

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КАДИРХОДЖАЕВА ХИЛОЛА МАРУФОВНА

**СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ В БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА ТЕМИР
БИЛАН ТЎЙИНИШ СИНДРОМИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ БАЪЗИ
ПАТОГЕНЕТИК ҚИРРАЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Кадирходжаева Хилола Маруфовна

Сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми ривожланишининг баъзи патогенетик қирралари..... 3

Кадырходжаева Хилола Маруфовна

Некоторые патогенетические аспекты развития синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В..... 23

Kadyrkhodzhaeva Hilola Marufovna

Some pathogenetic aspects of the development of overload syndrome in children with chronic hepatitis B 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib474 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZioNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Иноятова Флора Ильясовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Расмий оппонентлар:

Агзамова Шоира Абдусаламовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хайбуллина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№__ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси.)

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Болаларда гепатит В вакцинопрофилактикаси ўтказилишига ва касалликни ташхислаш ва даволашдаги ютуқларга қарамай сурункали гепатит В (СГВ) муаммоси Ўзбекистон ва бутун дунёда долзарблигича қолмоқда¹. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра 2017 йилда бутун дунёда СГВ билан 257 миллион бемор бўлиб, уларнинг тахминан 70% Осиёда яшайди. ЖССТ маълумотларига кўра, ҳар йили гепатит В дан 1 миллион киши нобуд бўлади, бу кўрсаткич жигар касаллиги билан оғриган беморларнинг ўлим сабаблари орасида биринчи ўринда туради. Аҳоли саломатлиги учун таҳдид, айниқса, болалар орасида, жигар циррози (30-70%) ва жигар саратони (5-30%) га қадар олиб келувчи СГВ нинг жадал шакллари ривожланиш эҳтимолининг юқорилиги, уларнинг беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши, эрта ногиронлик ва ўлимга (болалар ўлими сабабларининг 2,7-5,4%) олиб келиши билан боғлиқ.

Бу патологиянинг кўпайиши билан бирга (соматик патология таркибида 45% гача) сурункали касалликлар анемияси - яллиғланиш олди цитокинлари чақирувчи яллиғланиш анемиясининг (бошқа анемиялар орасида 78% гача) тарқалиши ҳам сезиларли даражада ошади. Ахборот манбаъларига кўра, сурункали жигар касаллигида яллиғланиш анемияси частотаси 50-94%, ферротерапияга рефрактер шакллари - 25-50% ҳолларда бўлиб, темир юкламаси оқибатида юзага келади. Бунинг тиббий ва ижтимоий муаммолар билан сабабий муносабатда қўйиш мумкинлиги, улар камқонликни даволашга безътиборлик (80%) ёки тўлиқ менсимаслик (30%), ўз вақтида ташхисламаслик (82,1%), тез-тез рецидивлар (100%), инаппарат шакллари эҳтимоли (36-50%) каби сабаблар бўлиб, мутахассислар назаридан четда қолиши мумкин. Шу билан бирга, темир билан тўйиниш синдроми (ТТС), айниқса, унинг латент ва бошланғич босқичларида, мавжуд зардоб синамаларининг етарли даражада диагностик ишончлиликлари эга эмаслиги, гепатоцитларнинг профибриноген фаоллиги ва ҳужайраички ва ҳужайрадан ташқи бошқарув молекуляр механизмларнинг кўп қиррали табиати ушбу муаммони янада кучайтиради. Шу муносабат билан сурункали HBV-вирусли жигар касаллиги билан оғриган беморларда трансферрин темир билан <45% тўйинганда ҳам организмда ортиқча темир тўпланмаслигига мутлақо ишонч ҳосил қилиш мумкин эмас. СГВ нинг бундай шакллари билан оғриган бемор болаларда ташхисдаги қийинчиликлар билан бир қаторда, бошқа масалалар, бир томондан, беморларнинг ҳаёт сифати ва омон қолиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи касаллик жадаллашувининг юқори частотаси алоҳида таъкидланади. Бошқа томондан, ТТС ни даволаш масаласи мунозарали бўлиб қолмоқда.

¹ WHO/Global hepatitis report; 2017.

Ҳозирги босқичда, метаболик жараёнларни тартибга солиш нуқтаи назаридан, олимлар Ферропортин (FPN) - Fe^{2+} нинг трансмембран экспортери, трансферрин рецептори - 2 (TfR2) - Fe^{2+} нинг хужайрага трансмембран импортери ва ўзининг физиологик функцияларини унинг интернализацияси ва ферропортиннинг энтероцитларда деградацияси орқали амалга оширувчи гепсидин-25 пептидига алоҳида эътибор беришмоқда. Темир ташиш тизимларининг таъсир механизмларини таҳлил қилиш ушбу муаммонинг патофизиологик ва токсикологик қисмларига оид бир қатор етарлича ўрганилмаган жиҳатлари мавжудлигини кўрсатди. Шу билан бирга, мавжуд адабиётларга кўра, болаларда СГВ ва ТТСнинг биргаликда кечган муаммолари илгари ўрганилмаган. Ушбу фактлар СГВ билан касалланган болаларда гемосидерик ҳолатни ривожланиши ва ушлаб туришнинг янги патогенетик механизмларини очиб бериш нуқтаи назаридан муаммонинг долзарблигини таъкидлайди.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолининг турли қатламлари, айниқса, болалар, жумладан, сурункали вирусли гепатит билан оғриган болалар ўртасида соматик касалликларнинг эрта диагностикаси ва асоратларини олдини олиш бўйича кенг кўламли дастур тадбирлари амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини 2017-2021-йилларда янада ривожлантириш бўйича ҳаракат стратегиясига асосан қуйидаги вазифалар белгилаб олинди: "оила саломатлигини, она ва бола саломатлигини мустаҳкамлаш, болалар ва оналарга тиббий ёрдамни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича кенг кўламли чора-тадбирларни амалга ошириш"².

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7-декабрдаги ПФ-5590-сон "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар туғрисида" ги Фармони, 2017 йил 30 октябрдаги ПФ-5216-сон "Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари туғрисида" ги Фармони ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Болаларда сурункали вирусли гепатитга бағишланган илмий ишлар ўрганилган муаммоларга тизимли ёндашиш билан ажралиб туради.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги №ПП-5590 сонли "Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар туғрисида" ги Фармони

Яқин (Учайкин В.Ф., 2012; Абдурахманов Д.Т., 2012; Буеверов О.А.,2013; Ивашкин В.Т., 2014) ва узок (Shuping Tong.,2016; Трепо С.,2014; Seeger С.,2015; Durantel D., 2016; Chan S.L., 2016; Defresne F.,2017) хориж олимларининг илмий ишлари алоҳида эътиборга лойиқ.

Ўзбекистон олимлари ва тадқиқотчилари болаларда сурункали вирусли жигар касаллигини ўрганишга салмоқли ҳисса қўшганлар. Профессор О.С. Махмудов, Ўзбекистон Фанлар Академияси академиги Т.А.Даминов ушбу муаммони ўрганишни бошлаб берган бўлсалар, тадқиқотларни Ўзбекистон Фанлар Академияси академиги Ф.И.Иноятова ва профессор Л. Н. Тўйчиев илмий мактаби давом эттирди.

Сўнги йилларда сурункали гепатит С билан оғриган беморларда вирусга қарши даволаш фонида ТТС ни ўрганишга бағишланган ишлар адабиётларда пайдо бўлди. Ушбу тадқиқотлар қарама-қарши натижалар кўрсатди ва фақат катта ёшдаги беморларда ўтказилган. Кўришиб турибдики, темир билан юкланишни ташҳислаш жиҳатлари тўғрисида етарли даражада билимга эга эмаслик ва уни даволашга бепарволик билан ёндашиш нафақат сурункали гепатит В ни даволаш самарадорлигига тўсқинлик қилади, балки болаларда асосий касаллик кечишини сезиларли даражада ёмонлаштиради.

