тўқимаси, суяк кўмиги аспириати ҳамда биоптати материаллари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда умумклиник, гематологик, серологик, биокимёвий, радиологик, иммунологик, гистологик, ультратовуш текшируви, эндоскопик ва статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор анемия-гемодепрессияда жигарнинг сурункали вирусли шикастланишига тааллуқли В ва С вируслари касалликни кечишида ва ривожланишида клиник, гематологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари очиб берилган;

илк бор анемия-гемодепрессияда жигарнинг сурункали вирусли шикастланишида иммунологик ва феростатус дисбалансларининг патогенетик аҳамияти кўрсатилган;

беморларда анемия-гемодепрессия билан кечадиган жигарнинг сурункали вирусли шикастланишини даволаш жараёнида темир моддаларни қўллаш мумкин эмаслиги исботланган;

жигарнинг В ва С вирусли сурункали шикастланишида беморларда аутоиммун компонентининг ҳосил бўлиши натижасида камқонлик-цитопения ҳолати юзага келиб, гармонотерапия самарасизлиги ҳолатида спленэктомия зарурати исботланган;

анемия-гемодепрессияда жигарнинг сурункали вирусли шикастланишини самарали даволашда гемостимулятор, гепатопротектор, иммуномодулятор, интерферон индуктори ва жигар фиброзга қарши комплекс даволаш тизими ишлаб чиқилган;

анемия-гемодепрессияда жигарнинг сурункали вирусли шикастланишини амбулатор-диспансер шароитда самарали терапевтик тиббиёт технологиясига таянган ҳолда давонинг давомийлигига асосланган беморларнинг меҳнат қобилиятини тиклаш тизими яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

анемия-гемодепрессиянинг жигар сурункали вирусли шикастланишига тааллуқли (АГЖСВШТ) бўлганда (В ва С вируслари билан) унинг оғирлик даражасини баҳолашнинг янги мукамаллашган усули тавсия этилган;

беморлар АГЖСВШТ (В ва С вируслари билан) бўлганда касаллик аутоиммун компоненти билан кечувчи глюкокортикостероид гармонларини асосли ва етарли дозада иммунодепрессант сифатида қўллаш тавсия этилган;

консерватив даволаш самарадорлиги клиник, гематологик жиҳатдан кам бўлганда жарроҳлик йўли – спленэектомия амалиётини асосли қўллаш таклиф этилган;

беморлар АГЖСВШТ (В ва С вируслари билан) бўлганда амбулатория-диспансер шароитида навбатма-навбат стационар, амбулатор-диспансер шароитида ва 3 йилдан кам бўлмаган муддатда соғломлаштириш тизими ишлаб чиқилган ҳамда беморларга стационар шароитда кетадиган маблағлар миқдори сезиларли қисқартирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, гематологик, биокимёвий, цито-гистологик, радиоизотоп, ультратовуш, эндоскопик усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологиясини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, гематологик, биокимёвий, цито-гистологик, радиоизотоп, ультратовуш, эндоскопик усулларига ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти АГЖСВШТ бўлган беморларни (В, С вируслари билан) комплекс текшириш асосида уларнинг ҳолати клиник ва патогенетик баҳоланиб, ишлаб чиқилган диагностик мезонлар ҳамда анемия-гемодепрессиянинг оғирлик даражасини баҳолашда фақат гемоглабин кўрсаткичига асосланилувчи одатий усулга муқобил бўлган ва ҳамма асосий гематологик кўрсаткичларни (гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар ва тромбоцитлар) инобатга олувчи усул таклиф этилганлиги билан изоҳланади. Ушбу усул беморлар меҳнат қобилиятини қисман тиклашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти татбиқ этилган усулнинг қўлланилиши натижасида кўплаб режали муолажаларни қисқартириш имкони яратилди. Олинган натижалар беморларни ўз вақтида назорат қилиш ва адекват даволаш тизими яратилиб, бошқа врачларга ҳам ташхис ва муолажалар йўналишини тўғри танлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиққан анемия-гемодепрессиялар патогенези, диагностикаси ва уларни даволашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали вирусли гепатит В да эритроцитларнинг агрегациясини баҳолаш» услубий қўланамаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 18 майдаги 8н-д/115-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали вирусли В ва С гепатитларда ва жигар циррозига тегишли кечишини ташхислаш ва даволаш тизимини яратиш имконини берган;

«Сурункали гепатит ва жигар циррозида аутоиммун камқонликни ташхислаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 18 майдаги 8н-д/115-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали гепатит ва жигар циррозида аутоиммун камқонлигини ташхислаш ва даволаш тизимининг самардорлигини такомиллаштириш имконини берган;

«Жигарнинг сурункали касалликларни ассосицирланган анемия-гемодепрессиянинг комплекс даволаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 18 майдаги 8н-д/115-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма жигарнинг сурункали касалликлари натижасида ривожаланган камқонлик комплекс даволаш тизимининг самардорлигини такомиллаштириш имконини берган;

гепатитнинг В ва С вирусли таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишдан келиб чиққан анемия-гемодепрессияларининг патогенези, диагностикаси ва давосини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Гематология ва қон қуйиш илмий-текшириш институти, Самарқанд вилояти клиник касалхонаси, Сирдарё вилояти тез тиббий маркази ва Фарғона шаҳар клиник касалхонаси амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 июлдаги 8н-д/154-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сурункали вирусли В гепатитда гемопознинг ҳолатини баҳолаш, периферик қондаги эритроцитларнинг агрегацияга мойиллиги, анемияга олиб келиш йўллари ҳамда касалликнинг ножўя таъсирларини бартараф этиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 47 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса ва фойдаланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Анемия-гемодепрессиянинг сурункали вирусли В ва С гепатитлар ва жигар циррозига тасирида кечишининг патогенизи, ташхиси, клиникаси ва уни коррекциясининг замонавий тенденцияси**» деб номланган биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил этилган. Кейинги 20 йилдаги муаммога тааллуқли адабиётлар таҳлили амалга оширилган ҳамда шу асосда гепатотроп вирусларининг (В ва С) гемопоезга бўлган таъсири, аутоиммун компонентининг жигар сурункали вирусли

(В ва С) шикастланишида симптоматик гемолитик анемия пайдо бўлишида тутган ўрни алоҳида кўрсатилган. Беморларга одатий вирусга қарши интерферон – α -2b дорисини қўллаш ҳамма вақт ҳам мумкин эмаслиги кўрсатиб ўтилган, унинг гемосидерозга олиб келиши таъкидланган, чунки ноаниқ гематологик синдромлар (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гипокоагуляция) бўлганда, интерферон препаратларини периферик қонда анемия, цитопения ва тромбоцитлар адгезиясини пасайтиришини инобатга олинса, бу препаратларни нафақат қўллаш, балки беморлар ҳаётига катта хавф келтириши мумкинлиги ҳам таъкидланади.

Диссертациянинг «**Анемия-гемодепрессиянинг сурункали вирусли В ва С гепатитлар, жигар циррозига тааллуқли кечишидаги клиникаси, патогенези, ташхиси ҳамда уни коррекциялашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида Гематология ва қон қуйиш илмий-текшириш институтида амбулатория ва стационар шароитида 1996 йилдан 2010 йилгача даволанган 299 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) ҳамда 40 нафар АСАли (таққослаш учун) беморларнинг ушбу тадқиқот давомида таклиф этилган усул асосида (Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган, 2004 йил 25 ноябр) анемия-гемодепрессиянинг оғирлик даражасини баҳолаш маълумотлари келтирилган. Ушбу жараёнда шартнома асосида бошқа даволаш муассасалари ҳам иштирок этган. Олинган маълумотларнинг ишончлилиқ даражасини солиштириш учун амалий соғлом донорлар ва беморнинг яқинлари (ихтиёрий) ҳам жалб қилинган (74 киши).

Таклиф этилган усулга кўра гемоглабин даражаси, эритроцит, лейкоцит ва тромбоцитларнинг периферик қондаги миқдорини инобатга олиб, касалликнинг оғирлик даражаси баҳоланади. Бу кенг доирадаги шифоколар –

гематолог, терапевт, акушер-гинеколог, жарроҳлар ва бошқа тоифадаги шифокорларга ҳам услубий қўлланма сифатида тавсия этилган.

Шуни таъкидлаш лозимки, тадқиқот давомида анемия-гемодепрессия оғирлик даражасини жигарнинг сурункали гепатотроп вируслари (В ёки С) билан боғлиқлиги ҳам таҳлил қилинган.

Анемия-гемодепрессиянинг оғирлик даражасида гепатотроп С вируси ва аралаш инфекция В+С ҳиссаси енгил даражага нисбатан 2 маротаба ошди. Анемия-гемодепрессиянинг жигар циррози билан биргаликда кечишида, уларнинг енгил даражасида ҳам С вирус ва аралаш В+С вируслар фоизи 28,6 ва 20% ни ташкил этди.

Бу факт баъзи тадқиқотчилар (Лукина Е.А. ва бошқ., 1999; Roza A., Shetty V, 1996) фикрига тўғри келади. Яъни гепатит С вируси кўпроқ жигар циррозига олиб келади ва бошланиш даврида гематологик кўрсаткичларда катта салбий ўзгаришлар кузатилмайди.

АГЖСВШТ (В, С гепатотром вируслари) бўлганда ташхисни асослашда дастлаб беморарнинг анамнези, клиник кўрсаткичлари, лаборатория кўрсаткичлари ва асбоблар билан текшириш натижаларига асосланиб таҳлил қилинади.

Периферик қон кўрсатмалари (гемоглабин, эритроцит, лейкоцит, тромбоцитлар); биокимёвий кўрсаткичлар (умумий оксил ва унинг фракциялари, биллирубин, жигар цитолитик ферментлари, қон зардобидаги темир моддаси, трансферрин, ферритин миқдори ва бошқ.); асосий иммунологик ва махсус иммунологик кўрсаткичлар, эритроцитларни гемолиз бўлиш даражаси ҳам лабораторияда текширилди, гепатит вирусларининг В, С маркерлари, иммунофермент (ИФ) усули, полимераз, занжирли реакция (ПЗР) усулида ўтказилди.

Тиббий жиҳозлар ёрдамида ультратовуш текшируви (УТ), эндоскоп ёрдамида қизилўнгач, ошқозонни текшириш, суяк кўмигини цитогистологик, жигар ва талоқ биоптати – гистологик текширилди.

Гемопозз планцдарми радиологик текширувда техниций–99 изотопи билан ўтказилди. Бундан ташқари асосий иммун кўрсаткичлар, ауторезока ҳосил қилувчи иммун ҳужайралар одатий усулда ўтказилди, шунингдек, антиген боғловчи лимфоцитлар миқдори (жигар, тромбоцит, бириктирувчи тўқима антигени боғловчи) аниқланди. Аутоэритрофагоцитоз ҳолати кўрсаткичи ҳам ўрганилди.

Тадқиқот давомида Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2000 йил 20 октябрдаги 560-сон буйруғи ҳамда халқаро қабул қилинган сурункали гепатит ва жигар циррози таснифига (Лос-Анжелес шаҳри, АҚШ, 1994) асосланилди.

Барча текширувлар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: I тажриба гуруҳини 90 нафар АГЖСВШТли (В, С вируслари билан) ва 40 нафар АСА бўлган бемор ташкил этди. Уларда одатий даволаш усули самарадорлигининг 3 йиллик натижаси таҳлил қилинди (ретроспектив) ва баҳоланди.

II тажриба гуруҳидаги 84 нафар АГЖСВШТ бўлган (В, С гепатит вируслари билан) беморнинг биокимёвий кўрсаткичлари текширилиб, шундан 62 нафарида асосий иммун кўрсаткичлар, 51 нафарида махсус иммун кўрсаткичлар, 25 нафарида ферритин, трансферрин кўрсаткичи ҳамда трансферрининг темир моддаси билан тўйиниш даражаси ўрганилди.

III тажриба гуруҳини 25 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморлар ташкил қилиб, уларни даволашда одатий даволаш усулига қўшимча гепатопротектор – гемоимуномодулятор Кобавит қўлланилди ва олинган натижалар баҳоланди.

IV тажриба гуруҳи 23 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслар билан) бўлган беморлардан иборат бўлиб, уларни даволашда одатий даволаш усулига қўшимча бирваракайига Кобавит билан Лакто-Флор дориси ишлатилди ҳамда унинг мембрано репаратор, гемо-имуномодулятор, антиоксидант, пролифиратор сифатидаги таъсир кўрсатиш хусусиятлари ҳам инobatга олиниб таҳлил қилинди.

V тажриба гуруҳидаги 19 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморларда аутоиммун компонентлари ривожланганлиги инobatга олиниб, даволаш усулига қўшимча иммунодепрессант сифатида преднезолон қўлланилди (катта дозаларда).

VI тажриба гуруҳидаги 23 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан)да терапевтик даво самараси кам бўлган беморларда керакли тайёргарликдан кейин асосланган кўрсатмалар асосида ўтказилган спленэктомия амалиёти натижалари таҳлил қилинди.

VII тажриба гуруҳини 35 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморлар ташкил эти. Уларда клиник, гематологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар комплекс даводан кейин (терапевтик+жарроҳлик) узок муддат (6 ойдан 36 ойгача) текширилиб таҳлил қилинди ва уларнинг 24 нафарида гематологик кўрсаткичлар мониторинги ўтказилди. Олинган натижаларга таянган ҳолда айтиш мумкинки, ишлаб чиқилган бир йилда 2 мартадан кам бўлмаган ва камида 3 йил давомида қўллаб турувчи даволаш тиббиёт технологияси беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, маълум фоиз беморларда эса меҳнат фаолиятини тиклашга ёрдам беради.

Олинган маълумотларни статистик таҳлил қилишда STATYSTYCA – 6,0 статистик дастуридан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган ва АСА жигари шикастланмаганда одатий даволаш жараёнидаги клиник-гематологик тасвир**» деб номланган учинчи боби уч қисмдан иборат бўлиб, биринчи қисмида АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган 90 нафар беморларда одатий даволаш усулигача бўлган клиник-гематологик тасвир келтирилган (ретроспектив). Бунда шуниси диққатга сазоворки, клиник белгиларнинг беморларда учраши юқорида кўрсатилган 2 гуруҳ беморларида турли даражада. Бундан ташқари клиник симптомларни одатий даволаш усулидан кейин йўқолиш ҳолати ҳам ҳар хил эканлигини кўриш мумкин.

Бобнинг иккинчи қисмида АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган 299 нафар, жигари шикастланмаган АСАли 40 нафар беморнинг одатий даволаш усули ўтказилгандан кейинги клиник-гематологик ҳолати тасвирланган. Бунда одатий даволаш усулидан кейин кўпчилик клиник белгилар АСАли беморларда кескин камайиши, баъзилари бутунлай йўқолиши кузатилган (юракнинг тез уриши, ҳаво етишмаслиги ва терининг оқариши). Гематологик кўрсаткичларда ҳам ишончли ижобий ўзгаришлар қайд этилди. АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморларда бошқача ҳолат кузатилди: бунда касалликнинг кўпчилик клиник белгилари сақланиб қолди (терининг оқариши, баъзида сарғиш тус билан, кўз склерасини сарғишлиги, жигар ва талоқнинг катталиги, қорин деворида вена томирларининг кенгайганлиги ва бошқ.). Гематологик кўрсаткичда ҳам бу беморларда фақат эритроцит кўрсаткичларида (гемоглабин, эритроцитлар) ишончли ижобий натижа кузатилди, бунда қон қисмларининг кўплаб қуйилганлигини (эритроцит массаси) алоҳида таъкидлаш лозим.

Бошқа гематологик кўрсаткичларда беморларда ишончли ижобий натижа олинмади.

31 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморларда гемопоз плацдарми радиактив техницит-99 билан даволашгача текширилиши таҳлилига кўра (ретроспектив) қуйидаги натижалар олинди:

1-гурӯҳда (n=17) периферик қондаги анемия-цитопения ҳолатига сурункали вирусли гепатит йўлдош касаллик ҳисобланган бўлса, бунда гемопоз плацдарми соғлом одамларникидан деярли фарқ қилмади ($P>0,05$);

2-гурӯҳда (n=14) периферик қондаги анемия-цитопения ҳолати жигарнинг вирусли (В, С) циррозига тааллуқли бўлиб, бунда гемопоз плацдармининг марказий суякларда (умуртқа, чанок, сон, болдир ва елка суякларида) камайиши ва, аксинча, унинг периферик суяк кўмигида кенгайиши кўпчилик беморларда (10 кишида) кузатилди.

Бобнинг учинчи қисмида беморларни АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда 3 йил давомида одатий усул билан даволангандан кейин амбулатор-диспансер шароитида кузатиш натижалари баён этилган. Бунда 90 нафар бемордан 11 нафарида (12,2%) клиник соғломлашиб, гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлари меъёрлашганлигини кўриш мумкин. Беморларнинг 26 нафарида (28,8%) клиник кўрсаткичлар барқарорлашиши қайд этилди, лекин улар даврий қувватлаб турувчи давога муҳтож бўлди. 53 нафар беморда (59%) одатий даволаш усулидан кам самара олинди ва шулардан 3 йиллик кузатиш давомида 20 нафар бемор (22,2%) вафот этганлиги аниқланди. 40 нафар АСА билан ва жигари шикастланмаган беморлар 3 йил амбулатор-диспансер шароитида кузатилганда қуйидаги натижалар олинди: клиник-гематологик соғломлашиш 30 кишида (75%), 8 кишида (20%) касалликнинг сурункали рецидив ҳолатга ўтиши ва вақти вақти билан давога муҳтожлиги; 2 нафар (5%) беморда касалликнинг апластик анемияга ўтиши қайд қилиниб, бу даволаш усулини ўзгартиришни талаб этади.

Диссертациянинг «**Беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда биокимёвий кўрсаткичлари, темир моддаси ва темир моддасини сақловчи оксилларнинг қон зардободаги ҳолатини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида 84 нафар беморда биокимёвий кўрсаткичлари (умумий оксил ва унинг фракциялари, биллирубин ва унинг фракциялари, жигарнинг цитолитик ферментлар (АлАТ, АсАТ) текширилди. Шундан фақат 25 беморда феростатус (қон зардободаги темир моддаси ва темир сақловчи оксиллар: ферритин, трансфорринмикдори ва трансферринни темир билан тўйиниши даражаси) ўрганилди. Бунда шу нарса аниқландики биллирубинни кўрсаткичи, хусусан, уни боғланган фракцияси ва жигар цитолитик ферментларининг (АлАТ, АсАТ) қон зардободаги микдори беморларда анемия гемодепрессиянинг оғирлик даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқлиги, яъни тўғри корреляция боғлиқлиги аниқланди.

Беморларнинг деярли ҳаммасида γ -глобулин кўрсаткичи таққосланувчи соғлом гуруҳга нисбатан ишончли юқорилиги ($P < 0,05$) қайд этилди. Буни яна шу ҳолат билан тушунтириш мумкинки, беморларнинг кўпчилигида касаллик сурункали бўлгани учун аутоиммун компоненти пайдо бўлиб, γ -глобулин оксили унинг битта кўрсаткичи ҳисобланади.

Трансферин оксилнинг темир моддаси билан тўйиниш даражаси соғломларга нисбатан юқори бўлиши кузатилди. Бу ҳолат оғир даражадаги анемия-гемодепрессияда (1,67 маротаба) сезиларли бўлиб, буни мослашган (компенсатор) ҳолат деб баҳолаш мумкин.

Диссертациянинг «**АГЖСВШТ (В ва С вируслари билан) бўлган беморларнинг иммунологик кўрсаткичлари**» деб номланган бешинчи боби 2 қисмдан иборат бўлиб, унда 62 нафар бемордаги асосий иммунологик кўрсаткичлар, баъзи махсус иммунологик кўрсаткичлар ҳамда 51 нафар беморда, гемолитик синдромни текшириш натижалари келтирилган. Ушбу бобнинг 1-қисмида беморларда асосий иммунологик кўрсаткичлари таҳлил қилинган, 2-қисмида махсус иммунологик кўрсаткичлар ва гемолитик синдром қиёсий баҳоланган (соғломларга нисбатан).

Беморларда асосий иммун кўрсаткичлари текширилганда $ТСДЗ^+$ популяцияси ва $Т_мСД4^+$, $Т_γСД8^+$ субпопуляцияси микдори соғломларга нисбатан ишончли пасайганлиги аниқланди.

Анемия-гемодепрессия ҳолатининг беморларда оғирлашиб боришида юқоридаги иммуноцитлар кўрсаткичидаги дисбалансинг кўпайиб бориши қайд этилди. Беморларда нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги (НФФ) пасайганлиги ҳам аниқланиб, бу ҳолат беморларда анемия-гемодепрессиянинг оғир даражасида якқол (2,7 маротаба) намоён бўлди ($P < 0,001$).

Қонда циркуляцияда бўлган иммун комплекслар (ЦИК) ва ауторозетка ҳосил қилувчи иммунцитлар (Ауто РХҚЛ) деярли барча гуруҳ беморларда соғломларга нисбатан юқори бўлиши аниқланди ($P < 0,05$).