Бундан келиб чиқадики, вирусли персистенция шароитида сурункали яллиғланиш темир гомеостази дизрегуляциясининг ноўя доирасини шаклланишига ва организмнинг темир билан юкланиш шаклида патологик жараённинг оғирлашувига олиб келади. Ҳозирги кунда мавжуд адабиётларда сурункали гепатит В билан оғриган болаларда ТТС ривожланишининг ўзига хос патогенетик механизмлари, унинг клиник кўринишлари спектри, темир алмашинуви кўрсаткичларидан клиник фойдаланиш бўйича замонавий илмий тиббиёт, амалий соғлиқни сақлаш талабларига жавоб берадиган услубий ёндашувлар ҳақида маълумотлар йўқ.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режаси ҳамда АДСС 15.1.1 «Болаларда сурункали жигар патологияси кечишида рефрактер анемиялар. Патогенезининг молекуляр механизмлари ва ташҳислашни такомиллаштириш» амалий гранти лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдромининг патогенетик ва ташҳисий мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми кечишида қондаги ферритин (FR), трансферриннинг эрувчан шаклининг (sTfR), трансферриннинг тўйиниш коэффицентини (ТТК), пешобда гемосидерин, ва гемограмманинг диагностик аҳамиятини ўрганиш;

СГВ ли болаларда темир метаболизми транспорт тизими ҳолатини ферропортин (FPN), гепестин (HEPH) ва трансферрин-2 рецептори (TfR-2) динамикаси бўйича ўзаро таъсирлари ва муносабатларини ҳисобга олиб ТТС даражасига боғлиқ ҳолда ўрганиш;

СГВ ли болаларда гепсидин-25 фаол шакли (HPS-25) динамикасини ва интерлейкин-6 эрувчан рецепторларини (sIL-6R) ТТС даражасига боғлиқ ҳолда ўрганиш;

болаларда СГВнинг клиник-биокимёвий кечиш хусусиятлари ва HBV маркер ҳолатини ТТС даражасига боғлиқ ҳолда баҳолаш;

СГВ билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдромини ташҳислаш дастурини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида сурункали гепатит В билан оғриган, ЎзР ССВга қаршли РИПИАТМ гепатология бўлимига госпитализация қилинган 4 ёшдан 18 ёшгача бўлган 185 нафар болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети. Текширувларни амалга оширишда сурункали HBV-инфекцияли болаларнинг тўлиқ қон, қон зардоби ва пешобидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, биокимёвий, серологик, иммунологик, молекуляр-биологик, функционал ва статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

биринчи мартта СГВ билан оғриган бемор болаларда организмнинг темир билан тўйиниш синдромининг енгил, ўрта ва оғир даражада кечиш хусусиятлари аниқланган;

сурункали гепатит В ли болаларда ферропортин (FPN) фаоллиги ва гепестиннинг (HEPH) темир билан тўйиниш синдромининг яққоллик даражасига боғлиқлиги аниқланган;

сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдромининг оғир ва ўрта даражаларида сийдикда гемосидерин ва интерлейкин-6 нинг эрувчан рецепторлари (sIL-6R) ни аниқлашнинг диагностик аҳамияти аниқланган;

гепсидин-25 фаол шаклининг темир билан тўйиниш синдромининг яққоллик даражасига ишончли равишда боғлиқ бўлгани исботланган;

темир билан тўйиниш синдроми ривожланишининг касалликнинг клиник ва биокимёвий синдромларини чўзилувчанлиги ва HBV фаоллиги орасида ўзаро боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми генезининг патогенетик схемаси ишлаб чиқилди;

темир билан тўйиниш синдромини ташҳислаш ва сурункали гепатит В кечишини башорат қилиш дастури ишлаб чиқилди;

сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир танқислиги аккумулятив генезини индекслар: $ТТК = sTfR / \log.ферритин$ ва MCV/RDW ёрдамида аниқлаш зарурлиги асосланди, ферритин, ферропортин, гепсидин-

25 фаол шакли параметрлари ва асосий гемограмма кўрсаткичларига кўра темир билан тўйиниш синдроми даражасини фарқлаш учун диагностик мезонлар таклиф этилди;

болаларда темир билан тўйиниш синдроми, сурункали гепатит В нинг доминант клиник ва биокимёвий синдромлари учун информатсион шартли-махсус симптомлар спектрлари аниқланди, бу диагностик хусусиятларнинг кўламини кенгайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тадқиқот мақсад ва вазифаларига мослиги, клиник материал сонининг етарлилиги, рақамли маълумотларга фарқларнинг статистик аҳамияти кўрсатилиб тўғри статистик ишлов берилганлиги, хорижий тадқиқотчилар натижалари билан таққослаш; ваколатли органлар томонидан олинган натижаларни тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Натижаларнинг илмий аҳамияти сурункали гепатит В билан касалланган болаларда темир билан тўйиниш синдромини шаклланиш механизмларини аниқлашдан иборат. Темир алмашинуви транспорт тизимининг маркерларини ўрганиш нуқтаи назаридан темир билан тўйиниш синдроми ривожланишининг генезидаги аниқланган устуворликлар сурункали гепатитли болаларда темир билан тўйинишни ташхислашда лаборатория асосини яратиш учун илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Ушбу тадқиқотнинг амалий аҳамияти сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдромини ташхислаш ва башорат қилиш учун муайян патогенетик схема ва дастурни ишлаб чиқишдан иборатки, уни жорий этиш ТТСнинг ривожланиш механизмларини тушунишни осонлаштиради, ўз вақтида ташхислаш ва башорат қилиш имконини беради, бу эса сурункали вирусли гепатитнинг прогрессив шакллари ривожлантириш, цирроз ва жигар саратони каби салбий оқибатлар хавфини камайтиришнинг ҳақиқий имкониятини осонлаштиради, ва бу билан бемор болалар ҳаёт сифатини яхшилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Олинган илмий натижалар асосида сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми ташхиси яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

"Сурункали вирусли гепатит билан оғриган болаларда яллиғланиш анемиясининг рефрактер шаклида темир билан тўйиниш синдромини қиёсий ташхислаш усули" мавзусида № IAP 20180572 рўйхатга олиш рақами бўйича патент аризаси топширилган. Ҳужжатлар қабул қилинган сана 29.11.2018 йил;

“Сурункали вирусли жигар патологияси билан оғриган болаларда рефрактер анемиялар: диагностик ва прогностик имкониятлар” номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 12 октябрдаги 8н-р/150-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан

тўйиниш синдроми ташхисотининг аниқлигини ошириш ва тезлаштириш, стационар даволаниш сонини ва овқатланишни оптималлаштириш орқали асоратларни камайтириш имконини берган;

Болаларда темир билан тўйиниш синдромини ташхислаш ва сурункали гепатит В кечишини прогнози бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказига, Қибрай туман тиббиёт бирлашмасига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 декабрдаги 8н-д/323-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқотларнинг амалиётга жорий қилиниши иқтисодий самарадорликка олиб келган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда (Россия) нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон республикаси 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 натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг "Болаларда сурункали гепатит В ва темир билан тўйиниш синдромига замонавий қарашлар" деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиёт манбалари, болаларда сурункали гепатит В эпидемиологияси, этиологияси, патогенези, диагностикаси бўйича замонавий қарашлар, шунингдек, темир билан тўйиниш синдроми масалалари кўриб чиқилган адабиётлар таҳлили тақдим этилган. Аналоглар таъкидланади, уларнинг афзалликлари ва камчиликлари холисона баҳоланади. Таҳлил натижалари тадқиқотнинг долзарблиги, мақсади ва вазифаларини асослади.

Диссертациянинг "**Сурункали гепатит В билан оғриган болаларда клиник материал ва тадқиқот усуллари**нинг хусусиятлари" номли иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган. Ушбу иш ЎЗРССВ РИПИАТМ гепатология бўлимида 2015-2019 йиллар давомида

амалга оширилди. 4 ёшдан 18 ёшгача бўлган СГВ билан оғриган, ТТС бўлган 185 нафар бола тиббий кўрикдан ўтказилди. ТТС ни ташхислашда СГВ бўлган болаларда яллиғланиш анемиясини дифференциал ташхислаш алгоритми қўлланилди. Трансферриннинг тўйиниш коэффиценти (ТТК) sTfR даражасини ферритиннинг ўнли логарифмига нисбатан ҳисобланган бўлиб, унга кўра 84 (45,4%) беморда $ТТК > 0,5$ -енгил даражадаги ТТС, 67 (36,2%) болаларда $ТТК < 0,5$ -ТТС нинг ўртача ва энг паст ТТК қийматлари $< 0,2$ бўлган 34 (18,4%) беморда ТТС нинг оғир даражаси аниқланди.

Жигардаги патологик жараённинг фаоллиги клиник симптомларнинг яққоллиги, қон зардобида биокимёвий кўрсаткичларнинг фаоллиги, шунингдек, жигар ва талоқ инструментал текширилганда олинган натижалар акс этган маълумотларга кўра аниқланди. Патологик жараён фаоллигининг клиник ва лаборатор кўринишларини баҳолашда Ф.И.Иноятова ва ҳаммуаллифларнинг клиник тавсияларига асосланилди (2002).

Қоннинг умумий таҳлиллари ВС-5800 модели «Mindray» (Хитой) гематологик автоматик анализаторда олиб борилди. Вирусологик верификация ИФА усулида «Human» (Германия) тўпламидан фойдаланган ҳолда «MULTISKAN FC» аппаратида HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb ни аниқлашга асосланиб амалга оширилди. “АмплиСенс[®] HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL” (Россия) тўпламидан фойдаланиб HBV-ДНА гибридизацион-флуоресцент детекцияларни “реал вақт” полимераз занжирли реакция (ПЗР) усули қўлланилди.

Тадқиқотнинг махсус усуллари иммунофермент таҳлил усули ёрдамида «Accu Bing» (АҚШ) тўпламидан фойдаланиб қон зардобида sTfR (трансферриннинг эрувчан рецепторлари), ФР (ферритин)ни, «Bachem» (АҚШ) ва «Bioscience» (Austria) тўпламларидан фойдаланиб қон зардобида гепсидин-25 (HPS-25) нинг фаол шакли ва интерлейкин-6 нинг эрувчан рецепторлари (sIL-6R). «Cloud-Clone Corporation» (АҚШ) фирмасининг SEC489Hu, SEC918Hu и SEA262Hu реактивлари ёрдамида қон зардобида ферропортин (FPN), гестин (HEPH), трансферрин-2 рецепторлари (TfR-2) текширилди.

Барча беморларда портал тизим томирлари доплерографияси билан «Philips» «ClearVue 650» (АҚШ) аппаратида жигар, талоқ ва ўт йўллари ультратовуш ёрдамида текширилди. Текширишлар давомида олинган маълумотларга Pentium - IV шахсий компьютерида Microsoft Office Excel – 2007 дастурий пакетидан фойдаланиб статистик ишлов берилди, жумладан, ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан ҳам фойдаланилди.

Диссертациянинг **"Сурункали гепатит билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдромининг ташхисий жиҳатлари"** деб номланган учинчи бобида сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир алмашинуви транспорт тизимининг асосий маркерлари таҳлили организмнинг темир билан тўйиниш синдроми кечишига боғлиқ ҳолда келтирилган.

Тадқиқотнинг дастлабки босқичида, назорат билан сезиларли фарк фониди бемор болаларда ферритин ўсиш динамикаси ТТСнинг оғир, ўрта ва енгил даражаларида мос равишда $164,2 \pm 4,4$ ng/ml, $138,4 \pm 7,3$ ng/ml ва $123,6 \pm 4,3$ ng/ml, назоратда, $62,2 \pm 1,21$ ng/ml ($p < 0,01$) аниқланди. Шу билан бирга sTfR нинг пасайиши кузатилди, мос равишда оғир ТТСда $0,65 \pm 0,03$ mkg/ml гача, ўрта даражадаги ТТС да $0,92 \pm 0,02$ mkg/ml гача ва енгил ТТС да $1,26 \pm 0,04$ mkg/ml гача. Алгоритм бўйича СГВли бемор болаларда ТТК нинг табақаланиши кўрсатдики, индекснинг 0,160дан 0,933гача бўлган ораликдаги умумий тебраниши билан унинг ўртача даражаси $0,490 \pm 0,01$ ни ташкил этди. Олинган натижаларнинг умумий сонидан организмнинг енгил-45,4% (ТТК>0.5), ўрта-36,2% (ТТК<0,5) ва оғир - 18,4% (ТТК<0,2) кўринишидаги темир билан тўйиниш даражаларини аниқладик.

СГВ билан оғриган ТТСли бемор болаларда гемограмма таҳлили ТТС даражаси ошиши фониди ўртача гемоглобин концентрацияси (МСНС) нинг тез камайиши ва анизоцитознинг нормал индекси - эритроцитларнинг ўртача қийматга нисбатан тарқалиши (RDW) ни аниқлаб, бу эритроцитлар популяциясининг гомогенлиги ҳақида гувоҳлик берди. Темир билан тўйиниш даражаси ошган сари нормоцитар анемия (нормал MCV/RDW) темир алмашинуви ўзгаришларга учраб, MCV/RDW кўрсаткичларида диссонанс мавжуд бўлган микроцитар анемия ҳолатигача ўзгаришлар рўй беради. Анемиянинг характерли тури гипохромия бўлиб, афтидан, темир танқислиги хужайра ичидаги метаболик жараёнлар даражасида сўрилишнинг бузилиши оқибатида келиб чиққан. Шу билан бирга, MCV/RDW индексини ҳисоблаш темир билан тўйиниш даражаси ошиб бориши билан унинг пасайишини аниқлади ($6,35 \rightarrow 5,96 \rightarrow 4,88$), МСН ўзгаришлари инверсия билан характерланди: аввалда нормал бўлган кўрсаткичлар кўпайиб бориб, оғир даражадаги темир билан тўйинишда кескин камайди. Олинган маълумотлар СГВ ли болаларда ТТС оғирлигини ташхислашнинг индикатив мезонларини ишлаб чиқиш имконини берди (1-жадвал).

1-жадвал

СГВ билан оғриган болаларда ТТС даражасини ташхислашнинг индикатив мезонлари

Маркер	ТТС даражаси		
	Оғир n=34	Ўрта n=67	Енгил n=84
MCV	Пасайган ($\leq 80,42$ fL)	Меъёрда	Меъёрда
RDW	Ошган ($\geq 16,6\%$)	Меъёрда	Меъёрда
МСНС	Пасайган ($\leq 309,0$ g/L)	Пасайган ($\leq 321,2$ g/L)	Пасайган ($\leq 332,1$ g/L)
МСН	Пасайган	Ошган	

	($\leq 29,7$ pg)	($\geq 34,69$ pg)	Меъёрда
MCV/ RDW	Пасайган ($\leq 4,88$)	Пасайган ($\leq 5,96$)	Пасайган ($\leq 6,35$)

Изоҳ: қавсларда рақамдаги индикатив мезонлари кўрсатилган, бунда назорат қийматлари: MCV - 86,2fL, RDW - 13,0%, MCHC - 340,0g/L, MCH - 32,5pg.

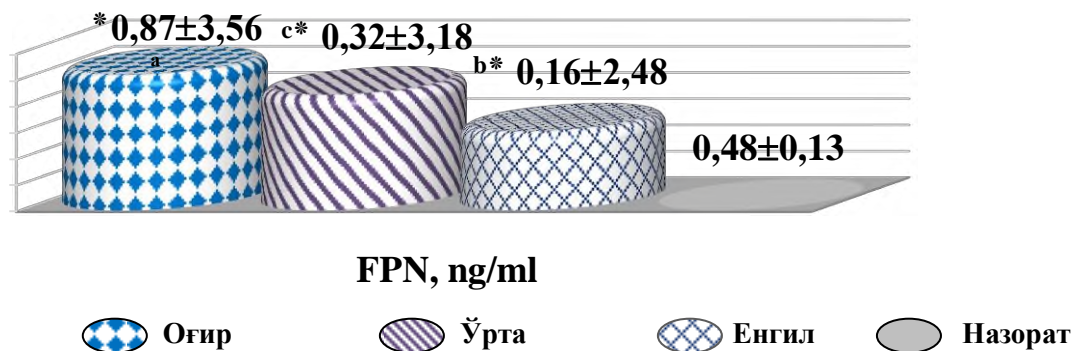
Маълумки, организмдаги ортиқча темир турли аъзо ва тўқималарда гемосидерин шаклида тўпланади ва уларнинг биологик функцияларининг бузилишига олиб келадиган токсик даражаларга етиши мумкин. Тадқиқотимизда сийдикда гемосидерин борлиги 29,3% ҳолларда, жумладан, ТТС нинг ўртача (31%) ва оғир (92,8%) даражасили болаларда аниқланган. Бу сийдикда гемосидеринни аниқлашнинг диагностик аҳамияти фақат организмнинг темир билан тўйинганлик даражаси оғир бўлганда муҳим, деб хулоса қилиш мумкин. Шу муносабат билан, организмнинг темир билан тўйинганлик даражасига боғлиқ ҳолда темир метаболизми транспорт тизимини ўрганиш асосида СГВли болаларда ТТС ривожланишининг баъзи патогенетик механизмларини аниқлаш тадқиқотларимизнинг навбатдаги босқичи бўлди. Бунда TfR-2 даражасини ўрганиш (1-расм), кўрсаткич қийматининг 74,60 ng/ml - 4,80ng/ml оралиғида умумий тебраниши билан ўртача қийматлар $21,08 \pm 1,94$ ng/ml даражасида эканлигини кўрсатди, бу эса назорат қийматларидан ($4,39 \pm 0,83$ ng/ml, $p < 0,001$) 4,8 мартта юқори бўлди. TfR-2 ни гуруҳ ичида таққослашлар ТТС даражаси ошиб бориши билан унинг қиймати пасайишини кўрсатди, ТТСнинг ўрта даражасида биринчи кўрсаткичнинг ўртача қийматлари ишончли равишда 7,1ng/ml га ($18,5 \pm 1,3$ ng/ml), ТТСнинг оғир даражасили беморларда 12,1ng/ml га камайди ($13,5 \pm 1,5$ ng/ml), ТТСнинг енгил даражасили болалар кўрсаткичига нисбатан ($25,6 \pm 3,1$ ng/ml, $p < 0,01-0,001$).