Асосий гуруҳ иммуноглобулинларидан (G, A, M) фақат JgG гуруҳи беморларда соғломларга нисбатан ишончли юқори бўлди ($P < 0,05$).

Махсус иммун кўрсаткичлари текширганда антиген боғловчи лимфоцитлар (АБЛ) миқдори тромбоцит антигенини, айниқса жигар антигенини боғловчи иммуноцитлар соғломларга нисбатан юқори бўлиши аниқланди ($P<0,05$, $P<0,001$).

Жигар тўқимаси антигени (ЖТА) эритроцитлар мембранасида ҳам юқори бўлиши аниқланди ($P<0,01$); аутоэритрофогацитоз (АЭФ) феномени кўрсаткичи ҳам ЖТА кўрсаткичидек юқори даражадалиги қайд қилинди ($P<0,01$).

Эритроцитларнинг гемолиз даражаси (ЭГД) ва эритроцитлар мембранасидаги қўшувчи тўқиманинг антигени (ЭМКТ) кўрсаткичлари ишончли юқори кўрсаткичи соғломларга нисбатан фақат ўртача оғир ва оғир даражадаги анемия-гемодепрессияга эга беморларда кузатилади ($P<0,05$, $P<0,001$).

Юқоридагилардан кўринадик, АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) беморларда иммунологик кўрсаткичларида катта ўзгариш кузатилиб, улар касалликни патогенезида муҳим роль ўйнайди. Эритроцитларнинг осматик беқарорлиги фақат ўртача оғир ва оғир даражадаги беморларда бузилади. Шундай қилиб беморларни даволашда иммун кўрсаткичларини нормаллаштириш ва эритроцит мембранасини ҳолатини тиклаш (репарация) муҳим патогенетик ўрин ўйнайди.

Диссертациянинг «Беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) гепатопротекторлар, гемо ва иммунокорректорлар, мембранорепаратор ва интерферон индуктор таъсирига эга дорилар қўллаб даволаш» деб номланган олтинчи бобида беморларни комплекс даволаш, жумладан, консерватив даволаш самараси кам бўлганда маълум кўрсатмаларга биноан жарроҳлик амалиёти – сплекэктомия ўтказиш бўйича тавсиялар берилган 4 қисмдан иборат бўлиб, 1-қисмда одатий даволаш усулига қўшимча тарзда Кобавит дорисини қўллаш ва уни беморларнинг клиник, гематологик ва бошқа лаборатория кўрсаткичларига таъсирини даволаш жараёнида баҳолашга бағишланган.

Кобавит Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2005 йилда беморларга гепатопротектор, гемо ва иммуномодулятор сифатида қўллашга рухсат этилган.

Тадқиқот давомида 25 нафар беморга одатий даволаш усулига қўшимча тарзда Кобавит дориси қуйидаги режа ва дозада қўлланди: 0,02 грамдан бир кунда 2 мартаба 15–20 кун давомида, кейин қувватлаб турувчи дозада 0,01 грамдан 2 маҳал 20–25 кун давомида. Такқослаш гуруҳидаги 28 нафар бемор бир хил ташхис билан одатий усулда даволанди.

Иккала гуруҳ беморларида ҳам даволангандан кейин 3–4 ҳафта ўтгач, клиник, гематологик, биокимёвий, иммунологик кўрсаткичлардаги ўзгаришлар таҳлил қилинди.

Клиник кўрсаткичлар – кўз склераси сарғайиши, тез чарчаб қолиш ва юракнинг тез уриши асосий гуруҳда такқослаш гуруҳига нисбатан 5–6 кун олдин йўқолди. Талоқ ва жигар ҳажми кичрайиши (каттарган ҳолатда бўлса)

асосий гуруҳда кўпроқ аниқланди. Гематологик кўрсаткичларнинг эритроцит каторида ишончли ижобий натижа асосий гуруҳда кўп, лекин лейкоцит ва тромбоцитлар миқдори даволашгача нисбатан ишончли ошмайди ($P>0,05$).

Таққослаш гуруҳида эса фақат эритроцитлар кўрсаткичида даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ишончли ижобий натижа олинди. Бунда бир неча маротаба кўйилган эритроцитлар массаси ўрни бўлиши мумкин.

Биокимёвий кўрсаткичларда фақат ўртача оғир ва оғир даражадаги анемия-гемодепрессияли беморлар текширилди, чунки енгил даражали беморларда ишончли ўзгариш бўлмади.

Даволашдан кейин ишончли ижобий ўзгариш даволашга нисбатан умумий оқсил, албумин кўрсаткичида иккала гуруҳда ҳам даволашга нисбатан аниқланди ($P<0,05$).

Глобулин γ фракциясида даволашнинг ишончли ижобий натижаси иккала гуруҳ беморларида ҳам даволашгача бўлган кўрсаткичларига нисбатан кузатилмади ($P>0,05$).

Даволаш натижасида қондаги трансферрин миқдорининг ошиши ва трансферриннинг темир моддаси билан тўйиниши, темир моддасининг қон зардобидида камайиши фақат тажриба гуруҳида қайд этилди ($P<0,01$).

Юқоридагилардан кўринадики, Кобавит клиник, гематологик, биокимёвий ва феростатус кўрсаткичларига АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) беморларда ишончли ижобий таъсир кўрсатади.

Кобавитнинг иммун кўрсаткичларга таъсири қуйидагича бўлди: 10 та асосий иммун кўрсаткичлардан 5 тасида ўртача оғир даражадаги, 3 тасида оғир даражадаги анемия-гемодепрессия беморларида ишончли ижобий натижа олинди. Таққослаш гуруҳида фақат 3 та кўрсаткичда (фақат оғир даражадаги гуруҳда) ишончли ижобий натижа олинди ($P<0,05$).

Махсус иммун кўрсаткичларга Кобавит таъсири иккала гуруҳ беморларида ҳам деярли бир хиллиги қайд қилинди ва 6 кўрсаткичдан 4 тасида ижобий натижа олинди ($P<0,05$). Таққослаш гуруҳида биронта кўрсаткичда ҳам ишончли ижобий натижа қайд этилмади ($P>0,05$).

Кобавит эритроцитларнинг гемолиз даражасига (ЭГД) ишончли ижобий таъсир кўрсатмади ($P>0,05$). Бундан шу ҳолат аниқландики, фақат Кобавитни қўшимча дори сифатида қўллаб беморларда иммун кўрсаткичларидаги мувозанат ва ЭГД бузилишини йўқотиш мумкин эмас.

Ушбу бобнинг 2-қисмида Кобавит ва Лакто-Флорни биргаликда қўллагандаги натижалар кўрсатилган. Махсус иммунокорректор ва мембрана мустаҳкамлаш хусусиятига эга маҳаллий дори моддаси Лакто-Флор ишлатилиб, бу дори моддаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2005 йил 14 ноябрда беморларда қўллашга рухсат этилган. Дори беморларга 5 мл дан тери остига 1 кунда 1 маротаба 10 кун давомида юборилди. Кейин қўллаб турувчи доза 2,5 мл кун ора 20 кун давомида тери остига юбориб турилди.

23 нафар беморларда Кобавит ва Лакто-Флор юқорида кўрсатиб ўтилган миқдорда ва даврда биргаликда қўлланди. Таққослаш гуруҳи бўлиб

яна ўша 28 одатий усул билан даволанган беморлар олинди. Бунда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморларда клиник ва гематологик кўрсаткичларнинг барчасида даволаш бошланганга нисбатан ишончли ижобий натижа олинди ($P < 0,05$). Қиёсий гуруҳда қисман клиник кўрсаткичлар ва фақат эритроцитлар кўрсаткичида ижобий натижа (юқорида кўрсатиб ўтилганидек) олинди.

Асосий иммун кўрсаткичларда ишончли ижобий натижа тажриба гуруҳининг $TCD3^3$, T_mCD4^+ , $T_\gamma CD8^+$, НФА, ЦИХ ва JgG кўрсаткичларида даволаш олди натижаларига нисбатан қайд қилинди ($P < 0,05$, $P < 0,01$). Такқослаш гуруҳида фақат 2 кўрсаткичда ижобий натижа кузатилди.

Беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда махсус иммун кўрсаткичлари ва ЭГДни текшириш натижалари 1-жадвалда келтирилади.

1-жадвал

Баъзи махсус иммун кўрсаткичлар ва ЭГД даволаш жараёнида беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) (тажриба ва соғломлар гуруҳи)

Бази махсус иммун ва гемолиз кўрсаткичлари	Соғломлар гуруҳида (n=15)	Беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) одатий усул билан даволанганда		Беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) одатий усулга кушимча Кобавит+Лакто-Флор дорилари қабул қилган	
		Ўрта оғир даража (n=12)	Оғир даража (n=9)	Ўрта оғир даража (n=10)	Оғир даража (n=8)
АБЛ – ЖТАга сезувчи, %	1,26±0,017	$\frac{5,9 \pm 0,13^\wedge}{4,8 \pm 0,35^\wedge}$	$\frac{7,8 \pm 0,57^\wedge}{6,9 \pm 0,5^\wedge}$	$\frac{6,3 \pm 0,46^\wedge}{5,0 \pm 0,37^{**\wedge}}$	$\frac{8,4 \pm 0,61^{*\wedge}}{5,9 \pm 0,42^{**\wedge}}$
АБЛ – тромбоцит антигенига сезувчи, %	1,38±0,02	$\frac{4,3 \pm 0,31^\wedge}{3,2 \pm 0,23^{**\wedge}}$	$\frac{7,2 \pm 0,52^{*\wedge}}{6,5 \pm 0,42^\wedge}$	$\frac{4,6 \pm 0,33^\wedge}{3,0 \pm 0,21^{**\wedge}}$	$\frac{7,2 \pm 0,52^{*\wedge}}{4,3 \pm 0,31^{**\wedge}}$
ЖТА – эритроцитлар мембранасидаги микдори (ўртача геометрик кўрсаткичларда) (ЎГК)	0,92±0,066	$\frac{1,9 \pm 0,14^\wedge}{1,6 \pm 0,12^\wedge}$	$\frac{2,5 \pm 0,18^{*\wedge}}{2,1 \pm 0,15^\wedge}$	$\frac{2,2 \pm 0,16^\wedge}{1,6 \pm 0,11^{**\wedge}}$	$\frac{2,5 \pm 0,18^\wedge}{1,9 \pm 0,14^{**\wedge}}$
ЭМКТ эритроцит мембранасидаги (УГК)	0,84±0,06	$\frac{2,2 \pm 0,16^\wedge}{1,9 \pm 0,14^\wedge}$	$\frac{2,3 \pm 0,16^\wedge}{1,8 \pm 0,14^\wedge}$	$\frac{2,2 \pm 0,16^\wedge}{1,3 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{2,5 \pm 0,18^\wedge}{1,9 \pm 0,14^{**\wedge}}$
Аутоэритрофагоцитоз даражаси АЭФ, %	0,12±0,01	$\frac{4,6 \pm 0,33^\wedge}{3,8 \pm 0,27^\wedge}$	$\frac{8,7 \pm 0,63^{*\wedge}}{7,2 \pm 0,52^\wedge}$	$\frac{5,2 \pm 0,37^\wedge}{3,6 \pm 0,28^\wedge}$	$\frac{8,6 \pm 0,62^{*\wedge}}{6,9 \pm 0,5^\wedge}$
ЭГД – NCE эритмасида, %	0,35±0,025	$\frac{0,55 \pm 0,04^\wedge}{0,45 \pm 0,032}$	$\frac{0,65 \pm 0,047^\wedge}{0,5 \pm 0,036^\wedge}$	$\frac{0,6 \pm 0,04^\wedge}{0,4 \pm 0,03^{**}}$	$\frac{0,6 \pm 0,047^\wedge}{0,55 \pm 0,032^\wedge}$

Эслатма: * – ўрта оғир даражадаги беморларга нисбатан ишончли; ** – даволашгача бўлган натижадан ишончли фарқ қилади; ^ – соғломларга нисбатан ишончли фарқ қилади.

Жадвалдан кўриш мумкинки, 5 та махсус иммун кўрсаткичларнинг 4 тасида ва қисман ЭГД даражасида ҳам (ўртача оғир даражадаги беморларда) даволаш натижасида ижобий натижа олинди ($P < 0,05$). Бундан кўринадики, иккала дорини биргаликда қўллаш беморларнинг иммун кўрсаткичларида кўпроқ ижобий натижа бериб, бу дориларнинг бир-бирига мувофиқлигини (синергизм) кўрсатади. Бу ўз навбатида баъзи муаллифларнинг (Аскарров Т.А., 2004, 2005) Лакто-Флорнинг мембрана тикловчи хусусияти тўғрисидаги фикрларига тўғри келади.

Ушбу бобнинг 3-қисмида 19 нафар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) беморларда аутоиммун компоненти билан кечишида (ижобий Кумбса реакцияси ва аутоэритрофогацитоз кўрсаткичлари, жигар антигенини боғловчи лимфоцитлар миқдори ошиши ва эритроцит мембранасида ёпишган жигар антигенининг ошиши ва бошқ.). Иммуносупрессор сифатида кўшимча преднезолон гармонни ($0,75-1,0$ мг/кг тана оғирлигига нисбатан) 12–14 кун давомида қўлланилиб (таблеткада), кейин дори миқдори секин-аста камайтириб борилади. **Беморларнинг клиник ҳолати:** тери қопламаси оқиш-сарик рангда, вена томирлари қорин деворида кенгайган (13 нафар беморда), гепатомегалия 4 нафар беморда, спленомегалия барча 19 нафар беморда ҳам, бошланғич асцит 2 нафар беморда қайд қилинди. Гематологик кўрсаткичлар: гемоглабин ўртача гуруҳга $86 \pm 6,7$ г/л, эритроцитлар $3,75 \pm 0,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитлар $3,6 \pm 0,31 \times 10^9$ /л, тромбоцитлар $119 \pm 9,4 \times 10^9$ /л ретикулоцитлар $15,8 \pm 1,8$ % ташкил қилди. Ўтказилган даволаш натижасида беморларнинг клиник ҳолати яхшиланди: терида ва кўз склерасидаги сарғайиш кетди, гепатомегалия 2 нафар беморда кетди, асцит ҳам йўқолди (2 нафар беморда), талоқ ҳажми 11 нафар беморда кичрайди (2–5 см гача). Гематологик кўрсаткичларда ижобий натижа ретикулоцитлар миқдори камайди, лейкоцит ва тромбоцитлар миқдори даволашгача нисбатан ишончли кўпайди ($P < 0,05$). Лекин эритроцит ва гемоглабин кўрсаткичида ишончли ижобий натижа кузатилмади. Лейкоцит ва тромбоцитлар миқдорининг ошиши беморлардаги аутоиммун реакцияси фаоллиги пасайиши ва лейкоцит, тромбоцит хужайралари парчаланиши камайиши билан изоҳланади.

Асосий иммун кўрсаткичларида даволаш натижаси: В-лимфоцитлар, (ауто, антитана ҳосил қилувчи лимфоцитлар), (Ауто РХҚЛ), НФА, айланиб юрувчи иммун комплекслар (АЮИК) ва иммуноглобулин G миқдори даво бошланганга нисбатан ишончли камайиши кузатилди ($P < 0,05$). Махсус иммун кўрсаткичлари 17 нафар беморда текширилди, қиёсий гуруҳ бўлиб 15 нафар соғлом киши ҳисобланди (донорлар). Беморларнинг баъзи махсус иммун кўрсаткичлар ва ЭГД натижалари 2-жадвалда келтирилган.

Преднезолон қўллаб ўтказилган даводан кейин жигар ва тромбоцит антигенини боғловчи лимфоцитлар миқдори, эритроцит мембранасига ёпишган жигар тўқимаси антигени ва АЭФ ҳолати даво бошланганга нисбатан ишончли камайиши (бир неча мартаба) қайд қилинди. Преднезолон ЭГД ишончли ижобий таъмир кўрсатмади. Бу шуни тасдиқлайдики, преднезолон, асосан, аутоагрессив жараёнлар фаолиятини камайтириб, асосий иммун

кўрсаткичларга кам таъсир кўрсатар экан. 6-бобнинг 4-қисмида консерватив даводан кам ижобий натижа бўлган 23 нафар беморда спленэктомия амалиёти ўтказилиб, унинг спленэктомиядан кейинги яқин даврда клиник, гематологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари таъсири баҳоланди.

Бунда спленэктомия амалиётини бажаришга кўрсатмалар тавсияси ишлаб чиқилди ва амалга оширилди.

2-жадвал

Преднизалон билан даволаш жараёнида АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморларда баъзи махсус иммун кўрсаткичлар

Баъзи махсус иммун кўрсаткичлари ва гемолитик кўрсаткич	Соғломларнинг кўрсаткичлари (n=15)	Беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) оdatий усулга қўшимча + Преднизалон	
		Енгил анемия-гемодепрессия даражаси (n=9)	Ўрта оғир анемия-гемодепрессия даражаси (n=8)
АБЛ – ЖТАга сезувчи, %	1,26±0,017	$\frac{5,0 \pm 0,37^{\wedge}}{3,4 \pm 0,35^{**\wedge}}$	$\frac{5,9 \pm 0,42^{\wedge}}{3,6 \pm 0,26^{**\wedge}}$
АБЛ – тромбоцит антигенига сезувчи, %	1,38±0,02	$\frac{3,0 \pm 0,21^{\wedge}}{2,3 \pm 0,17^{**\wedge}}$	$\frac{4,3 \pm 0,31^{\wedge}}{3,5 \pm 0,25^{\wedge}}$
ЖТА – эритроцитлар мембранасидаги микдори (ўртача геометрик кўрсаткичларда)-(УГК)	0,92±0,066	$\frac{1,6 \pm 0,11^{\wedge}}{1,25 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{1,9 \pm 0,14^{\wedge}}{1,6 \pm 0,11^{\wedge}}$
ЭМКТ эритроцит мембранасидаги микдори-(УГК)	0,84±0,061	$\frac{1,3 \pm 0,09^{\wedge}}{1,0 \pm 0,07}$	$\frac{1,9 \pm 0,14^{\wedge}}{1,3 \pm 0,09^{\wedge}}$
Аутоэритрофаготитоз даражаси АЭФ, %	0,12±0,01	$\frac{3,9 \pm 0,28^{\wedge}}{2,3 \pm 0,16^{**\wedge}}$	$\frac{6,9 \pm 0,50^{\wedge}}{4,2 \pm 0,3^{**\wedge}}$
ЭГД – NCE эритмасида, %	0,35±0,025	$\frac{0,40 \pm 0,03}{0,40 \pm 0,03}$	$\frac{0,43 \pm 0,03}{0,41 \pm 0,028}$

Эслатма: ** – даволашгача бўлган кўрсаткичдан ишончли фарқ қилади; ^ – соғломларга нисбатан ишончли фарқ қилади.

У қуйидагилардан иборат: талоқнинг анча катталашиши ва унинг атроф ички аъзоларига халақит бериши (дискомфорт); гемолитик синдромнинг кескин ошиши ва боғланмаган (непрямой) биллирубин фракциянинг бир неча маротаба ошиши, ретикулоцитлар микдорининг ҳам юқори бўлиши; периферик қонда турғун лейкопения, тромбоцитопениянинг терапевтик даволаш ўтказилганидан кейин ҳам сақланиб қолиши, жумладан, глюкокортикостероид дориларини қўллаб даволаганда ҳам; глюкокортикостероид дориларни иммунодепрессор сифатида (0,75–1,0 мг/кг тана оғирлигига) қўллагандан кейин ҳам аутоиммун компоненти

кўрсаткичлари юқори даражада сақланиб қолганлиги; жигар фаолияти мослашган ҳолатда бўлиб, қизилўнғачдаги вена томирлари кенгайганлиги кам даражада (2–3 мм кўп бўлмаганда) тугун ҳосил қилмаган ва ошқозонга ўтмаган бўлиши муҳим; гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларда: гемоглобин 80 г/л, эритроцитлар $3,5 \times 10^{12}$ /л, умумий оқсил 62,0 г/л, албумин 50,0% кам бўлмаслиги, умумий биллирубин 60,0 мк/моль/л юқори бўлмаслиги ва асосан, боғланган фракцияси ҳисобига (непрямой) ва жигар цитолитик ферментлари (АлАТ, АсАТ) нормадан 2–2,5 баробардан кўп бўлмаслиги керак.

Юқоридаги тавсияларга амал қилинганда кўпинча спленэктомия амалиёти муваффақиятли яқунланади. Амалиёт вақтида йўқотилган қон ўрнини тезда тўлдириш (қон қисмларини қуйиб) муҳим аҳамиятга эга.

3-жадвал

АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморларда асосий иммун кўрсаткичларининг спленэктомия ва ундан кейинги даврлардаги кўрсаткичлари

Асосий иммунологик кўрсаткичлар	Соғлом гуруҳ (n=15)	АГСВЖШТ (В, С вируслари билан) бўлган беморлар (n=15)		
		Амалиётгача	1-хафтадан кейин	Чиқиши олдиан
ТCD3 ⁺ , %	61,8±4,5	29,7±2,16*	31,4±2,28*	38,7±2,8***
Вig ⁺ , %	22,8±1,65	27,4±2,0*	20,8±1,51**	21,9±1,59**
T μ CD4 ⁺ , %	34,6±2,5	18,2±1,32*	29,42±2,3**	30,1±2,19**
T γ CD8 ⁺ , %	17,9±1,3	10,3±0,75*	15,2±1,1**	14,7±1,07**
T μ /T γ	1,93	1,76	1,93	2,04
АутоРол, %	4,8±0,35	15,6±1,13*	7,8±0,47***	8,9±0,64***
IgA, г/л	1,39±0,10	1,9±0,14	1,87±0,13	1,74±0,12
IgG, г/л	11,64±0,84	21,2±1,54*	13,7±0,97**	14,2±1,02**
IgM, г/л	1,46±0,10	1,92±0,14	1,58±0,11	1,6±0,11
ФАН	57,9±4,2	23,4±1,7*	36,5±2,65***	39,6±2,88***
ЦИК, шартли. оптик. курсат.	0,03±0,002	0,210±0,015*	0,12±0,009***	0,11±0,008***

Эслатма: * – соғломларга нисбатан ишончли фарқ қилиши; ** – спленэктомия амалиётгача бўлган кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилади (P<0,05).

Олиб борилган 23 нафар бемордаги спленэктомия амалиёти вақтида ва ундан кейинги яқин кунларда жиддий асорат кузатилмади. Беморларнинг

чоклари 8–9-кунда олиб ташланди. Беморларнинг гематологик кўрсаткичларида амалиётдан кейин 2–7 кун ўтгач, гемоглабин ва эритроцитлар кўрсаткичларида амалиётгача нисбатан катта ижобий ўзгариш бўлмади, лекин нисбатан ошиши кузатилди. Лейкоцит ва тромбоцитлар кўрсаткичларида кескин кўпайиш кузатилиб, соғлом кишилар кўрсаткичига нисбатан юқори бўлиши кузатилди.

Биокимёвий кўрсаткичларда амалиётдан кейин биллирубин, айниқса, унинг боғланган (непрямой) фракцияси кескин пасайиши, глобулинлардан унинг γ фракциясининг пасайиши, β фракциянинг кўпайиши кузатилди.

Глобулинни γ фракцияси аутоиммун компонентининг бир кўрсаткичи бўлса, β фракцияси эритроцитларни гемоглобин билан таъминлашда қатнашишини инобатга олинса, спленэктомия амалиёти патогенетик асосли ўтказилганлигини исботлайди.

Беморларнинг асосий иммун кўрсаткичларида: амалиётгача текширилган 10 та кўрсаткичдан 8 тасида соғлом кишиларга нисбатан ўзгаришлар (кўпайган ёки айримлари камайган) кузатилди. Амалиётдан кейинги 1-ҳафтада 7 та кўрсаткичда, 2-ҳафтада 8 та кўрсаткичда ишончли ижобий ўзгаришлар қайд қилинди.

Бундан кўринадики, спленэктомия амалиёти беморларнинг асосий иммун кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади, лекин ҳамма кўрсаткичларни ҳам яхшиламайди.

Амалиёт ўтказилган 23 нафар бемордан 13 нафарида махсус иммун кўрсаткичлар ва ЭГД (эритроцитларнинг гемолиз даражаси) динамикада (амалиётгача, амалиётдан кейин 1 чи ва 2 чи ҳафтalarda) текширилиб натижаси 4-жадвалда келтирилади, қиёслаш гуруҳини 15 нафар соғлом кишилар (донорлар) ташкил қилди.

4-жадвалдан кўриниб турибдики, 5 та махсус иммун кўрсаткичларда ҳам, ЭГД ҳам соғломларга нисбатан ишончли фарқ қилади ($P < 0,05$). Спленэктомия амалиёти ўтказилгандан кейинги 1-ҳафтада 5 та иммун кўрсаткичдан 1 тасида, 2-ҳафтасида эса 2 та кўрсаткичда ишончли ижобий натижа амалиёт олди кўрсаткичига нисбатан олинди. ЭГД кўрсаткичларида эса ишончли ижобий натижа фақат амалиёт ўтказилгандан кейинги 2-ҳафтада қайд қилинди ($P < 0,05$).

Беморларни стационардан чиқариш олдидан деярли барча махсус иммун кўрсаткичларда ишончли ижобий натижа (амалиёт олдидангига нисбатан) кузатилди ($P < 0,05$, $P < 0,01$).

Шундай қилиб, спленэктомия амалиёти АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) беморларда патогенетик таъсир кўрсатиши аниқланди, бунда махсус иммун кўрсаткичлари фаоллиги ва ЭГД ишончли пасайди. Бу натижалар беморларда ўтказилган амалиёт – спленэктомия патогенетик асосланганини кўрсатади.

Баъзи махсус иммун кўрсаткичлари ва эритроцитларни гемолиз даражаси беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан спленэктомия ва ундан кейинги даврларда)

Махсус иммунологик ва гемолитик кўрсаткичлар	Соғломларнинг кўрсаткичи (n=15)	АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) беморларнинг (n=13) кўрсаткичлари		
		Спленэктомиягача (n=13)	Спленэктомиядан 1 ҳафта кейин (n=11)	Касалхонадан чиқиш олдида (14–15 кун) (n=9)
АБЛ жигар тўқимаси антигени билан боғланган %	1,26±0,0117	5,4±0,39*	6,8±0,49***	3,8±0,27***
АБЛ – тромцит антигени билан, %	1,38±0,10	3,6±0,29*	2,8±0,2***	2,1±0,15***
ЖТА – эритроцит мембранасида ўртача гемометрик сонда (ЎГС)	0,92±0,066	1,9±0,14*	2,1±0,15*	1,3±0,09
ЖКТ эритроцит мембранасида (УГС)	0,84±0,061	1,6±0,11*	1,9±0,14*	1,3±0,09
АЭФ даражаси %	0,12±0,01	4,8±0,35*	3,1±0,22***	1,4±0,1***
ЭГД –NaCl – эритмасида	0,35±0,025	0,50±0,036*	0,45±0,03*	0,38±0,03

Эслатма: * – соғлом кишиларни кўрсаткичидан ишончли фарқ қилади; ** – спленэктомиягача бўлган кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилади.

Диссертациянинг «Беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) клиник-гематологик, иммун-биокимёвий кўрсаткичлар ва уларни узок давр даволаш йўли билан соғломлаштириш» деб номланган еттинчи бобида 35 нафар беморнинг клиник, гематологик ва иммун-биокимёвий кўрсаткичлари (узок давр мобайнида 6 дан 36 ойгача) комплекс даволашдан кейин текширилди ва гематологик кўрсаткичлар мониторинги ўтказилиб, беморларни қўллаб турувчи патогенетик даволаш тизими тавсия қилинди.

Беморларнинг клиник ҳолати деярли қониқарли ёки вақтинчалик мослашган тарзда эди. Тери қоламаси ва кўзларида бироз сарғайганлик, гепотомегалия ҳолати – 3 нафар; спленомегалия – 19 нафар, асцит – 3 нафар беморда қайд қилинди. Танада қон қуйилиш ва қон кетиши (ичак, ошқозон, қизилўнгачдан) кузатилмади.

Гематологик кўрсаткичида қонида вирус аниқланмаган (серонегатив) гуруҳда бу кўрсаткичлар соғломларникига яқин, ($P>0,05$) вирус ташувчи беморларда (серопозитивний) ва айниқса гепатит С вирусли ҳамда аралаш инфекция В+С (микс инфекция) бўлганда деярли ҳамма асосий гематологик кўрсаткичлар (гемоглобин, эритроцит, лейкоцит ва тромбоцитлар) соғломларга нисбатан ишончли пасайганлиги аниқланди ($P<0,05$, $P<0,01$).

Бу ҳолат баъзи муаллифларнинг (Луговская С.А., 1997; Лукина Е.А. ва бошқ., 2000) айтган фикрларига мос келади. Яъни вирус гепатит С кўпроқ гемопоэз тўқималарини шикастлаш хусусиятига эга (гемопоэздаги тропизм) ва вирусларнинг (В+С) гемопоэзни шикастлашда ўзаро индукцион (бир-бирини қувватлаш) алоқаси бор.

35 нафар беморнинг биохимий кўрсаткичлари таҳлил қилинганда: умумий оксил, албумин, β глобулин, γ глобулин, темир моддаси ва трансферин кўрсаткичи вирус йўқ ва спленэктомия ўтказилган беморларда соғломларникидан ишончли фарқ қилмаслиги ($P>0,05$), биллирубин, АлАт, АсАт ферментлари ва ферритин юқори бўлиши қайд этилди ($P<0,05$).

Бундай лаборатория кўрсаткичларидаги номувофиқлик беморларда гепатит вирус бўлганда анча сезиларли ва гематологик кўрсаткичлари соғломларга нисбатан анча паст бўлиши аниқланди. Шунинг учун бу беморлар қувватлаб турувчи (гемостимуляторлар, гепатопротекторлар, иммуномодулятор ва интерферон индукторларини қўллаб) давога муҳтож.

35 нафар бемордан, 19 нафарида, 10та кўп информация аҳамиятига эга бўлган иммун кўрсаткичлар текширилди (вирус ташувчилар 12 нафар, вирус аниқланмаганлар 7 нафар). Бунда қуйидаги натижа олинди: вирус йўқ беморларда 10 та кўрсаткичдан фақат 4 таси (ТСДЗ+, ЦИК, жигар антигени билан боғланган лимфоцитлар (ЖАБЛ) ва АЭФ – нейтрофиллар) соғломларникидан ишончли фарқ қилиб ($P<0,05$), 6 та кўрсаткич фарқ қилмади ($P>0,05$).

Вирус ташувчи беморларда (серопозитив) 10 та кўрсаткичдан 8 таси ишончли фарқ қилиб ($P<0,05$), фақат 2 та кўрсаткич соғломларникига яқинлиги аниқланди ($P>0,05$).

Бундан хулоса: иммун кўрсаткичларда сақланиб қолаётган номувофиқликни (дисбаланс) тузатиш учун бу беморлар амбулатория-диспансер шароитида иммуномодуляторларни (тимоптик, иммуномодулин ва х.к.) қўллаб бир неча маратоба даврий даволаниши лозим. Бунда муҳими *in Vitro* шароитида беморларга иммуномодуляторларнинг наф кўрсата билиш хусусиятини аниқлаб олиш муҳим.

Беморларда гематологик кўрсаткичлар мониторинги (35 нафардан 24 нафарида) ўтказилди. Бу давр комплекс даволашдан кейинги (12 дан 36 ойгача) 3 йилни камраб олади. Беморларнинг 11 нафарида терапевтик даврдан ташқари спленэктомия амалиёти ҳам ўтказилди.

Беморларнинг клиник ҳолати: тери қопламаси оқиш-сарикроқ, гепатомегалия – 7 нафарида, спленомегалия – 8 нафарида, қорин деворида тери остидаги вена томирлари кенгайганлиги – 13 нафарида, қорин

бўшлиғида кўп бўлмаган асцит – 2 нафарида аниқланди. Беморларда геморагик (терига қон қуйилиш ва қон кетиш) ҳолатлар аниқланмади.

Беморлардаги гематологик кўрсаткичлари мониторинги (12 дан 36 ойгача бўлган давр) 5 -жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда асосий гематологик кўрсаткичларининг комплекс одатий даволангандан кейинги (12 дан 36 ойгача) кўрсаткичлари

Текширилган гуруҳлар		Асосий гематологик кўрсаткичлар			
		Гемоглобин, г/л	Эритроцитлар, $\times 10^{12}/л$	Лейкоцитлар, $\times 10^9/л$	Тромбоцитлар, $\times 10^9/л$
Соғломларни кўрсаткичи (n=15)		134,0±10,1	4,5±0,33	6,7±0,45	232±16
Беморлар АГЖСВ ШТ (В, С вируслари билан) (12 ойдан 36 ойгача	12 ойдан 18 ойгача (n=24)	101,6±7,4*	4,25±0,3	5,9±0,43	180±12,6*
	18 ойдан 24 ойгача (n=21)	94,2±6,85*	4,0±0,3	5,2±0,38*	172±12,5*
	24 ойдан 36 ойгача (n=18)	88,7±6,45*	3,7±0,27*	4,1±0,3*	158,0±11,5*

Эслатма: * – қиёсий соғлом кишилар кўрсаткичига нисбатан статистик ишончли ($P<0,05$).

Гемопоезнинг беморларда АГЖСВШТ (В вируси билан) бўлганида сиқилиш ҳолати диссертациянинг 3-бобида радиоизотоп техниций–99 (Тс–99) билан беморларда ретроспектив текшириш натижасида даволашгача бўлган даврда кўрсатиб ўтилган эди.

Беморларни қайта Тс–99 билан даволашдан кейин (3 йилгача муддатда) текширилганда фақат 33,3% беморларда гемопоезнинг тикланиши қайд қилинган эди. Қолган беморларда 66,7% одатий комплекс даволашдан кейин (жумладан, спленэктомия амалиёти ўтказилганларда) ҳам унинг тикланмаганлиги аниқланган эди. Шунинг натижасида бу беморларда периферик қон кўрсаткичлари соғломларникига нисбатан ишончли паст ҳолатда қолиши ишончли қонуний ҳисобланади.

Бу ҳолат кўшимча равишда яна шуни тасдиқлайдики, беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда қўллаб турувчи даволашга муҳтож бўлишади.

Юқоридаги омилларни инобатга олиб гематологик кўрсаткичлар мониторинги ўтказилган 24 нафар беморда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда ҳар тарафлама (комплекс) қувватлаб турувчи давони амбулатория диспансер шароитида ўтказиб, беморларнинг клиник-гематологик, биокимёвий, иммунологик кўрсаткичлари текширилди, қиёсий гуруҳни 15 нафар соғлом кишилар ташкил қилди.

Махсус гемостимулятор сифатида Рекармон дориси 18 нафар беморда қўллаш (24 дан) имкони бўлди (дори қимматлигининг ўрни бор). Қўллаш дозаси (20 ед/кг) тана оғирлигига нисбатан ҳисобланиб, ҳафтада 3 маротаба 2 ҳафта давомида, кейин ҳафтасига 1 маротаба 3 ҳафта давомида тери остига юборилди. Беморларни 14 нафарида доридан яхши натижа олинди. Эритроцит ва гемоглобин кўрсаткичларида ишончли ижобий натижа кузатилиб ($P < 0,05$), лейкоцит ва тромбоцитлар кўрсаткичида даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан ишончли ижобий натижа олинмади ($P > 0,05$).

Рекормондан 4 нафар беморда наф бўлмаганлигини шундай изоҳлаш мумкин: бу беморларда вируслар (В, С) билан жигар ва буйракнинг кўпчилик эритропоэтин ишлаб чиқарувчи эпителия хужайраларнинг шикастлангани оқибатида жигар ва буйрак етишмаслиги синдроми ривожланган ва беморларнинг дорига сезувчанлиги жуда паст даражада эканлиги маълум бўлди.

Беморлар феростатуси текширилганда ($n=24$) қондаги темир моддаси 15 нафар беморда соғломларга нисбатан ишончли юқори кўрсаткичларда $27,8 \pm 2,9$ (донорларда ўртача кўрсаткич $18,3 \pm 1,9$) иборат бўлиб, 7 нафар беморда соғломларникига яқин $17,9 \pm 1,6$ ва фақат 2 нафар беморда пасайганлиги ($10,2 \pm 1,3$ мкмоль/л) кузатилди. Темир сақловчи оқсиллар: ферритин ўртача $416,0 \pm 39,5$ нг/мл (кўпайган), трансферин $1,95 \pm 0,3$ г/л (пасайган) бўлиб, (соғломларда бу кўрсаткичлар $220,5 \pm 17$ нг/мл ва $3,15 \pm 0,2$ г/л) одатий комплекс даволашдан кейин ҳам бу кўрсаткичлардаги бузилиш сақланиб қолди.

Беморларни даволашда биз Рогосин дорисини ички интерферон индуктори сифатида қўлладик. Дори маҳаллий махсулотдан Ўзбекистон ФА Биоорганик Химия институти (О. Содикович номли) томонидан ихтиро қилиниб, УССВ томонидан 04.04.2004 йили клиник қўлланишга рухсат этилган.

Бу дори таблетка холида 0,05 грамдан чиқарилган бўлиб, у бемор организмдаги α ва β интерферонларини миқдорини оширади. Дори периферик қон кўрсаткичларига (интерферон- $\alpha/2b$ га ўхшаб) салбий таъсир кўрсатмайди ва аутоиммун компонентини активлигини кучайтирмайди. Шунинг билан бирга олиб вирус ташувчи ҳисобланган (В, С, Д) ва анемия ҳолатидаги беморларга қўллаш мумкин. Қўллаш дозаси 0,05 грамдан кунига 1 марта ичилиб, 3 кун давомида, 3 кун ичилмайди вирусни йук касалларга 24 кун, вирус ташувчиларга 48 кун мобайнида қўлланилди.

Биз томонимиздан Бензонал дориси ҳам одатий даволаш усулига қўшимча сифатида қўлланилди. Бензонал 0,1 грамдан бир кунда 2 маҳал 12-14 кунлар мобайнида қўлланилди. Гепасол-А дориси Сербия давлатини махсулоти бўлиб 500,0 мл чиқарилди ва ССВ томонидан клиник ишлатишга рухсат берилган ва биз бу дорини организмдаги амиак миқдорини камайтирувчи ва аминокислоталари ҳисобига жигар ва бошқа аъзолар хужайраларини озиклантирувчи, организмдаги энергияни тикловчи (сорбит

ҳисобидан) восита сифатида қўлладик. Ўртача ҳар бир беморга 1 кунда 500,0 мл дан кун – ора 4-5 мартаба 10-12 кунлик даволаш даврида қўлланилди.

Беморларга иммуномодулятор сифатида асосан Тимоптин дориси қўлланилди (иммуномодулин ва тимоген ҳам қисман қўлланилди), чунки унинг ижобий таъсири in Vitro усулида текширилганда бошқалардан анча юқори эканлиги аниқланди.

Тимоптин ҳам маҳаллий маҳсулот бўлиб ССВ томонидан 2005 йилда беморларга қўллашга рухсат этилган. Қўллаш миқдори 100 мг тери остига 1 кунда 1 мартаба 10 кун давомида кейин ҳафтада 3 мартаба, 3 ҳафта давомида.

Беморларда клиник, гематологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари даволашгача, даволангандан кейин даврий динамикада текширилди (одатий даволашга қўшимча, юқоридаги дориларни қўллаб).

Юқорида кўрсатиб ўтганимиздек беморларни клиник ҳолати анча яхшиланди: каттарган жигар ва талоқ ҳажми кичрайди, сарғайиш ҳолати терида камайди. Асцит йўқолиб, беморлар анча фаол ҳолатга ўтди.

Гематологик кўрсаткичларда даволашгача 4 та асосий гематологик кўрсаткичдан 3 таси (гемоглобин, лейкоцитлар, тромбоцитлар) соғломларникига нисбатан ишончли паст даражада қолганлигини кўраган бўлсак, бизнинг тавсиямиз бўйича, даволаш ўтказилгандан кейин уларнинг кўрсаткичлари вирус ташувчи беморларда даволашгача бўлган кўрсаткичдан ишончли ошганлиги ($P<0,05$), лекин соғломларга таққосланганда яна ўша 3 та кўрсаткич биров пастлигича қолганлиги қайд этилди.

Қонида вируси йўқолган беморларда фақат гемоглобинни кўрсаткичи соғломларга нисбатан ишончли пастлигича қолганлигини, қолган кўрсаткичлар соғломларникига яқин бориб қолганлиги ва даволашгача бўлган даражадан анча ошганлиги аниқланди ($P<0,05$).

Биокимёвий кўрсаткичлари текширилганда: даволангандан кейин текширилган 8 та биокимёвий кўрсаткичларида вирус ташувчи беморлардан 5 таси, вируси йўқ беморларда 3 таси даволашгача бўлган даражага нисбатан ишончли ($P<0,05$) ижобий ўзгариш кузатилди. 18 беморларда 10 информация аҳамияти катта бўлган иммунологик кўрсаткичлари даволаш жараёнида текширилиб таҳлил қилинди (6-жадвал).

6-жадвалдан кўриниб турибдики, 10 та катта информация аҳамиятига эга иммун кўрсаткичлардан: вирус ташувчи беморларда 8 таси, вируси йўқ беморларда 4 таси даволашгача соғломларникидан ишончли фарқ қилади ($P<0,05$) (ошган бўлади), даволаш ўтказилгандан кейин (жумладан, тимоптинни қўллаб), вируси бор беморларда 4 та кўрсаткич, вирус йўқ беморларда фақат 2 та кўрсаткич соғломларникига нисбатан ишончли номувофиқлик сақланиб қолди ($P<0,05$). Даволашгача бўлган даражага таққослаганда вирус ташувчиларда 2 кўрсаткичда, вируси йўқ беморларда 4 та кўрсаткичда даволаш охирида ижобий натижа кўрсатди ($P<0,05$).