1-расм. СГВ билан оғриган бемор болаларда ТТС даражасига боғлиқ ҳолда TfR-2 динамикаси

Изоҳ: * - назоратга нисбатан фарқлар ишончилиги; ^a - ТТС нинг оғир ва ўрта; ^b - оғир ва енгил; ^c - ўрта ва енгил даражасида ($p < 0,05-0,001$).

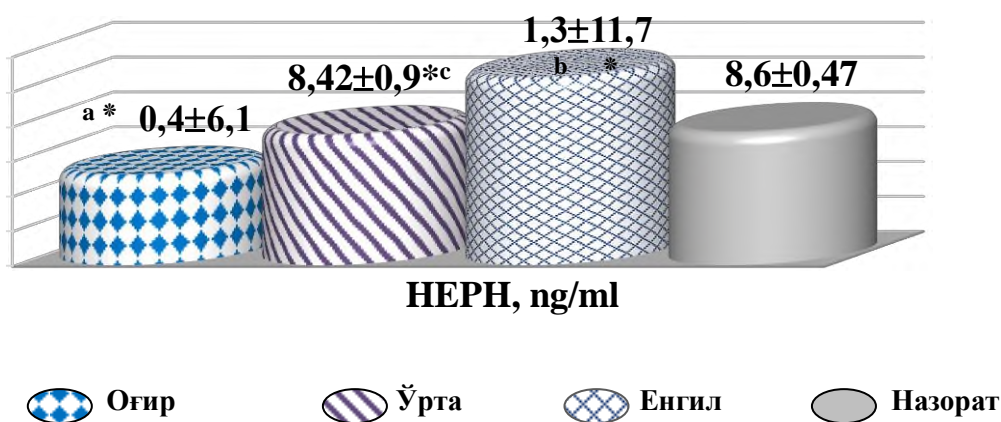
Текширилган беморлар орасида FPN даражаси ошди (2-расм), бунда кўрсаткич қиймати 1,09ng/ml-11,80ng/ml (назоратга нисбатан $p < 0,001$, $0,48 \pm 0,13 \text{ ng/ml}$) оралиғида бўлиб, ўртача $3,04 \pm 0,30 \text{ ng/ml}$ ни ташкил қилди. FPN нинг ошган қийматлари частотаси ТТС даражаси кўпайиб бориши билан ошди: 58,8% (енгил ТТС) → 64,7% (ўрта ТТС) → 100% (оғир ТТС), бунда ўртача кўрсаткичлар $2,48 \pm 0,16 \text{ ng/ml}$, $3,18 \pm 0,32 \text{ ng/ml}$ ва $3,56 \pm 0,87 \text{ ng/ml}$ ни ташкил қилди (назоратга нисбатан $p < 0,01$).



2-расм. СГВ билан оғриган бемор болаларда ТТС даражасига боғлиқ холда FPN динамикаси

Изоҳ: * - назоратга нисбатан фарқлар ишончилиги; ^a - ТТС нинг оғир ва ўрта; ^b - оғир ва енгил; ^c - ўрта ва енгил даражасида ($p < 0,05-0,001$).

НЕРН га келсак (3-расм), ТТС нинг енгил даражаси бўлган болаларда $11,7 \pm 1,3 \text{ ng/ml}$ гача бўлган ишончли равишдаги юқори кўрсаткичлар, ўрта даражали беморлар гуруҳида бу кўрсаткичлар $8,42 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$ ($p > 0,05$), яъни назорат даражасида, ТТСнинг оғир даражасида эса назорат қийматларидан паст - $6,1 \pm 0,4 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,1$) бўлди. Бунда гуруҳлараро таққослашлар барча ҳолатларда статистик тасдиғини топди ($p < 0,01-0,001$).



3-расм. СГВ билан оғриган бемор болаларда ТТС даражасига боғлиқ холда НЕРН динамикаси

Изоҳ: * - назоратга нисбатан фарқлар ишончилиги; ^a - ТТС нинг оғир ва ўрта;
^b – оғир ва енгил; ^c – ўрта ва енгил даражасида (p<0,05-0,001).

Шундай қилиб, СГВ билан оғриган болаларда темир метаболизми жигардан ташқари транспорт тизими маркерларида ТТС даражасига қараб ноаниқлик нозил бўлди. Умуман олганда, бу FPN нинг ичак базолатерал қисми даражасида ошиш тенденцияси ва TfR-2 рецепторларининг гепатоцитлар мембранаси даражасида ифодаланишининг пасайиши билан тавсифланади. ТТС даражаси ошиши билан FPN нинг тўғри пропорционаллиги ва HEPH/TfR-2 нинг тескари пропорционаллиги - гемосидероз даражаси қанча юқори бўлса, FPN экспрессияси ва HEPH/TfR-2 шунчалик юқори - бу HBV-инфицирланиш шароитида темир метаболизми транспорт тизимининг молекуляр механизмларини бузилганлиги хақида гувоҳлик берди.

СГВ да яллиғланиш ривожланиши механизмида IL-6 цитокин роли жигарнинг сурункали яллиғланиши шароитида асосийларидан бири бўлган гепатоцитларда гепсидин-25 нинг ҳужайра ичидаги цитозол сигнализация JAK/STAT-транскрипциясини бошлаб беришидан иборат. Кўп цитокин рецепторларининг лигандлар (гликопротеинлар) билан бирикиш қобилятли сигналларни ўзгартирадиган эрувчан шакллари борлигини ҳисобга олсак, фикримизча, ушбу беморларда IL-6 рецепторларининг sIL-6R эрувчан шакллари яллиғланиш мақсадга мувофиқдир. Тадқиқот натижалари кўрсатиши бўйича, (2-жадвал) СГВ билан оғриган ТТС ли бемор болаларда қон зардобидидаги sIL-6R нинг ўртача даражасининг назоратга нисбатан 2,5 мартта ошишини аниқлади (6,67±0,35ng/ml, назоратдаги 2,5±1,7ng/ml га нисбатан p<0,05). Шу билан бирга, ТТС даражасига қараб sIL-6R динамикасини таҳлили кўрсатиши бўйича, енгил ТТСли беморларда унинг ўртача қиймати 4,28±0,17ng/ml, яъни назорат даражасида бўлди. ТТСнинг ўрта ва оғир даражаларида sIL-6R ўртача қийматлари сезиларли даражада ошиб, мос равишда 6,34±0,35ng/ml ва 8,67±0,44ng/ml ни ташкил қилди.

2-жадвал

СГВ билан оғриган бемор болаларда ТТС даражасига боғлиқ ҳолда sIL-6R қийматлари

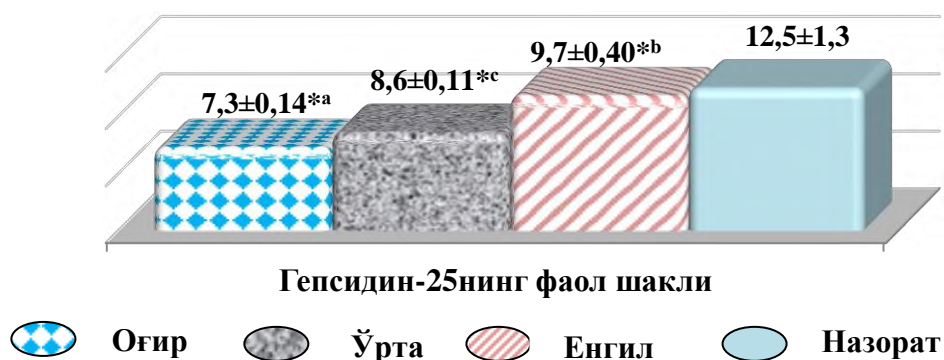
Кўрсаткич	ТТС даражаси			Назорат
	Оғир n=34	Ўрта n=67	Енгил n=84	
sIL-6R, ng/ml	8,67±0,44 * ^a	6,34±0,34 * ^c	4,28±0,17 ^b	2,5±1,7

Изоҳ: * - назоратга нисбатан фарқлар ишончилиги; ^a - ТТС нинг оғир ва ўрта;
^b – оғир ва енгил; ^c – ўрта ва енгил даражасида (p<0,05-0,001).

Бинобарин, ТТСнинг оғирлик даражаси қанчалик юқори бўлса, IL-6 нинг хужайра юзасида унинг мембрана рецепторига боғланиши шунчалик паст бўлади, бу эса гепатоцитларда гепсидин-25 фаол шаклининг хужайраички сигнал транскрипсияси тизимининг бузилишига олиб келади. Бу эса ўз навбатида ТТСли бемор болалар организмда иккита ўзаро бир-бирини оғирлаштирувчи жараёнларнинг ривожланишига олиб келади.

Кейинги босқичда биз беморларда гепсидин-25 фаол шаклини ўргандик (4-расм) ва ушбу пептид даражасини ТТС даражасига қараб камайиш тенденциясини аниқладик: ТТК нинг чегара қийматлари қанчалик паст бўлса, гепатоцитларда унинг экспрессиясини бостириш даражаси шунчалик юқори. Шу билан бирга, гепсидин-25 фаол шаклининг ўртача қийматларини қиёсий таҳлил қилиш, умуман, унинг даражасини 1,4 баробардан ортиқ ($8,53 \pm 0,12 \text{ ng/ml}$, назоратдаги $12,5 \pm 1,3 \text{ ng/ml}$ га нисбатан, $p < 0,001$) камайишига эътибор қаратди. Гуруҳ ичидаги таққослашлар гепсидин-25 пептиди фаол шакли даражасини ТТСнинг даражасига қараб камайиш тенденциясини аниқлади.

Бунда унинг ўртача қийматлари ТТСнинг энгил даражасида $9,7 \pm 0,40 \text{ ng/ml}$ ни, ўрта даражада $8,6 \pm 0,11 \text{ ng/ml}$ ни ва ТТСнинг оғир даражасида - $7,3 \pm 0,14 \text{ ng/ml}$ ни ташкил қилди ($p < 0,05$).



4-расм. СВГ ли бемор болаларда Гепсидин-25 фаол шаклининг ТТС даражасига боғлиқ ҳолдаги қийматлари, ng/ml

Изох: * - назоратга нисбатан фарқлар ишончилиги; ^a - ТТС нинг оғир ва ўрта; ^b - оғир ва энгил; ^c - ўрта ва энгил даражасида ($p < 0,05-0,001$).

Шундай қилиб, ТТСли СВГ билан оғриган болаларда гуруҳ ичида таққослашлар организмнинг темир билан тўйиниш даражасига қараб пептид даражасини камайишга мойиллигини аниқлади, ТТК нинг чегаравий қийматлари қанчалик паст бўлса, гепсидин-25 фаол шакли экспрессиясини бостириш даражаси шунчалик юқори. Бу маълумотлар СВГ билан оғриган ТТСли бемор болаларда гепатоцитлар даражасида темир алмашинувининг молекуляр механизмларининг бузилиши ҳақидаги ҳақиқатни яна бир бор тасдиқлайди.

Аниқланган қонуниятлар болаларда эркин темирнинг кумуляцияси ва токсик таъсири натижасида келиб чиққан узок муддатли сурункали стресс

хақида гувоҳлик беради ва унинг яққоллиги СГВнинг жадаллашуви индуктори бўлиб, касаллик прогнози жиҳатидан ноҳўя фон ҳисобланади.

Олинган натижалар бизга сурункали гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми ривожланишининг патогенетик механизмини белгилаш имконини берди:

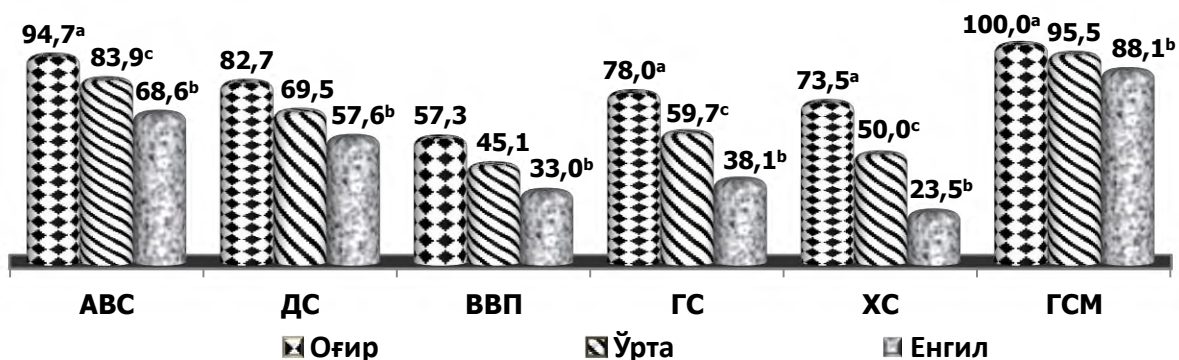
(Тафсир). СГВ билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми патогенезини бошлаб берувчи омил - бу жигардаги вирусли репликация ҳисобланади. Вирус келтириб чиқарувчи узоқ муддатли сурункали стресс натижасида патофизиологик реакцияларнинг каскади жигарда патологик жараёни кучайтиради, бу эса бемор болалар организмнинг компенсатор ва адаптив имкониятларини сусайишига олиб келади. Оқибатда гепатоцитларда гепсидин-25 фаол шаклининг синтези камаяди. Натижада, унинг асосий физиологик вазифалари макрофаглар, эритроцитлар ва энтероцитлар мембраналарида ферропортин (FPN) (трансмембран темир экспортчиси) нинг тартибга солиш (интернализация ва деградация) шаклида заифлашади, темир экспорти пасаяди. Тескари алоқа тамойили бўйича бу ичак даражасида FPN нинг фаоллашуви ва Fe^{2+} нинг плазма ичига назоратсиз трансмембран транспортига олиб келади. Фаолликни таъминлашда феррооксидаз фаолликка эга бўлган, ҳужайра ичидаги Fe^{2+} ни тўйинмаган трансферрин (ApoTf) га боғлаш учун ва қонда боғланган трансферрин (HoloTf) ҳосил қилиш учун ҳужайрадан ташқаридаги Fe^{3+} гача оксидловчи гепестин (HEPN) қатнашади. HoloTf темирни гепатоцит мембраналарга кўчиради ва трансферрин циклига киришади. Трансферрин рецепторлари 2 (TfR₂) Fe^{3+} ни ҳужайра ичига эндоцитоз йўли билан импорт қилувчи асосий иштирокчлари ҳисобланади.

СГВ билан оғриган болаларда TfR₂ нинг юқори концентрацияларини ҳисобга олиб, биз трансферрин рецепторларини HoloTf билан боғлашиш учун рақобат қобилиятини кўрсатувчи Шмидт назариясини қўллаб-қувватлаймиз, бунда TfR₁ гепатоцитлар мембранасида юқори сезувчанлик билан HFE-b2m комплекси томонидан тўсиб қўйилади ва TfR₂ экспрессияси ошади. HoloTf TfR₂ ни стабиллаштиради, уни дегидратация қиладиган лизосомаларга киришининг олдини олади, деган гипотезани ҳисобга олган ҳолда, иккинчи турдаги трансферрин рецепторлари қон плазмасида темир сенсори ролини ўйнайди деб тахмин қилиш мумкин. TfR нинг бир қисми циркуляцияга тушиб, трансферринга боғлана оладиган эрувчан трансферрин рецепторлари (sTfR) ҳосил қиладди.

Диссертациянинг «Болаларда темир билан тўйиниш синдроми фониди сурункали гепатит В нинг кечиш хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида болаларда сурункали гепатит В клиник кечишининг шаклланишида темир билан тўйиниш синдромининг ролини ўрганиш натижалари келтирилган. ТТСли болаларда СГВ клиник кечишини ўрганишда касаллик фаоллигининг минимал шакллари йўқлиги эътиборни тортди. Шу билан бирга, СГВ нинг ўрта ва юқори фаоллиги билан касалланганлар мос равишда 55,2% ва 44,8% ни ташкил этди. Бу касаллик кечишининг ТТС даражасига боғлиқлигини яна бир бор тасдиқлади: гемосидерознинг даражаси қанчалик юқори бўлса, СГВ кечиши шунчалик оғир бўлади. Ушбу далил ТТСнинг енгил даражасили сурункали гепатит В

билан касалланган болаларда касалликнинг зўриқиш даврларини ўртача $2,8 \pm 0,1$ кунга ($p < 0,01$) чўзилиши ва касалликнинг яққол (69,3%) ва прогрессив (92,1%) шакллариининг устунлигида ўз тасдиғини топди. Болаларда ТТС нинг оғир даражасида СГВ нинг яққол ва прогрессив шакллариининг устунлиги (100% дан), шунингдек, ТТК нинг темир билан тўйинганлик кўрсаткичи каби хоссасини ҳисобга олсак - унинг даражаси қанча паст бўлса, организмда темир миқдори шунчалик кўп - бу кўрсаткични касалликнинг жадаллашуви ва салбий оқибатларини ривожланиши бўйича хавф омили сифатида кўриш мумкин. Бу эса болаларда СГВ кечишини шаклланишида ТТСнинг аҳамиятини таъкидлайди.

Болаларда СГВ нинг клиник кечиши хусусиятларини ўрганиш ТТСнинг оғирлигига кўра турли хил кўринишларни белгилашга имкон берди (5-расм). Умуман олганда, клиник белгилар касалликнинг классик кечишига мос келиб, СГВ билан оғриган ТТС нинг оғир даражасили беморларда астеновегетатив (94,7%), геморрагик (78%) синдромлар ва оғир гепатоспленомегалия (100%) нинг доимий устунлиги кузатилди.