**Беморларда АГЖСВШТ (В, С, вируслари билан) бўлганда
информация аҳамияти катта 10 та иммунологик кўрсаткичнинг
Тимоптин қўллагандаги даврий текшириш (даволашгача ва
даволашдан кейин) натижаси**

Иммун кўрсаткичлари	Тимоптин қабул қилган беморлар				
	Соғлом киёсий гуруҳ (n=15)	Беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) (n=7)		Беморлар АГЖСВШТ (В, С вирусларсиз) (n=11)	
		Даволашгача	Даволашдан кейин	Даволашгача	Даволашдан кейин
ТCD3 ⁺ , %	61,8±4,5	50,6±4,1*	58,6±3,2 [^]	45,1±2,2*	50,0±3,7*
ТCD4 ⁺ , %	34,6±2,5	30,3±2,4	31,8±2,6	23,2±2,8*	30,1±2,5 [^]
ТCD8 ⁺ , %	17,9±1,3	17,0±1,3	15,6±0,82	13,1±0,82*	15,1±1,3
ВIg ⁺ , %	22,8±1,6	21,5±1,6	24,8±1,7	24,8±1,7	23,2±1,6
ФАН, %	57,9±4,2	53,2±3,9	54,0±4,0	42,3±2,4*	56,1±2,9 [^]
ЦИК, шартли оптик бирлиги	0,03±0,002	0,12±0,01*	0,09±0,01	0,15±0,015*	0,13±0,017*
АутоРОЛ, %	4,4±0,3	5,4±0,41	5,2±0,4	5,6±0,8	5,3±0,5
IgG, г/л	11,6±0,84	13,0±1,2	13,1±1,3	15,2±1,35*	14,2±1,3
АСЛ, жигар антигенти билан изоҳланган, %	1,26±0,017	2,9±0,38*	2,2±0,35*	4,2±0,38*	3,1±0,32 [^]
АЭФ даражаси, %	0,12±0,01	1,02±0,1*	0,88±0,12 [^]	2,8±0,54*	1,82±0,086 [^]

Эслатма: * – соғломларга нисбатан ишончли фарқ қилади, [^] – даволашгача бўлган кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилади.

Шундай қилиб, беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда даврий, комплекс қўлловчи даволаганда махсус гемостимулятор (рекормон), гепатопротектор (Гепасол-А), эндоген интерферон индуктори (рогосин), антифибротик – ўт сурувчи таъсир кўрсатувчи (бензонал) ва иммуномодулятор (тимоптин ва бошқалар) қўлланилганда клиник, гематологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларда анча кўп ишончли (P<0,05) ижобий натижага эришилганини кўриш мумкин. Беморларда асосий гематологик кўрсаткичларнинг кўпчилиги соғломларникига яқинлашди. Биокимёвий кўрсаткичларда ҳам даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ишончли ижобий натижа олинди (P>0,05). Иммунологик кўрсаткичдаги номувофиқлик ишончли даражада камайди (P<0,05). Беморларнинг қон қисмлари ва қондан тайёрланган дориларга муҳтожлиги йўқолди, уларнинг бир қисмида тузалиш имконияти пайдо бўлиб, иш фаолияти тикланди. Бу бемор ва жамият учун жуда катта ижтимоий ва иқтисодий аҳамиятга эга.

ХУЛОСА

«Гепатитнинг В ва С вируси таъсирида жигарнинг диффуз шикастланишидан келиб чиққан анемия-гемодепрессияларининг патогенези, диагностикаси ва давосини оптималлаштириш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Беморлар АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда одатий анемияга қарши даволаш усули ўтказилгандаги 3 йиллик кузатиш натижасида (ретроспектив) улардан фақат 12,2% беморлар соғломлашгани, 28,8% беморларда клиник ва қисман гематологик кўрсаткичлар яхшилангани, 59% беморларда ишончли ижобий натижа бўлмаганлиги ва шулардан 23,3% беморлар 3 йиллик кузатиш даврида вафот этганлиги қайд қилинди. Аралаш сабабли анемияда (АСА) ва жигари шикастланмаган беморларда шу даврда 75% ида соғайиш, 20% ида касаллик сурункали ҳолатга ўтиши ва қўллаб турувчи давога муҳтожлиги, 5% беморда апластик ҳолатга ўтиши аниқланиб, бу беморларда ўлим ҳолати аниқланмади.

2. АГЖСВШТ беморларда (фақат В вируси билан) гемопоэз плацдарми текширилганда, уларнинг марказий суякларда сиқилганлиги ва 3 йиллик даволаш (одатий усулда) ва кузатиш мобайнида 66,5% беморларда улардаги сиқилиш ҳолати сақланиб қолганлиги аниқланди.

3. Беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда оғир ва ўртача оғир даражасида соғломларга нисбатан қонида умумий оксил, албумин, трансферрин ва β глобулин ишончли пасайганлиги, γ глобулин, АлАт, АсАт ферментлари, ферритин, трансферринни темир билан тўйиниши ва темир моддаси ошганлиги аниқланди.

4. Беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда асосий иммун кўрсаткичларда соғломларга нисбатан ТСДЗ⁺, ТСД4⁺, ТСД8⁺ ва НФА кўрсаткичлари пасайганлигини, В лимфоцитлар, IgG ва ЦИК миқдори ошганлиги аниқланди. Махсус иммун кўрсаткичларда: АБЛ жигар ва тромбоцит антигени билан боғланувчи лимфоцитлар, эритроцит мембранасидаги қўшувчи тўқимани антигени, ЭАФ ҳолати ва эритроцитларни гемолиз даражаси ошганлиги аниқланди.

5. Беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда даволашда одатий даволаш усулига қўшимча Кобавит дориси қўлланганда клиник, гематологик ва қисман иммунологик кўрсаткичларда, Кобавит билан Лакто-Флорни биргаликда қўллаганда иммунологик кўрсаткичларда ҳам ва ЭГД даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан ишончли ижобий натижа олинди ($P < 0,05$).

6. АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) беморларда аутоиммун компоненти кузатилганда, иммуносупрессор сифатида Преднезолонни 0,75–1,0 мг/кг (тана оғирлигига нисбатан) миқдорда қўлланганда унинг фаоллиги ишончли даражада пасайиши аниқланди ($P < 0,05$). Консерватив даврдан клиник-гематологик натижа кам бўлганда спленэктомия амалиётининг

кўрсатмалар мажмуасини ҳисобга олиб ўтказиш патогенетик асосли ҳисобланади.

7. Гематологик кўрсаткичлар мониторинги ўтказилганда (12 дан 36 ойгача) комплекс стационар даво қилгандан кейин беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда шу ҳолат аниқландики, 12 ойгача бўлган даврда беморлар даврий қувватловчи даво олмаса, уларда гемоглабин ва тромбоцитлар миқдори ишончли камайиши ($P < 0,05$), 18 ойгача бўлган даврда гемоглабин, лейкоцит, тромбоцит миқдори камайишини ва 36 ойгача бўлган даврда ҳамма асосий гематологик кўрсаткичлар (гемоглобин, эритроцит, лейкоцит, тромбоцит) ишончли камайиши аниқланди ($P < 0,05$, $P < 0,01$).

8. Беморларда АГЖСВШТ (В, С вируслари билан) бўлганда комплекс даво ўтказилган, лекин узоқ давр (6 ой ва ундан кўп вақт мобайнида) гематологик кўрсаткичлар паст даражада қолган бўлса, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларда номувофиқлик соғломларга нисбатан сақланиб қолган бўлса, бундай беморлар 1 йилда 2 мартаба 3 йилдан кам бўлмаган даврда махсус гемостимулятор (рекомбинат технологияли) гепатопротектор, ички интерферон индуктори ва иммуномодуляторларни танлаб олиш йўли билан (in Vitro) қўллаб турувчи даво ўтказиш энг кўп ижобий натижа бериши аниқланди ва касалларнинг яшаш тарзи яхшиланиб, маълум қисмида меҳнат фаолияти тикланишига эришилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

МАЛИКОВ ОЛИМ

**КЛИНИКА, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ
КОРРЕКЦИИ АНЕМИЙ-ГЕМОДЕПРЕССИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ «В», «С»
И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

14.00.29 – гематология и трансфузиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

ТАШКЕНТ–2018

Тема диссертации доктора медицинских наук зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1.DSc/Tib265.

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови.

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

Научный консультант:	Бахрамов Саиджалол Махмудович, доктор медицинских наук, профессор, академик
Официальные оппоненты:	Солиев Кодиржон Каримович, доктор медицинских наук, профессор Сулейманова Дилора Нагаловна, доктор медицинских наук Ахмедова Холида Юлдашевна, доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.

(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2018 года).

А.Г. Гадаев
председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, д. мед. н., профессор

Б.Х. Шагазатова
учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, д. мед. н., профессор

А.Л. Аляви
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, д. мед. н., профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Обеспечение вирусной безопасности является ключевым аспектом гемотрансфузионной терапии. В разных странах мира заболеваемость «посттрансфузионными гепатитами (ПТГ) составляет от 5% до 17%»¹. В последнее время в мировой медицине тропизм гепатотропных вирусов (В, С, Д) не только к тканям печени, но и другим клеткам, вероятность повреждения гемопоэтических тканей и клеток представлена как новизна. Поэтому определение в крови адсорбированных печеночно-клеточных антигенов на мембране эритроцитов играет не только диагностическое, но и прогностическое значение при развитии анемии-гемодепрессии, обусловленной хроническим поражением печени вирусами гепатита В, С.

В мире проводится ряд исследований по патогенезу, диагностике и лечению анемии-гемодепрессии, вызванной печеночными поражениями печени под воздействием вируса гепатита В и С. Целью этих исследований является оценка эффективности традиционной терапии при анемии-гемодепрессии у пациентов с хроническим гепатитом В и С и анемии смешанного генеза без поражения печени, до и после лечения исследовать плацдарм гемопоэза радиоактивным техницием Тс-99, оценить биохимические показатели и сывороточной железы до лечения, определить показатели основных параметров иммунного статуса и некоторых специфических иммунных показателей до традиционной терапии, оценить эффективность лечения с применением новых местных препаратов, при присоединении аутоиммунного компонента у больных патогенетически обосновать применение глюкокортикостероидов, при малоэффективности консервативного лечения обоснованно проводить спленэктомию по показаниям у больных. У больных вирусами В и С после стационарного лечения, в амбулаторно-диспансерных условиях необходимо принимать как минимум 2 раза в год в течении 3 лет патогенетическое лечение с использованием современных медицинских технологий для улучшения качества жизни.

В настоящее время в нашей республике проводятся широкомасштабные мероприятия по социальной защите населения, усовершенствование системы здравоохранения, в частности, диагностика заболеваний крови и кроветворных органов, меры направленные на повышение качества профилактики и лечения этих заболеваний среди населения. В соответствии со стратегией действий Республики Узбекистан в 2017–2021 гг. по пяти приоритетным направлениям развития «...реализация комплексных мер, направленных на улучшение качества и удобства оказания медицинских и медико-социальных услуг населению, дальнейшей реформы системы неотложной помощи, защита материнства и детства, профилактика

¹Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю., Гуревич О.Е. Случай аутоиммунного гепатита с исходом в цирроз печени // Педиатрия. 2004. - №4. – С. 91–93.

инвалидности...»⁴. Для реализации этих задач особое значение имеют обеспечение эффективности оптимизации патогенеза, диагностики и лечения анемий-гемодепрессий возникших из-за диффузного поражения под влиянием гепатита В и С, разработка тактики лечения, снижение осложнений.

Данное диссертационное исследование в определенной мере послужит реализации задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017–2021 гг.», Постановлении № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.», № ПП-2221 от 1 августа 2014 года «О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014–2018 гг.», а также в других нормативно-правовых документов в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики по разделу VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования по вопросам клиники, патогенеза, диагностики и принципам коррекции анемии и гемодепрессии, обусловленных хроническим поражением печени гепатотропными вирусами В и С, осуществляются ведущими научными центрами и высшими учебными заведениями в частности «National Institutes of Health» (США), University of Vienna (Австрия), University of Catania (Италия), Department of Gastroenterology and Hepatology Vienna (Австрия), Osaka University Graduate School of Medicine (Япония), Toronto General Hospital, University of Toronto (Канада), Гематологическим научным центром (Москва), НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург), Рязанским филиалом Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (Россия), Московской медицинской академией имени И. М. Сеченова, НИИ гематологии и переливания крови (Узбекистан).

В целях достижения оптимизации патогенеза, диагностики и лечения анемий-гемодепрессий при поражении печени вирусами В и С были получены научно-значимые результаты ряда исследований: обоснованы осложнения при вирусных гепатитах и апластических анемиях (Capital Medical University, Хитой), обоснованы роль и значение гемодиализа при хронических гепатитах с анемией (Taipei Medical University, Тайван); доказана необходимость применения различных плановых методов рибовирина, интерферона, энтокавира, соофосбувира и др. противовирусных

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

лекарственных препаратов при хронических вирусных гепатитах HBS и HCV с тяжёлым поражением печени при развитии онкологии крови (University of Vienna, Австрия; University of Catania, Италия), проанализирована и доказана состояние гемопоза у больных хроническим гепатитом С с анемией (Department of Gastroenterology and Hepatology, Vienna, Австрия; University Osaka, Япония); обоснована резкое снижение показателей гемоглобина и образования аутоиммунной гемолитической анемии при лечении Рибовирином и Интерфероном- α у больных хроническим гепатите С (Федеральный центр гематологии, Москва, Российская Федерация; Вторая медицинская академия имени Сеченева И.М., Москва, Российская Федерация; Beth Israel Hospital, Исроил); доказаны особенности патогенеза при сочетанной патологии анемии-гемодепрессии при вирусных гепатитах В и С и цирроза печени (Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Санкт-Петербурга, Российская Федерация); доказан комплексный подход лечения при анемии-гемодепрессии при хроническом поражении печени вирусами В и С (University of Catania, Италия; University Toronto, Канада); разработана система оптимизации патогенеза, диагностики и лечения анемий-гемодепрессий возникших при диффузном поражении печени воздействием вирусов гепатита В и С (НИИ гематологии и переливания крови, Узбекистан).

Во всем мире проводятся научные исследования, направленные на оптимизацию патогенеза, диагностики и лечения анемий-гемодепрессий, возникающих под воздействием диффузного поражения печени вирусами гепатита В и С: обоснование эффективности анемий больных с поражением вирусами гепатита В и С и без поражения печени, смешанной этиологии; обоснование системы оценки биохимических показателей и содержания железа в крови больных до лечения, изучение основных параметров иммунного статуса и специфических иммунных показателей до традиционной терапии, оценка эффективности лечения применением новых местных лекарственных препаратов, усовершенствование рекомендаций для проведения оперативного лечения сленэктомии при малоэффективности консервативного лечения.

Степень изученности проблемы. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что исследователи ограничились односторонней оценкой проблемы (Мамаев С. Н., Лукина Е. А., Павлов Ч. С., 1990; Арипова Г. А., Умарова А. А., Петрова Г. А., 2005; Ивашкин В. Т., 2001; Руских А. В. и др., 2005; Chang K. M., Reharman B., 1995; Schuchmann M., Galle P. R., 2001), не обоснована полноценная диагностика хроническом течении анемии-гемодепрессии, обусловленной хроническим поражением печени гепатотропными вирусами (В, С) (Мамаев С. Н., Лукина Е. А., Павлов Ч. С., 2003; Моршкова Е. Ф., Павлов А. Д., 2000; Мусаева Н. Б. и др., 2006; Armiakina O. L., 2005; Nelson D. R., Lay J. V., 1998).

Эритроциты кроме доставки кислорода в ткани способны на обратную транспортировку углекислого газа, а также пассивно адсорбировать на своей мембране многие антигены, бактериальные полисахариды, вирусы и

иммунные комплексы (Василенко В. Г., 1983; Chang К. М. и др., 1997). Поэтому определение в крови тканевого антигена печени на мембране эритроцитов при анемии-гемодепрессии, обусловленной хроническим поражением печени вирусами гепатита В и С, имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение (Турбина Н. С., и др., 1990; Попов Ч. С. 2000; Мусаева Н. Б. и др., 2006). Кроме того, при хроническом поражении печени, в том числе вирусной, нарушается иммунологический статус в организме больных, повышается активность мононуклеарных фагоцитов, возникает аутоиммунная агрессия, поражаются эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, и в периферической крови развивается 1, 2, 3 ростковая цитопения (Апросина З. Г. и др., 1996; Буеверов О. А. и др., 2000; Fanaux P., 1996).

В Узбекистане в последнее время ведут научные исследования по анемиям, в основном, железодефицитные анемии, гемоглобинопатии, наследственные и приобретенные гемолитические анемии, анемии у пожилых, подростков и женщин фертильного возраста (Фарманкулов Х. К., 1994; Азимова Д. А. и др., 1995; Бахрамов С. М. и др., 1995, 2011; Сулейманова Д. Н. и др., 2005; Калменов Г. Т., 1995, 2001; Болтаев Х. Ж., 1996). Однако анемия-гемодепрессия с хроническим поражением печени гепатотропными вирусами В, С, Д изучена недостаточно.

В Узбекистане анемия 1, 2, 3 ростковой цитопении в периферической крови с хроническим поражением печени вирусами гепатита В, С широко распространена, разработка мер, направленных на профилактику, эффективное патогенетическое лечение и оздоровление больных имеет большое научно-практическое значение.

На протяжении ряда последних лет в мировой медицине в качестве новизны представляются сведения о поражении гепатотропными вирусами (В, С, Д) не только тканей печени, но и поражением гемопоэтических тканей и клеток, что указывает на высокую опасность развития осложнений.

В связи с переходом системы здравоохранения на рыночную экономику и учитывая, что больные с данной патологией в большинстве своем являются слабозащищенными с экономической точки зрения, становится актуальным дифференциальное лечение больных, путём усиления амбулаторно-диспансерного наблюдения и минимизация финансовых затрат на лечение. В республике не принят алгоритм для изучения, лечения, наблюдения в амбулаторно-диспансерных условиях, оздоровление, совершенствование качества жизни больных этой патологией является одним из важных аспектов.

Связь диссертационной работы с тематическими планами научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена работа. Диссертация выполнена в рамках НИР НИИГ и ПК МЗ РУз, ГНТП-14 и ГНТП-9, на основе материалов научного грантового проекта, гос.регистрация № А-9-147 (2008–2012 гг.) «Анемия- гемодепрессия, обусловленная хроническим поражением печени гепатотропными В и С вирусами, течение, диагностика и разработка новых перспективных методов лечения».

Целью исследования является усовершенствование диагностики и эффективного лечения анемии-гемодепрессии, обусловленной хроническим поражением печени вирусами гепатита В и С.

Задачи исследования:

оценить эффективность традиционной терапии у больных АГОХПП вирусами гепатита В и С и анемий смешанного генеза (АСГ) без поражения печени;

оценить у больных АГОХПП вирусами гепатита В и С плацдарм гемопоэза костном мозге с радиоактивным технецием (Тс-99) до традиционной терапии и в отдаленном периоде после него;

оценить биохимические показатели и ферростатус у больных АГОХПП вирусами гепатита В и С до начала комплексного лечения;

показать основные параметры иммунного статуса и некоторых специфических иммунных показателей у больных АГОХПП вирусами гепатита В и С до комплексного лечения;

оценить эффективность новых разработанных отечественных препаратов кобавита и лакто-Флора при лечении больных АГОХПП вирусами гепатита В и С;

патогенетически обосновать показания к применению глюкокортикостероидных гормонов как иммуносупрессора у больных АГОХПП вирусами гепатита В и С при аутоиммунном синдроме, при малой эффективности консервативного лечения определить показания к проведению спленэктомии у вышеуказанной категории больных;

рекомендовать комплексное патогенетическое лечение больных АГОХПП вирусами гепатита В и С с применением специфических гемостимуляторов рекомбинантной технологии, гепатопротекторов, индукторов интерферона, иммуномодуляторов, оценить их эффективность и провести мониторинг гематологических показателей после лечения (6 месяцев и более);

доказать применение современных медицинских технологий для улучшения качества жизни и восстановления трудоспособности определенной части больных, обосновать необходимость патогенетического лечения, применения современных медицинских технологий, концепцию о необходимости периодического поддерживающего патогенетического лечения больных АГОХПП вирусами гепатита В и С в отдаленном (через 6 месяцев и более) периоде не менее 2 раз в год (не менее 3 лет) в амбулаторно-диспансерных условиях,.

Объект и предмет исследования. Клинические наблюдения проводились у 299 больных с АГОХПП вирусами гепатита В и С и у 40 больных анемией смешанного генеза (АСГ) без поражения печени в клинике НИИГ и ПК МЗ РУз с 15 до 59 лет.

Предмет исследования: периферическая кровь, ткани печени и пунктат, материалы аспирата и трепанобиоптата костного мозга.