5-расм. Болаларда ТТСнинг даражасига боғлиқ ҳолда СГВнинг клиник синдромлари

Изоҳ: ^a - оғир ва ўрта даражалари ишончилиги;

^b - оғир ва енгил; ^c - ўрта ва енгил даражасида ($p < 0,05-0,001$).

Тадқиқот жараёнида касаллик кечишининг клиник таҳлили темир билан тўйиниш синдромининг характерли шартли - ўзига хос белгиларини аниқлаш имконини берди. Оғир ТТСли болаларда энг характерли шикоятлар ортостатик ҳолатга ўтишда кучаядиган "чивинлар" кўринишида кўз олди қоронғилашиб бош айланиши бўлиб, у 85,3% ва 67,1% ҳолларда кузатилди (52,4% га нисбатан, $p < 0,01$). Темир билан тўйиниш характерли белгиларини ўрганиш бизга қулоқ шанғиллаши ва юракнинг тез уриши каби шикоятларни ажратиш имконини берди (мос равишда 67,6% ва 76,5%, 46,3% ва 56,7%, 30,9% ва 40,5% учта текширилаётган гуруҳларда, $p < 0,05$).

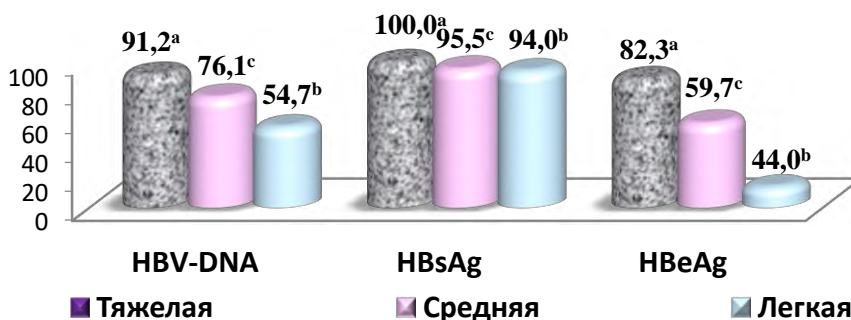
Текшириш давомида эпителиал синдромнинг тирноқларнинг мўртлиги (79,4%, 59,7% ва 42,9%га нисбатан), тирноқлар деформациялари (70,6%, 50,7% ва 34,5%га нисбатан), бармоқлардаги ёриқлар (мос равишда учта

гуруҳда 64,7%, 45,3% ва 32,1%, $p < 0,05$) каби кўринишларига эътибор қаратилди.

Оғир даражадаги ТТСли бемор болаларда таъм билишнинг аномал бузилиши (*pica chlorotica*) - пикацизм лой, бўр, тупроқ, хом хамир ейиш (50%, 31,3% ва 17,9%га нисбатан), пагофагия - музлаган озиқ-овқат маҳсулотлари ва муз ейиш (44,1%, 28,4% ва 15,4%га нисбатан), патоосмия - ёқимсиз ҳидли лок, бўёқ, ацетон кабиларни ҳидлашга мойиллик (47,1%, 26,9% ва 14,4% га нисбатан, ТТСнинг ўрта ва енгил даражаларида, $p < 0,05$) характерли бўлди. Шунингдек, стоматит ва глосситларнинг ривожланишига мойиллик (ўрта даражадаги ТТСли болаларга нисбатан ўртача 1,7 мартта, енгил ТТСли беморлар кўрсаткичларига нисбатан эса 3,2 мартта кўп, $p < 0,05$) аниқланди. Соч тўкилиши ва оғиз бурчакларида ёриқлар каби икки тери белгилардан ташқари, ўрта ва енгил ТТСли беморларда бошқа барча ўрганилган шартли - ўзига хос белгилар частотасида ишончли фарқлар ($p < 0,05$) борлиги эътиборни жалб қилди.

Биокимёвий текширувлардан олинган маълумотлар гепатоцитларнинг цитоплазматик мембранасининг ўтказувчанлиги ва жигар ҳолатининг чуқур бузилишларидан далолат бериб, оғир даражадаги ТТСли болаларда касалликнинг оғир кечиши билан тасдиқланди. Жигар зарарланишининг етакчи биокимёвий кўрсаткичлари: характерли узоқ муддатли гиперферментемия (92,4%) ва мезенхимал-яллиғланиш (94,6%) ривожланиши билан цитоллиз (83,8%) синдромлари бўлди. Шу билан бирга, базис даволаш натижа бермаган узоқ муддатли гиперферментемия (6 ойдан ортик) оғир ТТС ли беморлар орасида 40,5% га кўпроқ учради.

Болаларда ТТС даражасига қараб СГВ маркер профилини таҳлил қилиш (6-расм) ТТС даражасидан қатъий назар барча беморларда HBsAg ни аниқлаш билан характерланди. Шу билан бирга, HBsAb беморларда деярли бир хил частота билан учради: 41,2% оғир ТТСли, 46,3% ўрта ТТСли ва 42,8% ТТС нинг енгил даражасида ($p > 0,05$). Юқори инфицирланиш маркери - HBeAg - ни аниқлаш оғир ТТСли беморларда устунлик қилди: 82,3%, ўрта даража ТТСли беморларда 59,7% , енгил ТТСли беморларда 44,0%, $p < 0,01$.



6-расм. Болаларда ТТСнинг даражасига боғлиқ ҳолда HBV нинг маркер ҳолати

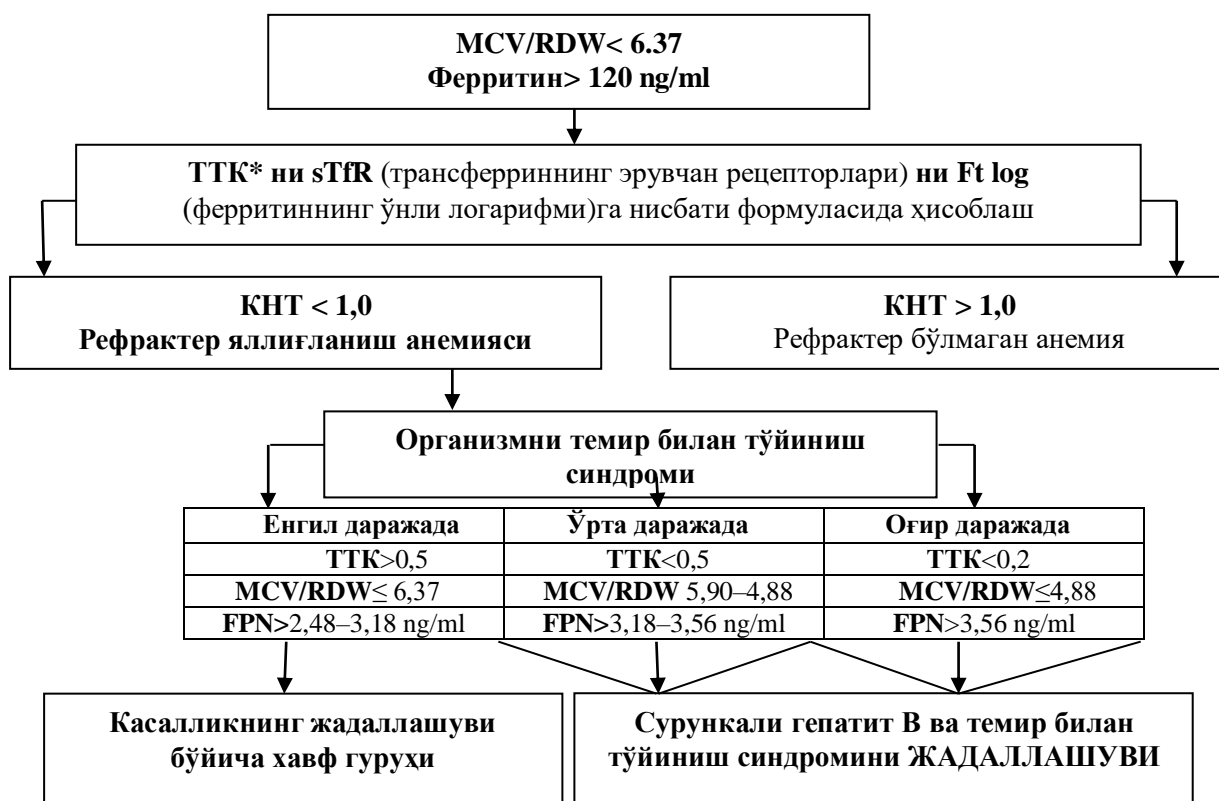
Изоҳ: ^a - оғир ва ўрта даражалари ишончилиги;

^b – оғир ва енгил; ^c – ўрта ва енгил даражасида ($p < 0,05-0,001$).

НВеAg га қарши антителолар - НВеAb уч текширилаётган гуруҳларга мос равишда 17,6%, 40,3% ва 55,9% беморларда аниқланди ($p > 0,05$). Ядро антигенига умумий антителолар (НВсorAb) ҳам барча уч гуруҳ беморларнинг кўпчилигида аниқланди (85,3% ТТСнинг оғир даражасида, 86,6% ўрта ва 88,1% енгил даражада, $p > 0,05$) ва статистик фарқланмади. Шу билан бир қаторда фаол репликация маркери, НВV-DNA оғир ТТСли болалар орасида кўп (1,2 мартадан ортиқ) - 91,2%, ўрта ва енгил ТТСли болаларда эса мос равишда 76,1% ва 54,7% беморларда ($p < 0,05$) аниқланди.

Шундай қилиб, СГВ фонида ТТС ли болаларнинг аксарияти вирус фаоллигининг репликация босқичида бўлиб унинг яққоллиги организмнинг темир билан тўйиниш даражасига бевосита боғлиқ эди. ТТК даражаси қанчалик паст бўлса, биз томонимиздан касаллик прогнози бўйича ноқулай омил сифатида талқин қилинган вирусли агрессия шунчалик юқори бўлади.

Болаларда темир билан тўйиниш синдромини ташхислаш ва сурункали гепатит В кечишини прогнози дастурини ишлаб чиқиш ушбу тадқиқотнинг натижаси бўлди (7-расм).



7-расм. Болаларда темир билан тўйиниш синдромини ташхислаш ва сурункали гепатит В кечишини прогнози ДАСТУРИ

Изоҳ: * ТТК – трансферриннинг тўйиниш коэффиценти НPS-25 (гепсидин-25 нинг фаол шакли). Меъёр қийматлари: Ft (Ферритин) - 62.2ng/ml, FPN (Ферропортин) - 0,48 ng/ml, MCV/ RDW - 6,63.

Дастур СГВ билан оғриган болаларда ТТС ни эрта аниқлаш ва башорат қилиш имконини беради ва жигар циррози ёки гепатоцеллюляр карцинома каби касалликнинг ножўя ва салбий натижаларини олдини олиш мақсадида кузатишнинг стационаргача ёки стационар босқичларида ўз вақтида ва тегишли амалий ёрдам билан таъминлашга хизмат қилади. Дастурнинг болалар тиббий-профилактика муассасалари фаолиятида амалга оширилиши тиббий, ижтимоий ва иқтисодий самарадорликка эришиш имконини берди. Дастурнинг тиббий ва ижтимоий самарадорлиги СГВ билан оғриган болаларда темир метаболизми транспорт тизимлари жигардан ташқари молекуляр механизмлар нуқтаи назаридан ТТС ривожланиш механизмларини янгича тушуниш; ТТСни ўз вақтида аниқлаш ва оғирлигини белгилашнинг касалликнинг прогрессив шаклларини ривожланишидаги ўрнини билиш; бемор болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва сурункали вирусли жигар патологияси билан оғриган болаларда темир тўпланиш синдроми (гемосидероз) ни даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқишда ва кейинги тадқиқотлар учун илмий асос яратишдан иборат. Дастурнинг иқтисодий самарадорлиги, сурункали гепатит В билан оғриган болаларда "касаллик қиймати" таҳлилига кўра, 1000 ўрин/йил айланмаси бўйича 225248,0 миллион сўм/йил иқтисодий самарага эришиш имконини берди.

ХУЛОСА

"Сурункали вирусли гепатит В билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми ривожланишининг баъзи патогенетик жиҳатлари" мавзусида диссертация иши бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар келтирилган.

1. СГВ билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдроми кечишида енгил ($ТТК > 0,5$), ўрта ($ТТК < 0,5$) ва оғир ($ТТК < 0,2$) кўринишда организмни темир билан тўйинишининг уч даражасини аниқладик. Шу билан бирга, ТТК қийматларининг параметрлари қанча паст бўлса, СГВ шунча оғир кечади. Нормоцитар нормохром анемия ТТСга хос бўлиб, ТТСнинг яққоллиги ошган сайин темир метаболизмининг микроцитар гипохром анемия ҳолатигача ўзгаради.

2. Ферропортин ва гефестин фаоллигининг ТТС оғирлигига боғлиқлиги аниқланди - темир билан тўйинганлик қанча юқори бўлса, ферропортин экспрессияси ва гефестиннинг бостирилиши шунчалик юқори - бу СГВ билан оғриган болаларда энтероцитлар даражасида темир метаболизми транспорт тизимининг молекуляр механизмлари парчаланишини кўрсатади.

3. СГВ ли бемор болаларда ТТС нинг оғир шаклларини ташхислашда сийдикда гемосидерин аниқланиши ва қон зардобида эрувчан интерлейкин-6 рецепторлари даражасини ошиши ($> 6,34 \text{ ng/ml}$) муҳим тест ҳисобланади ($> 6,34 \text{ ng / ml}$).

4. Гепсидин-25 нинг фаол шакли даражаси тананинг темир билан тўйиниш синдроми оғирлигига тўғри пропорционал - ТТС яққоллиги қанча юқори бўлса, гепсидин-25 экспрессиясини бостириш даражаси шунчалик юқори. Бу СГВ ли болаларда ушбу пептид транскрипциясининг жигарички регуляциясини бузилишларидан дарак беради.

5. MCV/RDW индексининг $ТТК < 0,5$ га нисбатан паст қийматлари, кон зардободаги ферропортин ва ферритиннинг юқори қийматлари болаларда темир билан тўйиниш синдромида СГВ нинг прогрессиясини ташхислашда устувор ҳисобланади.

6. ТТС нинг оғир шакллари фонида СГВ клиник кечишининг хусусиятлари бўлиб астеновегетатив (94,7%), геморрагик (78%) синдромлар ва яққол гепатоспленомегалия (100%) нинг доимий устунлиги билан касалликнинг оғир (69,3%) ва прогрессив (92,1%) шакллариининг тарқалиши ҳисобланади. ТТС нинг клиник ташхисотида ортостатик бош айланишлар (85,3%), қулоқ шанғиллаши (68,7%), эпителиал синдром (69,1%) ва таъмдаги аномал ўзгаришлар (50%) каби шартли ўзига хос белгилар информативдир.

7. СГВ билан оғриган болаларда вирус фаоллигининг репликация фазасини оғирлиги ТТС нинг оғирлигига бевосита боғлиқ бўлиб, ТТК даражаси қанчалик паст бўлса, касаллик прогнози бўйича ноқулай омил сифатида талқин қилинадиган вирусли агрессия шунчалик юқори бўлади.

8. Сурункали гепатит В билан оғриган ТТС ли болалардаги биокимёвий бузилишлар жигар функционал ҳолатининг чуқур бузилиши билан характерланади. Жигар зарарланишининг етакчи биокимёвий кўрсаткичлари: характерли узоқ муддатли гиперферментемияли цитоллиз (92,4%) ва мезенхимал-яллиғланиш (94,8%) синдромларидир.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ МЗ РУз**

КАДЫРХОДЖАЕВА ХИЛОЛА МАРУФОВНА

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ
СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ–2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2018.1.PhD/Tib473.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Педиатрии.

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

Научный руководитель: **Иноятова Флора Ильясовна**
доктор медицинских наук, профессор, академик

Официальные оппоненты: **Агзамова Шоира Абдусаламовна**
доктор медицинских наук, профессор

Хайбуллина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в «__» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №___), (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № __ от _____ 2020 года).

А. В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д. И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ежегодно по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), от гепатита В умирает 1 млн человек, этот показатель занимает первое место среди причин смерти больных с патологией печени¹. Несмотря на проведение вакцинопрофилактики гепатита В и достижения в области диагностики и лечения заболевания у детей, проблема хронического гепатита В (ХГВ) остается актуальной для отечественного и мирового здравоохранения.

Угроза здоровью населения, особенно в детской популяции, обусловлена высокой вероятностью развития прогрессирующих форм ХГВ, вплоть до стадии цирроза (30-70%) и рака печени (5-30%), ведущих к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и, летальным исходам (2,7-5,4% всех случаев детской смертности). Наряду с ростом этой патологии (до 45% в структуре соматической патологии), значительно возрастает распространенность анемии хронических заболеваний. Вариация частоты анемии воспаления при хронической патологии печени находится в пределах 50-94% случаев, а рефрактерных к ферротерапии - 25-50%, причиной которых является перегрузка железом. Недостаточная диагностическая достоверность существующих сывороточных тестов синдрома перегрузки железом (СПЖ), особенно скрытых и начальных его стадий, профиброгенная активность гепатоцитов и многофакторность молекулярных механизмов во внутри- и внеклеточной регуляции значительно усугубляют данную проблему.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, в том числе раннему выявлению, лечению и профилактике заболеваний печени среди детей. В 2017-2021 годах будут предприняты меры по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан по следующим направлениям: «...повышение эффективности, качества и популярности медицинских услуг в стране, пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания эффективных моделей патронажа, патронажных служб и диспансерного управления...»². Эти задачи помогут уменьшить показатели детской заболеваемости за счет улучшения использования современных технологий в предоставлении высококачественной медицинской помощи.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики

¹ WHO/Global hepatitis report; 2017.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

Узбекистан», Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 от 20 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Результаты проведенных научных исследований показывают, что более 400 миллионов человек во всем мире столкнулись с хроническим гепатитом В, что привело к 500 000 смертей в год от рака печени (Shuping T., Peter R., 2016). У 80-90% детей, инфицированных в течение первого года жизни, и 30-50% детей, инфицированных до 6 лет, фиксируется хроническое течение вирусной инфекции (Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization).