Методы исследования: При проведении научных исследований использованы общеклинические, гематологические, серологические,

биохимические, радиологические, иммунологические, гистологические, ультразвуковое (УЗИ), эндоскопические и статистические методы.

Научная новизна исследования.

впервые проведено изучение генеза анемии-гемодепрессии у больных АГОХПП вирусами гепатита В и С путем комплексного исследования их клинико-гематологических, биохимических показателей, основных параметров иммунного статуса, некоторых специфических иммунных показателей, состояния ферростатуса;

впервые показано патогенетическое значение иммунологических дисбалансов и нарушения ферростатуса в развитии анемий-гемодепрессий у больных АГОХПП гепатотропными В и С вирусами;

доказано нецелесообразность применения препаратов железа при лечении больных АГОХПП вирусами гепатита В и С;

доказан при неэффективности гормонотерапии необходимость спленэктомии у больных АГОХПП вирусами гепатита В и С, при этом в результате образования аутоиммунного компонента, развивается анемия-цитопения;

разработана система комплексного лечения с применением специфических гемостимуляторов, гепатопротекторов, иммуномодулирующих, интерферониндуцирующих и антифибротических средств для больных АГОХПП вирусами гепатита В и С;

разработана система восстановления трудоспособности больных, при анемии-гемодепрессии, на основе продолжительности хронических вирусных поражений печени в амбулаторно-диспансерных условиях опираясь на эффективные медико-терапевтические технологии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

рекомендован новый усовершенствованный метод оценки уровня тяжести анемии-гемодепрессии при хроническом вирусном поражении АГОХПП вирусами гепатита В и С;

рекомендовано применение глюкокортикостероидов обоснованно и в достаточной дозе в качестве иммунодепрессанта при сочетанном АГОХПП и с аутоиммунным компонентом;

рекомендован обоснованное применение спленэктомии хирургическим путем при клинической и гематологической недостаточности эффективности консервативного лечения;

сокращены затраты для больных в стационарных условиях и разработаны поэтапная система оздоровления больных амбулаторно-диспансерных условиях в стационаре в течение не менее 3 лет в амбулаторно-диспансерных условиях.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования обусловлена применением в научном исследовании методологических подходов выбрано достаточное количество больных, обработкой полученных данных с использованием современных, взаимодополняющих клинических, гематологических, биохимических,

цитогистологических, радиоизотопных, статистических, ультразвукового, эндоскопического исследований в сравнении данных с международными и местными исследованиями, заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют теоретическую значимость и вносят существенный вклад для практических врачей в изучении особенностей комплексного изучения АГОХПП вирусами гепатита В и С, путем рекомендованного альтернативного метода определения показателей основных гематологических параметров (уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) в периферической крови вместо традиционного метода определения гемоглобина.

Практической значимостью результатов исследования является, удалось сократить многие ранее запланированные исследования, своевременно назначить адекватное патогенетическое лечение и разработать программы оздоровления больных. Результаты полученных данных обосновали рекомендованной системы адекватного лечения и своевременного контроля больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по анемии-гемодепрессии, учитывая патогенез обусловленной хроническим поражением печени вирусами гепатита В и С, диагностику и оптимизации лечения:

утверждены методические рекомендации «Оценка агрегации эритроцитов при хроническом вирусном гепатите В» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 18 мая 2018 года №8 н-д/115). Данные методологические рекомендации улучшает диагностику при хроническом вирусном гепатите В и угрозах для печени;

утверждены методические рекомендации «Диагностика аутоимунной гемолитической анемии при хронической вирусном гепатите и циррозах печени» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 18 мая 2018 года №8 н-д/115). Данные методические рекомендации дают возможность улучшения эффективности диагностики и лечения аутоимунной гемолитической анемии;

утверждены методические рекомендации «Комплексное лечение анемий-гемодепрессий ассоциированной хроническим заболеванием печени» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 18 мая 2018 года №8 н-д/115). Данные методическая рекомендация улучшают эффективность лечения анемии-гемодепрессии, обусловленной при хронических поражениях печени

Полученные научные результаты по изучению патогенеза, диагностики и оптимизации лечения больных анемией-гемодепрессией, обусловленной хроническим поражением печени вирусами гепатита «В, С» внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клинике НИИ гематологии и переливания крови, Самаркандской областной больнице, Ферганской

клинической городской больнице и Сырдарьинском областном филиале экстренной медицинской помощи (Заключение Минздрава Республики Узбекистан от 4 июля 2018 года №8 н-з/154).

Внедрение полученных результатов по оптимизации диагностики, лечения анемий-гемодепрессий возникающих при диффузном поражении печени вирусами гепатита В и С внедрены в клиническую практику НИИ гематологии и переливания крови, клиническую больницу Самаркандской области, центр экстренной медицинской помощи Сырдарьинской области, клиническую больницу города Ферганы (заключение Министерства здравоохранения 8 н-д/154 от 04.07.2018 года). Результаты внедрения позволили оценить состояние гемопоэза при хронических вирусных гепатитах, склонность эритроцитов периферической крови к агрегации и предупреждению побочных явлений болезней.

Апробация результатов работы. Результаты научных исследований обсуждены на 9 научно-практических конференциях, из них 3 на международном и 6 на республиканском уровне.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, из них 1 монография, 13 журнальных статей, из них 6 зарубежные, 7 республиканские.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, списка цитированной литературы. Работа изложена на 200 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Патогенез, диагностика и лечение анемий-гемодепрессий, обусловленных хроническими вирусными гепатитами «В» и «С» и циррозом печени**» посвящена обзору литературы, приводятся сведения последних 20 лет, касающиеся патогенеза, диагностики, лечения анемий, обусловленных хроническими вирусными гепатитами «В» и «С» и циррозом печени. При этом особое внимание уделяется патогенетической роли гепатотропных вирусов в дезрегуляции гемопоэза. Анализируются мнения разных авторов, в том числе зарубежных, об аутоиммунном компоненте при развитии симптоматических гемолитических анемиях и хронических поражениях печени больных вирусами гепатита «В, С». Изучена и проанализирована тактика различных авторов при лечении больных с АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С».

При малоэффективности консервативного лечения больных со спленоmegалией, цитопенией и гемолитическим компонентом возникает необходимость в проведении спленэктомии. В то же время не всегда можно предугадать эффективность операции до спленэктомии. Некоторые авторы предлагают интересный интегральный подход к оценке функций печени до операции (Шапошников А. В., 2005) или аутоотрансплантацию части селезенки (Вахидов А. В., Назиров Ф. Г. и др., 1990).

Однако вышеуказанными исследователями состояние гемопоэза до и после операции не исследовалось.

Применение препаратов железа при лечении больных с АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами не всегда приемлемо, так как при этом чаще возникает перераспределительный дефицит железа (Лукина Е. А. и др., 1999; Павлов И. С., 2000). На самом деле в тканях печени и организме в целом содержание железа достаточное, даже часто повышенное по сравнению со здоровыми, и дополнительное введение железа способствует развитию гемосидероза, холестаза и других осложнений (Робсон А., 1987; Алиев Б. Р., 1999).

Учитывая вероятную патогенетическую роль вирусов в дезрегуляции гемопоэза некоторые авторы (Лукина Е. А. и др., 1999; 2000) для лечения таких больных назначали препарат интерферон- α -2b, несмотря на низкую активность воспалительного процесса в печени. Однако монотерапия интерфероном у значительной (70–80%) части больных оказалась малоэффективной. Кроме этого препараты интерферона могут вызывать цитопению и понижение адгезии тромбоцитов (Полякова А. М., 1989; Шулкепова Ю. О. и др., 2001; Цветаева Н. Б. и др., 2004). Поэтому применение стандартной терапии препаратами интерферона у больных АГОХПП гепатотропными вирусами «В» и «С» не только неприемлемо, но и опасно (Schmidt M. V., et al., 1997).

Di Fazio I и др. (2004) отмечают хороший эффект одновременного применения эритропоэтина с интерфероном- α -2b при АГОХПП гепатитом «С». Однако вышеуказанные авторы не описали картин гемопоэза и его восстановление.

Из изложенного выше следует, что больные АГОХПП гепатотропными вирусами «В, С» нуждаются в оптимизации лечения с разработкой комплексной терапии, включающей гепатопротекторы, индукторы микросомальных ферментов печени, индукторы эндогенного интерферогенеза, специфических гемостимуляторов, иммуномодуляторов и при наличии аутоиммунного компонента иммуносупрессоров. При малоэффективности консервативного лечения больных и компенсированности функции печени с гемолитическим, лейко-тромбоцитопеническим синдромами в периферической крови возникает необходимость спленэктомии.

Вторая глава диссертации «**Материалы и методы исследования**» посвящена описанию материалов и методов исследования. Материалом для исследования служили больные, обследованные стационарно и амбулаторно

в клинике НИИГ и ПК в период с 1996 по 2010 г. с участием (согласно соответствующим научным договорам) сотрудников НИИЭМИЗ МЗ РУз и Ташкентской медицинской академии.

Нами обследовано 339 больных в динамике, из них 299 больных АГОХПП гепатотропными вирусами «В» и «С» и 40 больных анемией смешанного генеза без поражения печени (для сравнения).

Степень тяжести анемии-гемодепрессии определялась разработанными нами критериями на основании основных гематологических показателей (содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови), а не как при традиционном подходе только по уровню гемоглобина. Эта разработка представлена в виде методических рекомендаций для широкого круга врачей (гематологов, терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов и др.) и утверждена Ученым медицинским советом Минздрава Республики Узбекистан от 25.11.2004 г.

При оценке степени тяжести анемий-гемодепрессий нами учитывалось также состояние миелопоэза. Так, состояние миелопоэза было изучено нами у 27 больных до и в ближайшем периоде, а у 9 больных и в отдаленном периоде (через 6 и более месяцев) после медикаментозного лечения и спленэктомии. При этом за нормальную миелограмму для сравнения принимались показатели, приведенные в руководстве «Нормальное кроветворение и его регуляция» (под редакцией академика Н. А. Федорова, 1996).

Нами в работе показана связь анемий-гемодепрессий различной степени тяжести с хроническим поражением печени больных тем или иным гепатотропным «В» и «С» вирусом или их сочетанием (В+С), микст-инфекцией.

При прогрессировании анемии-гемодепрессии частота вируса гепатита «С» и микст-инфекции почти в 2 раза увеличилась, частота вируса гепатита «В», наоборот, уменьшилась в 2 раза.

При анемии-гемодепрессии, ассоциированной циррозами печени даже легкой степени тяжести, частоты вируса гепатита «С» и микст-инфекции были заметно высокими – соответственно 28,6 и 20,0%. Это согласуется с точкой зрения некоторых авторов (Лукина Е. А. и др., 1999; Roza A., Shetty V. Et al., 1996) о том, что вирус гепатита «С» в большой степени приводит к развитию цирроза печени даже без глубоких гематологических расстройств в начальной стадии болезни.

Диагностика АГОХПП гепатотропными вирусами «В», «С» верифицировалась на основании анамнеза (перенесенного вирусного гепатита, операции, трансфузий компонентов крови и других парентеральных манипуляций), анализа клинических проявлений (постепенное начало заболевания, прогрессирующая слабость, иктеричность кожных покровов и склер глаз, увеличение печени, селезенки, расширение подкожных коллатеральных вен в брюшной стенке, сосудистые звездочки на шее, груди, животе и появление асцита на поздних стадиях болезни).

При анализе лабораторных показателей отмечено снижение показателей периферической крови (гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), повышение уровня билирубина, содержания печеночных цитолитических ферментов (АлАТ, АсАТ), наличие маркеров вирусных гепатитов «В, С» при иммуноферментном анализе и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Кроме того проводилось инструментальное исследование: эндоскопия пищевода, желудка, ультразвуковое исследование внутренних органов. Исследованы пунктат костного мозга, биоптат печени, селезенки. Радиоизотопно исследован плацдарм гемопоэза (в ближайшем и отдаленном периоде после лечения), ретроспективно проанализирован.

В своих исследованиях мы руководствовались приказом МЗ РУз № 560 от 20.10.2000 г., общепринятой международной классификацией хронических гепатитов и цирроза печени, принятой в 1994 г. в г. Лос-Анджелесе (США).

Основные гематологические показатели больных исследованы по общепринятым методикам в единицах СИ: гемоглобин в г/л, эритроциты – $\times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $\times 10^9$ /л, тромбоциты – $\times 10^9$ /л. Микроскопия пунктата костного мозга проведена с подсчетом клеток миелопоэза выборочно у 32 больных. При этом для сопоставления данных миелограммы использовали нормативные показатели, изложенные в руководстве академика Н. А. Федорова «Нормальное кроветворение и его регуляция», а также показатели костного мозга у 12 здоровых лиц (доноры и родственники больных). Исследованы биохимические показатели крови: билирубин и его фракции – по, трансаминазы (АлАТ, АсАТ), тимоловая проба, сывороточное железо трансферрин и его насыщение железом, содержание ферритина.

Основные параметры иммунного статуса изучены традиционными методами, также исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов ауторозеткообразование, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), содержание основных классов иммуноглобулинов, антигенсвязывающие лимфоциты, реагирующие с печеночным и тромбоцитарным антигенами.

Для подтверждения наличия синдрома аутоиммунного компонента у больных проводилась проба Кумбса.

Определяли содержание тканевого антигена печени и соединительной ткани печени на мембране эритроцитов. Маркеры вирусных гепатитов: В (НВ_sAg – анти НВ_sAg, СОR – антител), анти-НСV–антител исследовали иммуноферментным анализом (ИФА).

По необходимости определенному количеству больных проведена ПЦР реакция для уточнения диагноза.

Морфологическое исследование ткани печени и селезенки проведено у 33 больных, из них у 17 больных биоптат печени брали во время операции, 16 больным до операции произведена пункционная биопсия печени.

Первую опытную группу составили 90 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» и 40 больных анемией смешанного генеза без поражения

печени, у которых оценена эффективность традиционного метода лечения и изучены течение и исход в отдаленном (3 года) периоде.

Вторую опытную группу составили 84 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», у которых исследованы биохимические показатели. Из этой группы больных выборочно у 62 исследованы показатели основных параметров иммунного статуса, у 51 больного специфические иммунные показатели, у 25 больных – содержание ферритина, трансферрина и насыщение трансферрина железом.

Третью опытную группу составили 25 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», которым дополнительно к традиционной терапии назначили гепатопротектор и гомоиммуномодулятор кобавит.

Четвертую опытную группу составили 23 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», которым к традиционной терапии дополнительно добавляли одновременно кобавит и лакто-флор как препараты мембрано-репарирующего, антиоксидантного и гемостимулирующего действия.

Пятую опытную группу составили 19 больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами с аутоиммунным компонентом, которым дополнительно к традиционной терапии назначали преднизалон как иммуносупрессор.

Шестую опытную группу составляли 23 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», к которым, учитывая малоэффективность консервативного лечения, была применена спленэктомия.

Седьмую опытную группу составили 35 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», у которых исследованы клиничко-гематологические, биохимические, иммунологические показатели в отдаленном периоде (от 6 до 36 месяцев) после комплексного лечения (консервативное+спленэктомия). Проведен мониторинг гематологических показателей больных в отдаленном периоде после комплексного лечения. Применены периодические поддерживающие курсы лечения (не менее 2 раз в год) в течение не менее 3 лет в амбулаторно-диспансерных условиях с постепенным оздоровлением больных и восстановлением трудоспособности определенной части больных.

Данные, полученные в результате гематологических, биохимических, иммунологических, цитологических исследований, статистически обработаны по И. О. Ойвину и др. Расчеты произведены при помощи компьютера по программе Excel и Statistic6.0.

Третья глава диссертации **«Клиничко-гематологическая характеристика и результаты лечения больных АГОХПП вирусами гепатита «В, С» и АСГ без поражения печени при традиционной терапии»** представлена тремя подглавами. В 1-й приводятся результаты собственных исследований (ретроспективные) по клиничко-гематологической характеристике больных. Проанализирован исход заболевания у 90 больных с АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» и у 40 больных с АСГ без поражения печени в течение 3 лет, лечившихся традиционным методом.

Во 2-й подглаве приводятся данные после 3-4-недельного курса традиционной терапии, проанализирована частота встречаемости

клинических симптомов у больных АСГ без поражения печени и АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», установлена их неоднозначность. В первой группе больных частота встречаемости клинических симптомов резко уменьшилась по сравнению с исходными данными, а некоторые даже полностью исчезли (одышка, сердцебиение, бледность кожных покровов), достоверно улучшились гематологические показатели (гемоглобин, эритроциты).

У больных 2-й группы отмечена иная картина: сохранялось большинство клинических симптомов (бледность, иктеричность кожи и склер глаз, гепато-, спленомегалия, расширение вен в брюшной стенке). В гематологических показателях по сравнению с исходными данными достоверная положительная динамика отмечена только в показателях эритрона. Последний, возможно, связан с многократным переливанием эритроцитарной массы в процессе лечения больным.

У 31 больного АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» дополнительно проанализировано состояние плацдарма гемопоэза радиоизотопным методом, (радиоактивным технецием-99) до и после традиционной терапии. При этом отмечено, что у этих больных 1-й группы (n=17) с анемией-цитопенией в периферической крови с сопутствующим хроническим гепатитом плацдарм гемопоэза существенно не отличался от нормы и у них анемия-гемодепрессия была легкой и средней степени тяжести.

У больных 2-й группы (n=14) с анемией-гемодепрессией в периферической крови и формированием цирротических изменений в печени радиологически на плацдарме гемопоэза отмечалось расширение его в осевом скелете (возможно, компенсаторное) и, наоборот, снижение их в центральных костях: позвоночнике, тазе, бедренных костях, голени и плечевых костях.

В 3-й подглаве проведенный анализ результатов исследований в течение 3 лет в амбулаторно-диспансерных условиях за больными АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» показал, что у 11 больных из 90 (12,2%) наступило клиническое выздоровление с постепенной нормализацией гематологических и биохимических показателей. У 26 больных (28,8%) отмечена стабилизация состояний, но они нуждались в периодической поддерживающей терапии. Малоэффективность традиционного лечения регистрировали у 53 (59%) за трёхлетний период наблюдения, 20 (22,2%) больных из этой группы экзистировали.

Наблюдение за 40 больными АСГ без поражения печени (в течение 3 лет) показало; что у 30 из них отмечено клинико-гематологическое выздоровление (75%), у 8 больных (20%) болезнь перешла в хроническую рецидивирующую форму, требующую периодической поддерживающей терапии. У 2 больных экзогенные факторы развития анемии не установлены и отмечена стойкая депрессия гемопоэза, т.е. гипопластическая анемия, требующая изменения тактики лечения.

В четвертой главе диссертации **«Характеристика биохимических показателей содержания железа и железосодержащих белков в**

сыворотке крови больных АГОХПП вирусами гепатита «В, С»» приводится характеристика биохимических показателей и ферростатуса у больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С». Биохимические показатели исследованы у 84 больных, а ферростатус выборочно у 25 больных. При этом установлена прямая корреляционная связь между содержанием билирубина (особенно его непрямого фракция), печеночными цитолитическими ферментами (АлАТ, АсАТ) и степенью тяжести анемий-гемодепрессий.

Содержание γ -глобулинов почти у всех больных с анемией-гемодепрессией повышено, что, возможно, связано с появлением аутоиммунного компонента (γ -глобулин является одним из маркеров последнего) у больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С».

Сывороточное железо у больных АГОХПП вирусными гепатитами «В» и «С» повышено по сравнению со здоровыми, но при прогрессировании процесса в печени (переход в цирроз печени) у определенной части больных оно понижается. Это, возможно, по мнению некоторых авторов (Демихов В. Г. с соавт., 2006), связано с нарушением транспорта железа в связи со снижением синтеза трансферрина в печени и нарушением реутилизации железа в макрофагах. Содержание ферритина повышено во всех подгруппах, тогда как содержания трансферрина, наоборот, значительно снижено, особенно, при тяжелой степени тяжести анемии-гемодепрессии по сравнению со здоровыми ($P < 0,001$).

Повышенное насыщение трансферрина железом, возможно, компенсаторного характера, было особенно высоким (1,67-кратно) при тяжелой степени анемии-гемодепрессии.

Все изменения указывают на важную роль ферростатуса в патогенезе развития АГОХПП гепатотропными вирусами «В» и «С» и требуют соответствующей осторожности при применении препаратов железа этим больным.

В пятой главе диссертации **«Иммунологические показатели больных АГОХПП вирусами гепатита «В, С»»** приведены основные параметры иммунного статуса и некоторые специфические иммунные и гемолитические показатели у 62 из 82 больных, приведенных в четвертой главе.

При этом отмечено, что у больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами достоверно снижено содержание ТСДЗ⁺ популяции и Т μ СД4⁺, Т γ СД8⁺ субпопуляции лимфоцитов по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$).

С углублением анемии-гемодепрессии вышеуказанные иммунологические дисбалансы увеличиваются. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) у этих больных была понижена, наиболее выражена (2,7-кратно) в подгруппе с тяжелой степенью тяжести ($P < 0,001$).

Во всех подгруппах было отмечено достоверное повышение показателей ЦИК и ауторозеткообразующих лимфоцитов (АутоРОЛ) по сравнению со здоровыми ($P < 0,01$). Из основных классов иммуноглобулинов (G, A, M) только содержание IgG было достоверно повышено в подгруппах со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$).

Специфические иммунные показатели исследованы только у 51 из 82 больных. При этом содержание АСЛ, реагирующих с тромбоцитарным и, особенно, печеночным антигенами достоверно повышено (соответственно $P < 0,05$, $P < 0,001$). Тканевой антиген печени (ТАП) на мембране эритроцитов повышен при всех трех степенях тяжести ($P < 0,001$).

В показателях аутоэритрофагоцитоза (АЭФ) наблюдается аналогичная картина (как ТАП). Степень гемолиза эритроцитов (СГЭ) достоверно повышена по сравнению с контрольной группой только при средней и тяжелой степени тяжести болезни. В показателях содержания соединительной ткани печени на мембране эритроцитов отмечается аналогичная картина (как при СГЭ).

Из изложенного выше видно, что у больных АГОХПП гепатотропными вирусами «В» и «С» отмечается глубокий дисбаланс в иммунологических показателях, который углубляется с прогрессированием анемии-гемодепрессии.

В шестой главе диссертации **«Лечение больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» с применением препаратов гепатопротекторного гемо- и иммунокорректирующего, мембранорепарирующего и интерферониндуцирующего действия»** оценена эффективность кобавита, лакто-флора дополнительно в комплексе с традиционной терапией у больных АГОХПП гепатотропными вирусами «В» и «С». Кроме того, в этой главе оценена эффективность глюкокортикостероидов в качестве иммуносупрессора при наличии у больных аутоиммунного компонента. Определены показания к операции спленэктомии при малоэффективности консервативного лечения этим больным со спленомегалией, тромбоцитопенией, лейкопенией и признаками симптоматической гемолитической анемии.

Кобавит применен 25 больным дополнительно к традиционной терапии. Данный препарат разрешен Минздравом Республики Узбекистан в 2005 г. для клинического применения как гепатопротектор, гемо- и иммуномодулятор по схеме по 0,02 грамма 2 раза в день до еды в течение 15–20 дней, затем в поддерживающей дозе по 0,01 грамма 2 раза в день в течение 20–25 дней. Контрольно-сравнительную группу составили 28 больных с аналогичным диагнозом, лечившихся традиционным методом.

После лечения при оценке клинических показателей опытной и сравнительно-контрольной групп отмечено, что иктеричность склер глаз и кожных покровов в опытной группе исчезли быстрее, чем у лиц контрольной группы. Одышка и сердцебиение при минимальной физической нагрузке в опытной группе больных исчезли также на 5-6 дней раньше, чем в контрольной группе больных.

Размеры печени у больных опытной группы сократились (при гепатомегалии) раньше и больше, чем в контрольной группе. После 3-4-недельного курса лечения в опытной группе больных отмечена достоверная положительная динамика большинства гематологических показателей по сравнению с исходными (кроме лейкоцитов и тромбоцитов при тяжелой степени анемии-гемодепрессии). В сравниваемой группе больных отмечена

достоверная положительная динамика только в показателях эритроцитов по сравнению с исходными, которая, возможно, связана с неоднократным переливанием эритроцитарной массы.

Биохимические показатели исследованы у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести. Положительная динамика в содержании общего белка и альбумина отмечена в обеих группах больных. Показатели γ -глобулина после лечения в обеих группах больных достоверно не изменились по сравнению с исходными ($P > 0,05$).

Содержание трансферрина после лечения увеличилось и, наоборот, сывороточное железо и насыщение трансферрина железом уменьшились достоверно только в опытной группе больных ($P < 0,05$).

Из вышеизложенного следует, что кобавит положительно влияет на клинико-гематологические, биохимические показатели и ферростатус у больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами.

При анализе эффективности кобавита на иммунологические показатели больных отмечено, что из 10 основных параметров иммунного статуса достоверная положительная динамика отмечена только по 5 показателям со среднетяжелой степенью и по 3 показателям – с тяжелой степенью тяжести анемии-гемодепрессии по сравнению с исходными, а в контрольной группе по 3 показателям и только с тяжелой степенью тяжести. В специфических иммунных показателях кобавит одинаково действует в обеих подгруппах (со среднетяжелой и тяжелой степенью) больных, положительная динамика по 4 из 6 показателей. В сравниваемой группе ни по одному показателю не была отмечена достоверная положительная динамика ($P > 0,05$).

Однако кобавит не оказывал заметного положительного влияния на СГЭ ($P > 0,05$). Вышеуказанное показывают, что для коррекции иммунного дисбаланса и стабилизации мембран эритроцитов больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» применение кобавита недостаточно, возникает необходимость в применении более специфических иммуномодуляторов, одновременно оказывающих мембранорепарирующий эффект. Такими свойствами обладает отечественный препарат нового поколения лакто-флор, разрешенный для клинического применения Минздравом РУз от 14.11.2005 г.

Препарат вводили больным подкожно (вокруг пупка) по 5 мл ежедневно в течение 10 дней, затем через день по 2,5 мл в течение 20 дней.

Нами изучена эффективность комбинированного применения кобавита и лакто-флора у 23 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» со средней и тяжелой степенью тяжести. Контролем служили те же 28 больных, получавших традиционное лечение.

При исследовании гематологических показателей отмечена достоверная положительная динамика по сравнению с исходными во всех основных гематологических параметрах в опытной группе, в контрольной группе – только в показателях эритроцитов (как было указано выше).

Как указано выше, при применении только кобавита у больных с тяжелой степенью тяжести анемии-гемодепрессии содержание лейкоцитов и тромбоцитов достоверно не увеличилось по сравнению с исходными, а при

сочетанном применении кобавита+лакто-флора они достоверно увеличивались ($P<0,05$) по сравнению с исходными.

При исследовании основных иммунологических показателей у больных отмечен глубокий дисбаланс: содержание ТСДЗ[±] лимфоцитов было снижено при среднетяжелой степени 1,88-кратно, при тяжелой степени тяжести – 2,88-кратно по сравнению со здоровыми ($P<0,001$). Показатели Big^{\pm} лимфоцитов существенно не отличались от контрольной группы. Содержание $T_{\mu}CD^{+}$ и $T_{\gamma}CD8^{+}$ было также снижено 1,6- и 2,14-кратно (соответственно). Фагоцитарная активность нейтрофилов подавлена 2,37- и 2,78-кратно (соответственно). АутоРОЛ, наоборот, 2,2 и 2,6-кратно (соответственно) повышен. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в исходных показателях многократно (более 40) повышены по сравнению со здоровыми.

Таблица 1

Некоторые специфические иммунные показатели СГЭ в динамике у опытной и контрольной групп больных АГОХПП гепатотропными «В и С» вирусами

Некоторые специфические иммунологические и гемолитические показатели	Показатели здоровых (n=15)	Больные АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», лечившиеся традиционными методами		Больные АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С», дополнительно принимавшие кобавит и лакто-флор+традиционная терапия	
		среднетяжелая степень (n=12)	тяжелая степень (n=9)	среднетяжелая степень (n=10)	тяжелая степень (n=8)
АСЛ, реагирующие с ТАП, %	1,26±0,017	$\frac{5,9\pm0,13^{\wedge}}{4,8\pm0,35^{\wedge}}$	$\frac{7,8\pm0,57^{\wedge}}{6,9\pm0,5^{\wedge}}$	$\frac{6,3\pm0,46^{\wedge}}{5,0\pm0,37^{**\wedge}}$	$\frac{8,4\pm0,61^{*\wedge}}{5,9\pm0,42^{**\wedge}}$
АСЛ, реагирующие с тромбоцитарными антигенами, %	1,38±0,02	$\frac{4,3\pm0,31^{\wedge}}{3,2\pm0,23^{**\wedge}}$	$\frac{7,2\pm0,52^{*\wedge}}{6,5\pm0,42^{\wedge}}$	$\frac{4,6\pm0,33^{\wedge}}{3,0\pm0,21^{**\wedge}}$	$\frac{7,2\pm0,52^{*\wedge}}{4,3\pm0,31^{**\wedge}}$
ТАП на мембране эритроцитов (в среднегеометрических единицах) (СГЕ)	0,92±0,066	$\frac{1,9\pm0,14^{\wedge}}{1,6\pm0,12^{\wedge}}$	$\frac{2,5\pm0,18^{*\wedge}}{2,1\pm0,15^{\wedge}}$	$\frac{2,2\pm0,16^{\wedge}}{1,6\pm0,11^{**\wedge}}$	$\frac{2,5\pm0,18^{\wedge}}{1,9\pm0,14^{**\wedge}}$
СТП на мембране эритроцитов в СГЕ	0,84±0,06	$\frac{2,2\pm0,16^{\wedge}}{1,9\pm0,14^{\wedge}}$	$\frac{2,3\pm0,16^{\wedge}}{1,8\pm0,14^{\wedge}}$	$\frac{2,2\pm0,16^{\wedge}}{1,3\pm0,09^{**}}$	$\frac{2,5\pm0,18^{\wedge}}{1,9\pm0,14^{**\wedge}}$
Степень аутоэритрофагоцитоза (АЭФ), %	0,12±0,01	$\frac{4,6\pm0,33^{\wedge}}{3,8\pm0,27^{\wedge}}$	$\frac{8,7\pm0,63^{*\wedge}}{7,2\pm0,52^{\wedge}}$	$\frac{5,2\pm0,37^{\wedge}}{3,6\pm0,28^{\wedge}}$	$\frac{8,6\pm0,62^{*\wedge}}{6,9\pm0,5^{\wedge}}$
СГЭ в растворе NaCl, %	0,35±0,025	$\frac{0,55\pm0,04^{\wedge}}{0,45\pm0,032}$	$\frac{0,65\pm0,047^{\wedge}}{0,5\pm0,036^{\wedge}}$	$\frac{0,6\pm0,04^{\wedge}}{0,4\pm0,03^{**}}$	$\frac{0,6\pm0,047^{\wedge}}{0,55\pm0,032^{\wedge}}$

Примечание: * – статистическая значимость по отношению к среднетяжелой степени; ** – статистическая значимость по отношению к исходным показателям; ^ – статистическая значимость по отношению к здоровым.

Из основных классов иммуноглобулинов только содержание IgG было достоверно повышено по сравнению с нормой. У больных после традиционного лечения достоверная положительная динамика была только в показателях АутоРОЛ лимфоцитов и ЦИК (снижалось), в опытной группе достоверная положительная динамика отмечена в показателях TCD3⁺, T_μCD4⁺, T_γCD8⁺, ФАН, ЦИК и даже IgG по сравнению с исходными (P<0,05).

Специфические иммунные показатели и СГЭ больных приводятся в табл. 1.

Из 5 специфических иммунных показателей в 4 показателях получены достоверные положительные результаты в опытной группе, в контрольной группе больных, лечившихся традиционным методом, – только в 1 показателе по сравнению с исходным (P<0,05).

Из изложенного выше видно, что комбинированное применение кобавита+лакто-флора дополнительно к традиционной терапии больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами оказывает более выраженный иммуномодулирующий эффект, отмечена синергичность этих двух препаратов. Это согласуется с мнением других авторов об эффективном мембранорепарирующем действии лакто-флора (Аскаров Т. А., 2004, 2005).

В этой главе также оценена эффективность глюкокортикостероида преднизолона у 19 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» легкой и средней степени тяжести при анемии-гемодепрессии с аутоиммунным компонентом.

У этих больных кроме анемии и спленомегалии часто отмечаются лейко- и тромбоцитопения, ретикулоцитоз, повышение не прямой фракции билирубина в периферической крови. Регистрируются положительные иммунологические тесты (проба Кумбса, аутоэритрофагоцитоза, повышение сенсibilизированных лимфоцитов, реагирующих с печеночным антигеном, и повышение тканевого антигена печени на мембране эритроцитов и др.).

В этой ситуации логично применение иммуносупрессора для подавления активности системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), в основном ответственных за развитие аутоиммунных реакций.

Нами у 19 больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» легкой и среднетяжелой степени с аутоиммунным компонентом в качестве иммуносупрессора в комплексном лечении дополнительно применен глюкокортикостероидный гормон преднизолон в дозе 0,75–1,0 мг/кг массы тела в течение 12–14 дней с последующим постепенным снижением дозы. Как известно (Фредилин И. С., 1995), преднизолон блокирует внутриклеточную передачу сигнала противовоспалительных цитокинов макрофагу, тем самым препятствуя активизации макрофага и развитию аутоиммунных реакций.

В клинических проявлениях у всех больных отмечена бледность кожных покровов с иктеричным оттенком (разной степени выраженности), расширение венозной сети на брюшной стенке у 13 больных, гепатомегалия – у 4, спленомегалия – у всех 19, определен небольшой асцит – у 2 больных. Гемограмма по группам в среднем составляла: гемоглобин – 86,6±6,7 г/л

эритроциты – $3,75 \pm 0,4 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $3,6 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $119,0 \pm 9,4 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоциты – $15,8 \pm 1,8\%$.

Клиническое состояние больных после лечения с применением преднизолона заметно улучшилось: иктеричность кожи и склеры глаз резко уменьшилась почти у всех больных, гепатомегалия осталась только у 2 больных, асцит у обоих больных исчез, селезенка сократилась у 11 больных в разной степени (2–5 см).

В гематологических показателях отмечена положительная динамика по сравнению с исходными: уменьшился ретикулоцитоз, увеличилось содержание лейкоцитов и тромбоцитов, однако положительные изменения в показателях гемоглобина и эритроцитов статистически были недостоверными ($P > 0,05$). Достоверное увеличение содержания лейкоцитов и тромбоцитов, возможно, связано с уменьшением их разрушения и с угасанием активности аутоиммунных реакций.

При исследовании основных параметров иммунного статуса у этих 19 больных имелись глубокие дисбалансы: достоверное снижение показателей ТСДЗ⁺, ТСД4⁺, ТСД8⁺ лимфоцитов и ФАН; повышение содержания АутоРОЛ, ЦИК по сравнению со здоровыми только у больных анемией-гемодепрессией со среднетяжелой степенью. При легкой степени тяжести достоверно пониженным было только содержание ТСДЗ⁺ и ФАН по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$).

После лечения с применением преднизолона достоверно уменьшились показатели ВJg⁺, АутоРОЛ лимфоциты, ФАН, ЦИК и иммуноглобулин G в обеих группах (с легкой и среднетяжелой степенью) больных по сравнению с исходными.

При исследовании специфических иммунных показателей и СГЭ у 17 больных отмечено, что содержание АСЛ, реагирующих с печеночным и тромбоцитарным антигенами, и тканевой антиген печени (ТАП) на мембране эритроцитов, активность АЭФ в несколько раз повышены по сравнению со здоровыми. После проведенного лечения с применением преднизолона их содержание достоверно снижалось, особенно, у больных с легкой степенью тяжести анемии-гемодепрессии ($P < 0,001$). Преднизолон на СГЭ заметного положительного влияния не оказывал. Для контроля приводятся результаты исследования у 15 здоровых лиц (табл.2).

Это ещё раз доказывает, что преднизолон преимущественно снижает активность аутоагрессивных реакций и мало влияет на основные параметры иммунного статуса (ТСДЗ⁺, ТСД4⁺, ТСД8⁺ и др.).

В этой (VI) главе нами оценена ещё эффективность спленэктомии в ближайшем периоде после операции у 23 больных, получивших от консервативного лечения малый клинический эффект.

Разработанные критерии, служащие показателями для проведения операции спленэктомии, следующие:

выраженная спленомегалия, которая создает клинический дискомфорт больным;

стойкая резистентность больных АГОХП гепатотропными вирусами «В» и «С» к консервативной терапии;

выраженный гемолитический синдром с повышением непрямой фракции билирубина в несколько раз и ретикулоцитоз;

сохраняющиеся в периферической крови лейко- и тромбоцитопении после консервативного лечения, в том числе с применением глюкокортикостероидов;

Таблица 2

Некоторые специфические иммунные показатели и СГЭ в динамике у больных АГОХП гепатотропными «В» и «С» вирусами, принимавших преднизолон

Некоторые специфические иммунологические показатели и СГЭ	Показатели здоровых (контрольная группа n=15)	Больные АГОХП гепатотропными вирусами «В» и «С», дополнительно принимавшие преднизолон	
		анемия-гемодепрессия легкой степени (n=9)	анемия-гемодепрессия среднетяжелой степени (n=8)
АСЛ, реагирующие с ТАП, %	1,26±0,017	$\frac{5 \pm 0,37^{\wedge}}{3,4 \pm 0,35^{**\wedge}}$	$\frac{5,9 \pm 0,42^{\wedge}}{3,6 \pm 0,26^{**\wedge}}$
АСЛ, реагирующие с тромбоцитарным антигеном, %	1,38±0,02	$\frac{3,0 \pm 0,21^{\wedge}}{2,3 \pm 0,17^{**\wedge}}$	$\frac{4,3 \pm 0,31^{\wedge}}{3,5 \pm 0,25^{\wedge}}$
ТАП на мембране эритроцитов (в среднегеометрических единицах) СГЕ	0,92±0,066	$\frac{1,6 \pm 0,11^{\wedge}}{1,25 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{1,9 \pm 0,14^{\wedge}}{1,6 \pm 0,11^{\wedge}}$
СТП на мембране эритроцитов в СГЕ	0,84±0,061	$\frac{1,3 \pm 0,09^{\wedge}}{1,0 \pm 0,07}$	$\frac{1,9 \pm 0,14^{\wedge}}{1,3 \pm 0,09^{\wedge}}$
Степень АЭФ, %	0,12±0,01	$\frac{3,9 \pm 0,28^{\wedge}}{2,3 \pm 0,16^{**\wedge}}$	$\frac{6,9 \pm 0,5^{\wedge}}{4,2 \pm 0,3^{**\wedge}}$
СГЕ в растворе NaCl, %	0,35±0,025	$\frac{0,40 \pm 0,03}{0,40 \pm 0,03}$	$\frac{0,43 \pm 0,031}{0,41 \pm 0,028}$

Примечание: * – статистическая значимость по отношению к исходным показателям. ^ – статистическая значимость по отношению к здоровым.

положительные иммунологические маркеры аутоиммунного компонента (проба Кумбса, АЭФ, АСЛ, реагирующие с печеночным и тромбоцитарным антигенами, высокое содержание ТАП на мембране эритроцитов);

компенсированность функции печени (без асцита), наличие варикозных вен в пищеводе диаметром не более 2-3 мм без узлообразований и не переходящих в желудок;

уровень общего белка должен быть не ниже 62,0±3,1 г/л, альбумин – не ниже 50,0±4,3%, общий билирубин – не более 60,0±7,3 мкмоль/л (за счет непрямой фракции), цитолитические ферменты (АлАТ, АсАТ) – увеличение не более 2-2,5-кратно по сравнению с нормой, гемоглобин – не ниже 80 г/л, эритроциты – 3,5x10¹²/л, лейкоциты – 2,6x10⁹/л, тромбоциты – 90,0x10⁹/л.

При соблюдении вышеуказанных правил исход операции часто благоприятный. Конечно, во время операции необходимо возмещение кровопотери с переливанием компонентов и препаратов крови.

В гематологических показателях отмечено, что уровни гемоглобина до и в ближайшие 2–7 дней после спленэктомии существенно не изменялись, отмечен незначительный прирост содержания эритроцитов ($P>0,05$).

При этом в этот период значительно увеличилось содержание лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с периодом до спленэктомии ($P<0,001$) и превышали (лейкоциты) показатели даже у здоровых.

В биохимических показателях отмечена достоверная положительная динамика: в показателях билирубина и γ -глобулинов снижение, β -глобулинов повышение по сравнению с периодом до спленэктомии ($P<0,05$).

Как известно β -глобулин участвует в гемоглобинизации эритроцитов и тем самым в гемопоэзе, а γ -глобулин является одним из маркеров аутоиммунного компонента. Поэтому положительные изменения в показателях вышеуказанных параметров глобулинов имеют патогенетическое значение и служат важным обоснованием для проведения спленэктомии у этих больных.

При исследовании иммунного статуса у больных до спленэктомии отмечен выраженный дисбаланс в 8 из 10 исследованных иммунных параметров: достоверная пониженность показателей ТСДЗ⁺, ТСД4⁺, ТСД8⁺ лимфоцитов и ФАН ($P<0,05$) и, наоборот, повышение содержания ВJg⁺, АутоРОЛ лимфоцитов, IgGи ЦИК по сравнению со здоровыми ($P<0,001$).

Таблица 3

Основные иммунные показатели у больных АГОХПП вирусами «В, С» гепатита до и после спленэктомии

Основной иммунологический показатель	Показатели здоровых (n=15)	Больные АГОХПП вирусами гепатита «В, С» до и после спленэктомии (n=15)		
		до спленэктомии	через неделю после спленэктомии	перед выпиской
ТСДЗ ⁺ , %	61,8±4,5	29,7±2,16*	31,4±2,28*	38,7±2,8***
Вig ⁺ , %	22,8±1,65	27,4±2,0*	20,8±1,51**	21,9±1,59**
TμCD4 ⁺ , %	34,6±2,5	18,2±1,32*	29,42±2,3**	30,1±2,19**
TγCD8 ⁺ , %	17,9±1,3	10,3±0,75*	15,2±1,1**	14,7±1,07**
Tμ/Tγ	1,93	1,76	1,93	2,04
АутоРол, %	4,8±0,35	15,6±1,13*	7,8±0,47***	8,9±0,64***
IgA, г/л	1,39±0,10	1,9±0,14	1,87±0,13	1,74±0,12
IgG, г/л	11,64±0,84	21,2±1,54*	13,7±0,97**	14,2±1,02**
IgM, г/л	1,46±0,10	1,92±0,14	1,58±0,11	1,6±0,11
ФАН	57,9±4,2	23,4±1,7*	36,5±2,65***	39,6±2,88***
ЦИК, усл. оптич. ед.	0,03±0,002	0,210±0,015*	0,12±0,009***	0,11±0,008***

Примечание: * – статистическая значимость по отношению к здоровым; ** – статистическая значимость по отношению к показателям до спленэктомии ($P<0,05$).

Через неделю после операции в 7 параметрах, а перед выпиской в 8 параметрах отмечена достоверная положительная динамика ($P < 0,05$) по сравнению с исходными. Однако в 4 параметрах иммунного статуса оставался дисбаланс по сравнению со здоровыми и перед выпиской больных ($P < 0,05$).

Из вышеизложенного видно, что спленэктомия благоприятно влияет на основные параметры иммунного статуса больных, но не все показатели нормализуются в ближайшем периоде.

У 13 оперированных больных исследованы также специфические иммунные показатели и степень гемолиза эритроцитов (СГЭ), результаты этих исследований приводятся в табл. 4.

Таблица 4

Динамика изученных специфических иммунологических показателей и степени гемолиза эритроцитов у больных АГОХПП гепатотропными вирусами «В» и «С» до и после спленэктомии

Специфические иммунологические показатели и степень гемолиза эритроцитов	Показатели здоровых (n=15)	Больные АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» (n=13)		
		до спленэктомии (n=13)	через неделю после спленэктомии (n=11)	перед выпиской (n=9)
АСЛ, реагирующие с ТАП, %	1,26±0,011	5,4±0,39*	6,8±0,49***	3,8±0,27***
АСЛ, реагирующие с тромбоцитарным антигеном, %	1,38±0,10	3,6±0,29*	2,08±0,2***	2,1±0,15***
ТАП на мембране эритроцитов в СГЭ	0,92±0,066	1,9±0,14*	2,1±0,15*	1,3±0,09
СТП на мембране эритроцитов в СГЭ	0,84±0,061	1,6±0,11*	1,9±0,14*	1,3±0,09
Степень АЭФ, %	0,12±0,01	4,8±0,35*	3,1±0,22***	1,4±0,1***
СГЭ в растворе NaCl	0,35±0,025	0,50±0,036*	0,45±0,03*	0,38±0,03

Примечание: * - статистическая значимость по отношению к здоровым; ** - статистическая значимость по отношению к показателям до спленэктомии.

Как видно из табл. 4, во всех исследованных специфических иммунных показателях отмечались дисбалансы, показатели СГЭ также достоверно отличались от контрольной группы (здоровых).

Через неделю после спленэктомии в 4 из 6 специфических иммунологических показателях активность снизилась с 40 до 85%. Только в одном показателе – АСЛ, реагирующих с ТАП, наоборот, повысилась на 26%.

Это объясняется тем, что во время операции травмируется печень, ее антиген попадает в циркулирующую кровь и захватывается

сенсibilизированными лимфоцитами, СГЭ снижается только на 10% в первые дни после спленэктомии.

Перед выпиской во всех иммунологических параметрах наблюдается достоверная положительная динамика по сравнению с их показателями до спленэктомии ($P < 0,05$). Два показателя даже достоверно не отличались от показателей здоровых ($P > 0,05$). СГЭ также изменилось в лучшую сторону.

Таким образом, спленэктомия у больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» оказывает патогенетическое влияние на специфические иммунные показатели, значительно снижая активность специфических иммунных реакций и СГЭ через 2-3 недели после операции.

В седьмой главе диссертации **«Клинико-гематологические, иммуно-биохимические показатели и тактика лечения с оздоровлением больных АГОХПП вирусами гепатита «В, С» в отдаленном периоде»** представлены показатели 35 больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами в отдаленном периоде и проведен мониторинг гематологических показателей после комплексного лечения. Разработана концепция патогенетического поддерживающего лечения с оздоровлением больных. У обследованных 35 больных в отдаленном периоде после комплексного лечения состояние было относительно компенсированным и субкомпенсированным: некоторая иктеричность кожи и склеры глаз, гепатомегалия – у 3, спленомегалия – у 19, небольшой асцит (не более 1,5-2 литров) – у 3 больных, кровотечений и кровоподтеков не отмечено.

В серонегативной группе гематологические показатели больных были близки к показателям здоровых и достоверно не отличались от последних ($P > 0,05$).

В серопозитивной группе (особенно с маркерами гепатита «С» и микст-инфекцией «В+С»), несмотря на проведение курса комплексной консервативной терапии, достоверно пониженными оставались все основные гематологические параметры (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$, $P < 0,01$).

Это подтверждает высказывания некоторых авторов (Луговская С. А., 1997; Лукина Е. А. и др., 2000) о высоком тропизме вируса гепатита «С» на гемопоэз и взаимную индукцию вирусов гепатита «В» и «С» при поражении гемопоэза.

При исследовании биохимических показателей у вышеприведенных 35 больных отмечено, что содержание общего белка, альбумина, β -глобулина, γ -глобулина, сывороточного железа и трансферрина в серонегативной и оперированной группах больных были близки к аналогичным показателям контрольной группы ($P > 0,05$), но билирубин, АлАТ, АсАТ ферменты и ферритин оставались повышенными ($P < 0,05$).

В серопозитивной группе больным, особенно с микст-инфекцией (В+С), содержание общего белка, альбумина, β -глобулинов, трансферрина были достоверно пониженными, наоборот, содержание билирубина, АлАТ, АсАТ ферментов, γ -глобулина, сывороточного железа, ферритина оказались повышенными по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$).

Вышеуказанные дисбалансы ещё раз доказывают, что больные «В» и «С» вирусами (серопозитивные) и после комплексного лечения нуждаются в поддерживающем лечении в отдаленном периоде с применением гемостимуляторов, гепатопротекторов и индукторов интерферона.

Из вышеуказанных 35 больных у 19 (серонегативные – 7, серопозитивные – 12) больных исследовано 10 наиболее информативных иммунологических показателей (неспецифические и специфические).

При этом установлено, что в серонегативной группе достоверное отличие от показателей у здоровых имеется в 4 параметрах (ТCD3⁺, ЦИК, АСЛ, реагирующих с ТАП и активность АЭФ), в серопозитивной группе – в 8 параметрах (P<0,05). Следовательно, для коррекции остающегося дисбаланса в иммунных показателях эти больные (особенно серопозитивные) нуждаются в лечении с применением иммуномодуляторов по подбору *in vitro* в амбулаторно-диспансерных условиях.

У 24 из 35 больных проведен мониторинг гематологических показателей в отдаленном периоде (от 12 до 36 месяцев) после комплексного лечения. Из этих 24 больных 13 лиц в прошлом лечились комплексно консервативно, 11 лиц из-за малоэффективности консервативного лечения перенесли спленэктомию с оментогепатопексией.

Клиническое состояние у вышеуказанных 24 больных было относительно компенсированным: у них сохранялись бледность кожных покровов с иктеричным оттенком, гепатомегалия (у 7), спленомегалия (у 8). Расширенная венозная сеть в брюшной стенке держалась у 13, у 2 больных определялся небольшой асцит. У этих больных отсутствовали геморрагические и гемолитические синдромы.

Мониторинг гематологических показателей больных в отдаленном периоде (от 12 до 36 месяцев) после комплексного лечения приводится в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, с увеличением срока наблюдения больных, не принимавших периодического поддерживающего лечения, отмечается тенденция к снижению гематологических показателей.

Если через 12 месяцев после комплексного лечения достоверно пониженными были только показатели гемоглобина и тромбоцитов (P<0,05), то через 24–36 месяцев у больных достоверно понизились все основные гематологические показатели по сравнению со здоровыми (P<0,05).

Угнетенность гемопоэза у этой категории больных нами была отмечена ещё в главе 3 с помощью радиоизотопного исследования плацдарма гемопоэза с радиоактивным техницием (Tc-99). До лечения включение радионуклида Tc-99 было снижено у всех больных в костном мозге осевого скелета по сравнению со здоровыми. При повторном радионуклидном исследовании плацдарма гемопоэза было выявлено, что только в 33,3% имело место восстановление радиологической картины гемопоэза. У остальных 66,7% больных даже после традиционного комбинированного лечения, включая спленэктомию, положительная картина в гемопоэзе не

выявлена. Соответственно показатели периферической крови у этих больных были пониженными по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$).

Таблица 5

Мониторинг гематологических параметров у больных АГОХПП гепатотропными вирусами «В» и «С» в различные периоды после комплексного лечения

Обследованная группа		Основной гематологический показатель			
		гемоглобин г/л	эритроциты $\times 10^{12}/л$	лейкоциты $\times 10^9/л$	тромбоциты $\times 10^9/л$
Показатели контрольной группы (здоровые) n=15		134±10,1	4,5±0,33	6,7±0,45	232±16
Больные АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами (от 12 до 36 месяцев)	От 12 до 18 месяцев (n=24)	101,6±7,4*	4,25±0,3	5,9±0,43	180±12,6*
	От 18 до 24 месяцев (n=21)	94,2±6,85*	4,0±0,3	5,2±0,38*	172±12,5*
	От 24 до 36 месяцев (n=18)	88,7±6,45*	3,7±0,27*	4,1±0,3*	158,0±11,5*

Примечание: * – статистическая значимость по отношению к контрольной группе (здоровые).

Это еще раз дополнительно доказывает, что больные АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами нуждаются в периодическом поддерживающем лечении с применением гемостимуляторов.

Учитывая вышеизложенное, для периодического поддерживающего лечения изучаемой группы больных с постепенным их оздоровлением нами применены и рекомендуются специфический гемостимулятор рекомбинантной технологии, гепатопротекторы, индукторное влияние эндогенного интерферогенеза, препараты, усиливающие активность микросомальных ферментов печени, одновременно оказывающие желчегонно-гипобилирубинемическое и антифибротическое действие. При дисбалансе в иммунных показателях целесообразно применение иммуномодуляторов по подбору *in vitro*.

Для периодического поддерживающего комплексного лечения вышеуказанных 24 больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами в амбулаторно-диспансерных условиях дополнительно применены указанные ниже лекарственные препараты.

Для специфической стимуляции гемопоэза у 18 из 24 больных применен рекомбинантный эритропоэтин рекармон по схеме по 200 ед/кг массы тела 3 дня в неделю в течение 2 недель, затем 1 раз в неделю в течение 3 недель. В 14 случаях от препарата получен хороший эффект: содержание гемоглобина и эритроцитов достоверно увеличилось по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$). У 4 больных эффекта не было.

В то же время у этих больных в показателях лейкоцитов и тромбоцитов достоверной положительной динамики по сравнению с исходными не было ($P > 0,05$).

Неэффективность рекармона у 4 больных, по-видимому, можно объяснить глубоким поражением печени и почки с развитием гепаторенального синдрома, резким угнетением эритропоэтин-синтезирующей функции эпителиальных клеток печени и почек.

При исследовании ферростатуса у 24 больных содержание сывороточного железа у 15 больных было повышенным: в среднем на группу оно составило $27,8 \pm 2,9$ мкмоль/л, у 7 было близким к показателям здоровых ($17,9 \pm 1,6$) и только у двух оказалось сниженным – $10,2 \pm 8,9$ мкмоль/л по сравнению со здоровыми ($18,3 \pm 1,9$ мкмоль/л), $P < 0,01$.

В показателях содержания ферритина и трансферрина были получены противоположные результаты: средний показатель ферритина на группу составил $416, \pm 39,5$ нг/мл (повышен), трансферрина – $1,95 \pm 0,08$ г/л (понижен), у здоровых контрольной группы они составляли соответственно $220,5 \pm 17$ нг/мл и $3,15 \pm 0,2$ г/л ($P < 0,001$). То есть в показателях ферритина и трансферрина в отдаленном периоде и после комплексного лечения у больных сохраняется выраженный дисбаланс. Ферросодержащие белки крови в основном вырабатываются в печени, и когда ее функциональное состояние страдает, их содержание понижается, остаются гемопоэтические функции костного мозга, так как вышеуказанные белки непосредственно участвуют в гемопоэзе.

Рогосин, препарат приготовленный из местного сырья, разработанный в Институте биоорганической химии АН РУз и разрешенный для клинического применения МЗ РУз 4.04.2005 г. Является пероральным индуктором ИФН и индуцирует в организме человек α - и β -интерфероны. Преимуществом рогосина является то, что он не обладает антигенностью, не усугубляет аутоиммунный компонент, не вызывает анемию–цитопению и гипокоагуляцию в периферической крови, способствует длительной индукции ИТФ, очень важных для больных, имеющих носительство вирусов гепатита «В, С, D» и анемию.

Бензонал – давно применяющийся в клинической медицине как противосудорожный препарат. По данным некоторых авторов (Байбеков Э. М. и др., 1989; Даминов Т. А. и др., 1990; Шах Джахан и др., 1991), стимулирует активность микросомальных энзимов в печени, уменьшает избыточно разросшуюся соединительную ткань в органах, увеличивает митотическую активность гепатоцитов и усиливает желчевыделение.

Гепасол «А» – лекарственный инфузионный препарат по 500 мл во флаконах из Сербии, разрешен МЗ РУз. В состав препарата входит около 15 аминокислот: аминокислота L-аргинин, аспарагинат, яблочная кислота, сорбит и витамины группы «В». Благодаря L-аргинину, который содержит гепасол «А», аммиак в организме больных превращается в мочевину и выводится из организма. Сорбит превращается во фруктозу, а затем участвует в синтезе гликогена, который обеспечивает энергетические затраты организма. Витамины группы «В» и никотинамид активно участвуют во многих метаболических и окислительно-восстановительных реакциях. Благодаря вышеуказанным свойствам гепасол «А» оказывает хороший гипоаммонический, дезинтоксикационный и гепатопротекторный эффекты.

Тимоптин – иммуномодулятор, разработанный также Институтом биоорганической химии АН РУз им. А. С. Садыкова и разрешенный МЗ РУз для клинического применения в 2005 г.

Рогосин нами применен 22 больным по схеме 0,05 г 1 раз в день 3 дня, 3 дня перерыв, всего 12 таблеток на курс лечения; серонегативным больным, серопозитивным 2 курса по такой же схеме, но более продолжительно (24 таблетки).

Бензонал назначали по 0,1 г 2 раза в день в течение 12–15 суток; гепасол – по 500 мл внутривенно через день, 4-5 вливаний на курс лечения; тимоптин – по 100 мг подкожно 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней, затем три раза в неделю в течение 3 недель.

Нами исследованы клинико-гематологические, биохимические и иммунологические показатели до и после комплексного лечения с применением вышеуказанных препаратов дополнительно к традиционной терапии. Контрольную группу составляли 15 здоровых лиц (доноры).

В гематологических показателях больных до лечения отмечено, что из 4 основных гематологических параметров 3 показателя (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты) были достоверно пониженными по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$). После лечения серопозитивных больных их пониженность по сравнению со здоровыми оставалась по-прежнему в вышеуказанных 3 параметрах, но по сравнению с показателями до лечения достоверно увеличилось содержание гемоглобина и лейкоцитов ($P < 0,05$). У серонегативных больных после лечения пониженными оставались только показатели гемоглобина ($P < 0,05$), остальные показатели приближались к показателям здоровых. По сравнению с исходными данными достоверно увеличились все показатели ($P < 0,05$).

При исследовании биохимических показателей до лечения в обеих группах больных (серопозитивные и серонегативные) 8 биохимических параметров достоверно отличались от одноименных показателей здоровых (дисбаланс) ($P < 0,05$).

После лечения 3 показателя достоверно улучшились в серопозитивной группе и 5 показателей в серонегативной группе по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$).

Исследовано 10 наиболее информативных иммунологических показателей у 19 больных в динамике (см. табл.6).

Таблица 6

Динамика наиболее информативных иммунологических показателей больных АГОХПГ гепатотропными «В» и «С» вирусами, принимавших тимоптин

Иммунные по параметру	Контрольная группа (n=15)	Группа обследованных больных			
		больные АГОХПГ вирусами гепатита «В» и «С», серонегативные (n=7)		больные АГОХПГ вирусами гепатита «В» и «С», серопозитивные (n=11)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TCД3 ⁺ , %	61,8±4,5	50,6±4,7*	58,6±3,2 [^]	45,1±2,2*	50,0±3,8*
TCД4 ⁺ , %	34,6±2,5	30,3±2,4	31,8±2,6	23,2±2,8*	30,1±2,5 [^]
TCД8 ⁺ , %	17,9±1,3	17,0±1,3	15,6±0,82	13,1±0,82*	15,1±1,3
VIg ⁺ , %	22,8±1,6	21,5±1,6	24,8±1,7	24,8±1,7	23,2±1,6
ФАН,	57,9±42	53,2±3,9	54,0±4,0	42,3±2,4*	56,1±2,9 [^]
ЦИК, усл оптич. ед.	0,03±0,002	0,12±0,01*	0,09±0,01	0,15±0,015*	0,13±0,012*
Ауто РОЛ, %	4,4±0,3	5,4±0,41	5,2±0,4	5,6±0,8	5,3±0,5
IgG, г/л	11,6±0,84	13,0±1,2	13,1±1,3	15,2±1,35*	14,2±1,3
АСЛ, реагирующие с ТАП,	1,26±0,017	2,9±0,38*	2,2±0,35*	4,2±0,38*	3,1±0,32 [^]
Степень АЭФ, %	0,12±0,01	1,02±0,1*	0,88±0,12 [^]	2,8±0,54*	1,82±0,086 [^]

Примечание: * – статистическая значимость по отношению к здоровым; [^] – статистическая значимость по отношению к исходным показателям.

Как видно из табл. 6, из 10 наиболее информативных иммунных показателей в серонегативной группе 4 показателя, в серопозитивной группе 8 показателей до лечения достоверно отличались от показателей здоровых (P<0,05). После проведенного комплексного лечения с применением вышеуказанных препаратов (в том числе тимоптина) в серонегативной группе только 2 показателя, в серопозитивной группе 4 показателя достоверно отличались от таковых показателей здоровых. Кроме того, положительная динамика по сравнению с исходными отмечалась в 2 показателях в 1-й группе и в 4 показателях во 2-й группе (P<0,05) обследованных.

Таким образом, при периодическом поддерживающем комплексном лечении больных АГОХПГ гепатотропными «В, С» вирусами с применением специфических гемостимуляторов (рекармон-рекомбинатной технологии), гепатопротектора (гепасол А), индуктора эндогенного интерферонотропного действия (рогосин), препарата оказывающего антифибротическо-желчегонное влияние (бензонал), а также применения иммуномодулятора (тимоптин) по подбору получен наибольший клинико-гематологический и иммунологический

эффект. При этом большинство гематологических показателей приближалось к аналогичным показателям здоровых. Отмечена достоверная положительная динамика по сравнению с исходными и в биохимических показателях.

Имеющийся дисбаланс в иммунных показателях заметно уменьшился. Больные уже не нуждались в переливании компонентов и препаратов крови, часть из них постепенно оздоровилась и начала работать, что имеет большое социально-экономическое значение как для больных, так и для общества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Клиника, патогенез, диагностика и принципы коррекции анемий-гемодепрессий, обусловленных хроническими вирусными гепатитами «В», «С» и циррозом печени» представлены следующие выводы.

1. При ретроспективном анализе эффективности традиционной антианемической терапии в течение 3-летнего периода наблюдения больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» в 12,2% случаев, АСГ без поражения печени – в 75% случаев отмечено их выздоровление. У 20% больных АСГ отмечены хронизация болезни и у 5% больных переход в гипопластическую анемию и изменение тактики лечения. У больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» в 28,8% случаев констатировали улучшение клинических и частично гематологических показателей, в 59% случаев отмечена резистентность к традиционной терапии, из этой группы больных в этом периоде наблюдений 22,2% больных экзистировали, а у больных АСГ экзистуса не отмечено.

2. При радиоизотопном исследовании плацдарма гемопоза у больных АГОХПП вирусами гепатита «В» отмечено его сужение в центральных осевых скелетах, которое и в отдаленном периоде (до 3 лет) после традиционной терапии у 66,5% больных не восстанавливалось.

3. У больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» среднетяжелой и тяжелой степени в крови до лечения содержание общего белка, альбумина, трансферрина и β -глобулинов снижено. Содержание билирубина, АлАТ, АсАТ-ферментов, α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов достоверно повышено по сравнению со здоровыми. Содержание железа при ассоциировании хронического вирусного гепатита «В» и «С» повышено, но с формированием цирроза печени оно снижается. Содержание ферритина у всех больных повышено, трансферрина снижено, а насыщение трансферрина железом повышено.

4. В показателях основных параметров иммунного статуса до лечения у больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» отмечено снижение содержаний TCD3⁺-, TCD8⁺-, TCD4⁺-популяций и субпопуляций лимфоцитов и ФАН, повышение Vlg⁺ популяций лимфоцитов, ЦИК и IgG по сравнению со здоровыми. В специфических иммунных показателях выявлено повышение содержания АСЛ, реагирующих с печеночным и тромбоцитарным антигенами, ТАП и СТП на мембране эритроцитов.

Показатели АЭФ и СГЭ были повышены только у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести АГОХПП вирусами гепатита «В», «С».

5. Дополнительное применение кобавита больным АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» достоверно улучшило клинические, гематологические и частично иммунологические показатели. Одновременное применение кобавита и лакто-флора достоверно улучшило по сравнению с исходными не только клинико-гематологические, но и иммунологические показатели больных и ещё оказывало мембранорепарирующий эффект.

6. У больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами с аутоиммунным компонентом применение преднизолона в качестве иммуносупрессора достоверно снизило активность маркеров аутоиммунного компонента. При малоэффективности консервативного лечения таким больным с цитопенией и гемолитическим синдромом в периферической крови при компенсированности функции печени показана спленэктомия.

7. При проведении мониторинга гематологических показателей больных АГОХПП вирусами гепатита «В» и «С» в отдаленном периоде после комплексного лечения до 12 месяцев выявлено достоверное понижение уровня гемоглобина и числа тромбоцитов, до 18 месяцев – показателей гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов и до 36 месяцев – всех основных гематологических показателей (не получавших периодическое поддерживающее лечение) по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$).

8. В отдаленном периоде (через 6 месяцев и более) после комплексного лечения больных АГОХПП гепатотропными «В» и «С» вирусами с пониженными гематологическими показателями, дисбалансом биохимических и иммунологических показателей необходимо проводить длительное периодическое поддерживающее лечение не менее двух раз в год в течение не менее 3 лет с применением специфических гемостимуляторов, рекомбинантной технологии, гепатопротекторов, индукторов интерферогенеза и иммуномодуляторов по подбору *in vitro*.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND TRANSFUSIOLOGY**

MALIKOV OLIM

**CLINIC, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND PRINCIPLES OF
CORRECTION OF ANEMIA-HEMODEPRESSIONS CAUSED BY
CHRONIC VIRAL HEPATITIS «B», «C» AND LIVER CIRRHOSIS**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

**ABSTRACT
of doctoral dissertation (DSc) on medical sciences**

Tashkent – 2018

The theme of the doctoral (DSc) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2018.1.DSc/Tib265.

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology.

The abstract of the doctoral (DSc) dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tma.uz and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Bakhramov Saidjalol Makhmudovich**
Doctor of Medicine, Professor, Academician

Official opponents: **Saliev Kodirjon Karimovich**
Doctor of Medicine, Professor

Suleymanova Diloru Nagalovna
Doctor of Medicine

Akhmedova Kholida Yuldashevna
Doctor of Medicine

Leading organization: **Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology (St. Petersburg)**

The defence of the dissertation will be held on «___» _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25.

The abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2018.
(Registry record No. ____ dated «_____» _____ 2018.)

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

B.Kh. Shagzatova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

Topicality and relevance of the theme of the dissertation. Viral safety is a key aspect in blood transfusion therapy. The incidence of post-transfusion hepatitis (PTH) in different countries of the world ranges from 5% to 17%.

At present, large-scale measures are being carried out in our republic for the early diagnosis and reduction of their complications among the population. Based on the Strategy of Actions in Five Priority Directions of Development of the Republic of Uzbekistan for 2017–2021, it is necessary to develop modern complex approaches in healthcare sector to the full treatment of patients with hepatitis «B» and «C» viruses.

The aim of the research is diagnostics, pathogenesis and optimization of treatment of anemia-hemodepression caused by chronic liver damage (AHCCLD) with hepatitis «B» and «C» viruses.

The tasks of the research are:

evaluating the effectiveness of traditional therapy in patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses and anemia of mixed genesis without liver damage;

studying in patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses the hemopoiesis base with radioactive technetium (Tc-99) prior to traditional therapy and in the late period after it;

studying the biochemical parameters and ferrostatus in patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses prior to the start of complex treatment;

investigating the main parameters of the immune status and some specific immune parameters in patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses prior to complex treatment;

evaluating the effectiveness of new domestic drugs Kobavit and Lacto-flora in the treatment of patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses in terms of their hemostimulating, membrane-repairing and immunomodulating actions;

pathogenetically substantiating the indications for the use of glucocorticosteroid hormones as an immunosuppressive agent in patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses with autoimmune components; determining the indications for splenectomy in the above categories of patients when there is less effectiveness of conservative treatment;

substantiating complex pathogenetic treatment of patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses using specific hemostimulants of recombinant technology, hepatoprotectors, interferon inducers and immunomodulators, and assessing their effectiveness; monitoring hemotological parameters after treatment (6 months or more);

pathogenetically substantiating the concept of the need for periodically supporting pathogenetic treatment of patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses in the long-term (6 months or more) period at least 2 times a year for 3 years or more in outpatient clinic conditions using modern medical

technologies for restoring the ability to work of a certain part of patients and improving the quality of life of all patients.

The object of the research were 299 patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses and 40 patients with mixed anemia genesis without liver damage in the clinic of the Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The age of patients varied between 15 to 59 years.

Scientific novelty of the research consists of the following:

For the first time, the genesis of anemia-hemodepression has been studied in patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses through a comprehensive study of their clinical, hematological, biochemical parameters, main parameters of the immune status, some specific immune parameters and state of ferrostatus;

For the first time, we have shown the pathogenetic significance of immunological imbalances and ferrostatus disorders in the development of anemia-hemodepression in patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses;

For the first time, the study of ferrostatus in patients has made it possible to show the inexpediency of the use of iron preparations in the treatment of patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses;

In patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses, splenectomy has been pathogenetically substantiated on the basis of the achieved results with the use of glucocorticosteroids as immunosuppressants in this condition with low effectiveness of conservative treatment and compensation of liver function;

A program has been developed for complex pathogenetic treatment of patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses using specific hemostimulants, hepatoprotectors, immunomodulatory, interferon inducing and antifibrotic agents;

For the first time, effective therapeutic technologies have been developed for the rehabilitation and restoration of the ability to work of a certain part of patients with AHCCLD with hepatitis «B» and «C» viruses in the long-term period in the outpatient clinic conditions 2 times a year for at least 3 years.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on anemia-hemodepression caused by chronic liver damage with hepatitis «B» and «C» viruses, their pathogenesis, diagnostics and optimization of treatment:

the methodological recommendations «Evaluation of erythrocyte aggregation in chronic viral hepatitis «B»» was approved (Certificate No.8 n-d/115 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 18 May 2018). These methodological recommendations improve the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia in chronic viral hepatitis «B» and liver threats;

the methodical recommendations «Anemia-hemodepression associated with chronic viral liver damage» was approved (Certificate No.8 n-d/115 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 18 May 2018). These methodological recommendations improve the effectiveness of treatment in anemia-hemodepression associated with chronic liver damage by hepatitis «B» and «C» viruses;

The obtained scientific results on the study of pathogenesis, diagnostics and optimization of treatment of patients with anemia-hemodepression caused by chronic liver damage with hepatitis «B» and «C» viruses have been implemented in practical health care, in particular in the clinic of the Research Institute of Hematology and Transfusiology, Samarkand Regional Hospital, Fergana Clinical City Hospital and Syrdarya Regional Branch of Emergency Medical Care (Certificate No.8n-d/154 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 4 July 2018).

The implementation of the obtained results in clinical practice in patients with chronic liver damage by hepatitis «B» and «C» viruses has allowed assessing the state of hematopoiesis, erythrocyte tendency for aggregation in peripheral blood and hemolysis, and showed the causes of the above consequences to avoid the disease. The role of the autoimmune component in the development of anemia and cytopenia in peripheral blood, a decrease in their activity, elimination of abscess in patients and economical use of blood components and preparations have been shown. Thanks to cost reduction for the treatment of patients, restoration of the ability to work of patients and reduction of disability, the use of blood preparations was reduced by 20%.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 47 scientific works, including 1 monograph and 13 articles were published. Of these 7 articles were published in republican and 6 in foreign scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertations.

In addition, 32 scientific articles and abstracts were published, of them 2 in foreign countries, as well as 4 methodological recommendations, 2 information letters, 1 rationalization proposal were published.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 200 pages consisting of an introduction, literature review, research materials and methods, five chapters reflecting the results of own research, conclusions, practical recommendations and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Эшов Н. Р., Бахрамов С. М., Маликов О. М., Юнусова З. и др. Значение иммунокорректирующей терапии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с анемией // Мед. журн. Узбекистана. – Ташкент, 2000. – № 5-6. – С.28-31.(14.00.00. №8)

2. Бахрамов С. М., Калменов Г. Т., Ахмаджанов Х. А., Маликов О. М. и др. Конни тиббиёт амалиётида қўллашнинг замонавий мезонлари // Мед. журн. Узбекистана. – Ташкент, 2001. – № 4. – С.13-16. (14.00.00. №8)

3. Маликов О. М. Динамика клинико-гематологических и иммунологических показателей у женщин фертильного возраста с анемией смешанного генеза и хроническим гепатитом // Патология. – Ташкент, 2003. – № 1. – С. 52-55. (14.00.00. №)

4. Маликов О. М. Динамика клинико-гематологических и некоторых серологических параметров больных с гемодепрессией, ассоциированной с хроническим поражением печени вирусами гепатита «В» // Инфекция, иммунитет и фармакология. Узбекистан. – Ташкент, 2004. – № 2. – С.54-57. (14.00.00. №15)

5. Маликов О. М. Особенности лечения больных с анемиями-гемодепрессиями ассоциированными с хроническим поражением печени вирусами гепатита «В» и «С». // Мед. журн. Узбекистана. – Ташкент, 2006. – № 3. – С. 56-59. (14.00.00. №8)

6. Маликов О. М. Терапевтические аспекты больных анемией-гемодепрессией, ассоциированных хроническим поражением печени (АГАХПП) вирусами гепатита «В» // Инфекция, иммунитет и фармакология. Узбекистан. – Ташкент, 2006. – № 2. – С. 135-138. (14.00.00. №15)

7. Маликов О. М. Динамика гематологических, специфических иммунных показателей больных анемией с хроническим гепатитом «С», в лечении которых применялись Эритропоедин и Виусид // Вестник гематологии. Россия. – Санкт-Петербург, 2008. Т. IV. – № 1. – С. 29-32. (14.00.00. №12)

8. Маликов О.М., Валиев А.Г. Диагностические и лечебные аспекты поражений гемопоэза, обусловленного хроническим поражением печени вирусами гепатита «В» и «С» //Вестник гематологии. Россия. – Санкт-Петербург, 2010. Т. VI. – № 2.– С. 112-115. (14.00.00. №12)

9. Маликов О. М., Валиев А. Г. Клинико-гематологические и биохимические показатели у больных с анемией и цитопенией, обусловленных хроническим поражением печени вирусами гепатита «В» и «С» в отдаленном периоде // Вестник гематологии. Россия. – Санкт-Петербург, 2010. Т. VI. – № 4. – С.14-17. (14.00.00. №12)

10. Маликов О. М., Валиев А. Г. Некоторые аспекты поражения гемопоэза, обусловленного хроническим поражением печени вирусами гепатита «В» и «С», и возможности их коррекции // Вестник гематологии. Россия. – Санкт-Петербург, 2011. Т. VII. – №1. – С. 133-136. (14.00.00. №12)

II бўлим (II часть; part II)

11. Маликов. О. М. Оценка эффективности Кобавита и Лакто-Флора при анемии-гемодепрессии, ассоциированной хроническими вирусными гепатитами «ВС» // Вестник врача. – Самарканд, 2007. – № 3. – С. 26-29.

12. Malikov O. M. Efficiency of various methods in treatment of the patients with anemie-cytopenia due to chronic liver lesion by viruses of hepatitis // J. Avicenna. Germany. - Jahrgang, 2010. Volume 1. – p. 27-32.

13. Malikov O. M. Valiev A. G. Treatment of patients with anemia containing autoimmune component caused by the chronic affection of the liver by virus hepatitis «C» // J. Pharmaceutical care and research. China. – Shanghai, 2011. Volume. Number 2. – II. p. 134-137.

14. Эшов Н.Р., Бахромов С.М., Фармонкулов Х.К., Маликов О. Об иммунном механизме анемии при хронических диффузных заболеваниях печени и некоторые терапевтические аспекты // Материаллы VII Международного конгресса по иммунореабилитации. – США. 2001г. №259.

15. Эшов Н. Р., Бахрамов С. М., Маликов О. М. Анемии при хронических вирусных гепатитах и циррозе печени. – Ташкент, 2007. – 160 с. (монография).

16. Маликов О. М., Эргашева Э. В. Гемопоэз при анемиях на фоне поражения печени, обусловленное вирусами гепатита «В» / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2000. – С. 91-93.

17. Маликов О. М., Мустафакулов Г. Ф., Шоабдукаримов Э. Ш., Нормурадов В. У. Динамика гематологических и биохимических показателей больных циррозом печени, с гиперспленизмом до и в ближайшем периоде после спленэктомии / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2000. – С. 101-103.

18. Эшов Н. Р., Бахрамов С. М., Маликов О. М., Мардонов А. К., Мустафакулов Г. И. Основные принципы патогенетической терапии больных хроническим гепатитом «В» и циррозом печени с симптоматической аутоиммунной гемолитической анемией / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2004. – С. 81–85.

19. Маликов О. М. Патогенетические и лечебные аспекты гемоцитопении ассоциированной хроническими гепатитами и циррозами печени вирусного генеза «В, С» / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2004. – С. 143-148.

20. Маликов О. М. Анемия на фоне поражения печени вирусами гепатита «В» / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2004. – С.150-154.

21. Маликов О.М. Динамика клинико-гематологических и иммунологических показателей у больных гемодепрессиями, ассоциированными с

хроническим гепатитом «В» с применением препарата «Виусид» / Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Педиатрия ИТИ УРССВ. – Тошкент, 2004.– С. 90-94.

22. Маликов О.М. Оценка эффективности традиционной терапии больных гипоапластической анемией, ассоциированной хроническим гепатитом «В»// Республика илмий-амалий анжумани материаллари Педиатрия ИТИ УРССВ. – Тошкент. 2004.– С. 94-98.

23. Маликов О. М. Оценка эффективности традиционных и новых методов лечения больных анемией-гемодепрессией, ассоциированной хроническим поражением печени (АГАХПП) вирусом гепатита «В» и без поражения печени / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2005. – С. 66-71.

24. Маликов О. М., Неделькина О. А., Хорват Г. Н. Иммуный статус у больных циррозами печени / 5-й съезд терапевтов Казахстана Сбор. науч. труд. – Алма-Ата. – 1994. – С. 26-27.

25. Каримов Ш.Н., Маликов О.М. Выбор лечебной тактики при беременности у больных циррозами печени / 6-й съезд акушеров-гинекологов Узбекистана / Сбор. науч. труд. – Ташкент. – 1995. – С. 14-15.

26. Хорват Г. Н., Маликов О. М. Частота распространения антител к дельта-антигену у больных циррозами печени / Сбор. науч. труд. Центр. хирург. Узбекистан, Ташкент. – 1996. – С. 41.

27. Хорват Г. Н., Алтыбаев У. А., Маликов О. М. Исследования серологических маркеров вируса гепатита «В» и «С» у больных хроническими заболеваниями печени / Сбор. науч. труд. Центр. хирург. Узбекистан, Ташкент. – 1996. – С. 43.

28. Маликов О. М. Клинико-гематологические и некоторые лечебные аспекты аутоиммунной гемолитической анемии, ассоциированной хроническим гепатитом «В» / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2004. – С. 148-149.

29. Маликов О. М. Патогенетические и терапевтические аспекты тромбоцитопенической пурпуры (ТП), ассоциированной с хроническим заболеванием печени (ХЗП) вирусного «В, С» генеза / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2004. – С. 149-150.

30. Маликов О. М. Эффективности лечений больных с анемиями, ассоциированными хроническими гепатитами «В» препаратом Лакто-Флора в зависимости от показателей сывороточного железа / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2005. – С. 148-149.

31. Маликов О. М. Влияние препарата Лакто-Флора на некоторые гематологические показатели больных с анемией, ассоциированной хроническим гепатитом-В (ХГВ) / Материалы 1-го Конгресса онкологов Республики Узбекистан.– Ташкент, 2005.– С. 20-22.

32. Маликов О. М. Динамика клинико-гематологических и биохимических показателей больных анемиями-гемодепрессиями, ассоциированными с циррозом печени (АГАЦП) вирусного «В, С» генеза / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2006. – С. 25-27.

33. Маликов О. М. Сравнительная оценка некоторых специфических иммунных и гемолитических реакций при анемии-гемодепрессии, ассоциированной с хроническим гепатитом (АГАХГ) вирусного «В», «С» генеза / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент, 2006. – С. 102-103.

34. Маликов О. М. Оценка эффективности лечения больных анемий-гемодепрессий, ассоциированных хроническим гепатитом «В», и их реабилитации традиционными и современными способами // «Тикланиш тиббиёти ва физиотерапиянинг замонавий йўналишлари» тесиси НИИ медицинской реабилитации и физиотерапии МЗ РУз. – Ташкент, 2006.–С. 217-218.

35. Маликов О. М., Курязов А.М., Нурмурадов Б.У. Влияние спленэктомии на гематологические показатели больных анемией и цитопенией с хроническим поражением печени вирусами гепатита «В», «С»/ Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент, 2007. – С. 8-9.

36. Маликов О. Анемия-гемодепрессия ва сурункали вирусли гепатит «В»нинг биргаликда кечишида Эссел-фортенинг самарадорлиги / Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент, 2007. – С. 6-7.

37. Маликов О. М., Авлиякулова К. Д., Хасанов И. Г. Анемия-гемодепрессия ва жигарнинг сурункали «В» ва «С» вирусли шикастланишида Гепасол – «А» ва Бензонал препаратларининг самарадорлиги //Илмий ишлар тўплами, ЎзРес Г ва ККИТИ. – Тошкент. – 2008. – 7-8-бет.

38. Маликов О. М., Авлиякулова К. Д., Бахрамова Х. Х. Мониторинг клинико-гематологических и биохимических показателей у больных анемией-цитопенией, обусловленной гепатотропными «В, С» вирусами /Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент, 2009. – С. 44.

39. Маликов О. М., Валиев А. Г. Эффективность Аммония-Глицерата в комплексном лечении больных анемией, ассоциированной хроническим вирусным гепатитом «В» / IX республиканский съезд эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов / Сбор. науч. труд. НИИЭМИЗ МЗ РУз. – Ташкент. – 2010. – С. 87-88.

40. Маликов О. М., Валиев А. Г., Назаров У. З. Лечение анемий-цитопений, обусловленных аутоиммунным гепатитом / Сбор. науч. труд. НИИЭМ ИЗ МЗ РУз. – Ташкент. 2010. – С. 54-55.

41. Маликов О. М., Валиев А. Г. Лечение больных с гемолитической анемией, обусловленной хроническим поражением печени вирусами гепатита «В, С» //Сбор. науч. труд. НИИГ и ПК МЗ РУз. – Ташкент. 2011. – С. 38-39.

Методические рекомендации

42. Маликов О. М., Валиев А. Г., Раззаков Н. Б., Эшов Н. Р. Оценка агрегации эритроцитов при хроническом вирусном гепатите «В». Метод. рекомендации. – Ташкент, 2002. – 11 с.

43. Маликов О. М., Арипходжаева Ф. А. Комплексная терапия анемий-гемодепрессий, ассоциированных с хроническими заболеваниями печени. Метод. рекомендации. – Ташкент, 2004. – 11 с.

44. Эшов Н. Р., Маликов О. М., Бахрамов С. М. Диагностика аутоиммунных анемий при хроническом гепатите в циррозе печени. Метод. рекомендации. – Ташкент, 2005. – 12 с.

45. Махмудова А.Д., Валиев А.Г., Рустамова Х.М., Хожиметов А.А., Абдуллабаева Н.Т., Шевченко Л.Е., Тошмухамедова Д.Г, Курязов А.М., Маликов О.М. Клиническая эффективность отечественного препарата ЭССЕЛФОРТЕ при гепатитах». Метод. рекомендации. – Ташкент, 2007. – 32 с.

Автореферат ««Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (24.11.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 27.11.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № 351.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.