Научные работы, посвященные хроническим вирусным гепатитам у детей, отличаются системным подходом к изучаемой проблематике. Особого внимания заслуживают работы ученых ближнего (Учайкин В.Ф., 2012; Абдурахманов Д.Т., 2012; Буеверов О.А., 2013; Ивашкин В.Т., 2014) и дальнего (Zoulim F., 2015; Durantel D., 2016; Chan S.L., 2016; Defresne F., 2017) зарубежья.

Ученые и исследователи Узбекистана внесли значительный вклад в изучение хронической вирусной патологии печени у детей. У истоков стояли профессор О.С. Махмудов, академик АН РУз Т.А. Даминов, исследования были продолжены научной школой академика АН РУз Ф.И. Иноятовой и профессором Л.Н. Туйчиевым.

Углублению представлений о патогенезе перегрузки железом, осложняющей вирусные и инфекционные заболевания, способствовали достижения молекулярной биологии и медицины, а также прорыв в изучении железорегуляторных генов на рубеже XX - XXI веков. Также выяснилось, что ключевым регулятором метаболизма железа является активная форма гепсидин-25, вырабатываемый гепатоцитами.

В последние годы в литературе появились работы по изучению СПЖ у больных с хроническим гепатитом С на фоне противовирусного лечения. Данные исследования показали противоречивые результаты и проводились исключительно у взрослого контингента больных. Очевидным остается то, что недостаточное знание аспектов диагностики перегрузки железом, а вследствие этого, недифференцированный подход к терапии, не только затрудняют прогресс в лечении хронического гепатита В, но и существенно ухудшают течение основного заболевания.

Следовательно, хроническое воспаление в условиях вирусной персистенции способствует формированию порочного круга дисрегуляции гомеостаза железа и утяжелению патологического процесса в виде перегрузки железом организма. В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные о конкретных патогенетических механизмах развития СПЖ у детей, больных хроническим гепатитом В, спектре её клинических проявлений, не отработаны методические подходы к клиническому использованию показателей метаболизма железа, отвечающие требованиям современной научной медицины, практического здравоохранения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного научного исследования Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в рамках проекта АДСС 15.1.1 «Рефрактерные анемии в течении хронической патологии печени у детей. Молекулярные механизмы патогенеза и совершенствование диагностики».

Целью исследования явилась разработка патогенетических и диагностических критериев развития синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В.

Задачи исследования:

изучить диагностическую информативность ферритина (Ft), растворимую форму трансферрина (sTfR), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) в крови, гемосидерина в моче, и гемограммы в течении синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В;

изучить состояние транспортной системы метаболизма железа по динамике ферропортина (FPN), гепестина (HEPH) и рецептора трансферрина-2 (TfR-2) с учетом их соотношений и взаимовлияний у детей, больных хроническим гепатитом В в зависимости от степени тяжести синдрома перегрузки железом организма;

исследовать динамику активной формы гепсидин-25 (HPS-25) и растворимых рецепторов интерлейкина-6 (sIL-6R) в зависимости от степени тяжести синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В;

оценить особенности клинико-биохимического течения хронического гепатита В и маркерного профиля HBV у детей в зависимости от степени тяжести синдрома перегрузки железом организма;

разработать программу диагностики синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В.

Объектом исследования были 185 детей, больных хроническим гепатитом В с синдромом перегрузки железом, госпитализированные в гепатологический центр при РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, в возрасте от 4-х до 18 лет.

Предмет исследования. Для проведения исследования использовалась цельная кровь, сыворотка крови и моча детей с хроническим гепатитом В.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, биохимические, серологические, иммунологические, молекулярно-биологические, функциональные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлены особенности течения синдрома перегрузки железом организма в виде легкой, средней и тяжелой степени, критерием дифференциации которых является вычисление КНТ;

установлена зависимость активности ферропортина (FPN) и гепестина (HEPH) от степени выраженности синдрома перегрузки железом у детей, больных с хроническим гепатитом В;

определена диагностическая значимость тестов исследования, гемосидерина в моче и растворимых рецепторов интерлейкина-6 (sIL-6R) в случаях тяжелой и средней степени синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В;

установлена патогенетическая значимость активной формы гепсидин-25, которая достоверно зависела от степени выраженности синдрома перегрузки железом организма;

выявлена взаимосвязь развития синдрома перегрузки железом с пролонгированием клинико-биохимических синдромов заболевания и HBV-вирусной активности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана патогенетическая схема генеза развития синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В;

разработана программа диагностики синдрома перегрузки железом и прогнозирования течения хронического гепатита В;

обоснована необходимость установления дефицита железа накопительного генеза по вычислению индексов: $KHT = sTfR / \log.$ ферритина и MCV/RDW , предложены ориентировочные диагностические критерии дифференциации степени синдрома перегрузки железом по параметрам ферритина, ферропортина, активной формы гепсидин-25 и базовых показателей гемограммы у детей, больных хроническим гепатитом В;

определены спектры информативных условно-специфических симптомов для синдрома перегрузки железом, доминирующих клинических и биохимических синдромов хронического гепатита В у детей, позволяющие расширить широту диагностических характеристик.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость заключается в установлении механизмов формирования синдрома перегрузки железом у детей с хроническим

гепатитом В. Выявленные приоритеты в генезе развития СПЖ с позиций изучения маркеров транспортной системы метаболизма железа служат научно-обоснованной базой для создания лабораторной основы диагностики перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В.

Практическое значение данного исследования заключается в разработке конкретной патогенетической схемы и программы диагностики и прогнозирования синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В, внедрение которых позволит расширить представления о механизмах ее развития, своевременно диагностировать, прогнозировать, что облегчает реальную возможность снижения развития прогрессирующих форм хронического вирусного гепатита и риска формирования неблагоприятных исходов как цирроз и рак печени и, в целом, улучшения качества жизненного уровня больных детей.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию диагностики синдрома перегрузки железом у детей, больных с хроническим гепатитом В:

Подана заявка на патент под регистрационным номером № IAP 20180572 по теме «Способ дифференциальной диагностики синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим вирусным гепатитом при рефрактерном варианте анемии воспаления», дата поступления документов 29.11.2018г;

Утверждена и внедрена методическая рекомендация «Рефрактерные анемии в течении хронической вирусной патологии печени у детей: диагностические и прогностические возможности» (справка о заключении Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/150 от 12.10.2017 г). Данная методическая рекомендация позволило повысить точность и ускорить выявления синдрома перегрузки железом организма у детей, больных хроническим гепатитом В, снизить число осложнений за счет своевременной диагностики синдрома перегрузки железом;

Полученные научные результаты диссертационной работы по диагностике синдрома перегрузки железом и прогнозированию хронического гепатита В у детей, внедрены в практическую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии; Кибрайского районного медицинского объединения (утверждено в Министерстве здравоохранения республики Узбекистан №8н-д/323 от 24.12.2019 г). Внедрение результатов исследования привело к экономии средств.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 21 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, из них 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах (Россия), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики

Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, 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 **«Современные представления хронического гепатита В и синдрома перегрузки железом у детей»** представлен обзор литературных данных на примере источников зарубежной и отечественной литературы, проведен анализ современных представлений об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике хронического гепатита В у детей, а также обзор публикаций, в которых рассмотрены вопросы синдрома перегрузки железом. Освещены аналоги, объективно оценены их достоинства и недостатки. Результаты проведенного анализа обосновали актуальность, цель и задачи исследования.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методов исследований у детей с хроническим гепатитом В»** описаны материалы и методы исследований. Настоящая работа выполнялась на протяжении 2015-2019 гг. в РСНПМЦ педиатрии МЗ РУз, в отделе гепатологии. Обследовано 185 детей, больных ХГВ с СПЖ в возрасте от 4 до 18 лет. В постановке диагноза СПЖ использовался Алгоритм дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных ХГВ. По отношению уровня sTfR к десятичному логарифму ферритина вычислялся коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), согласно которому 84 (45,4%) больных были с уровнем КНТ > 0,5 - легкая степень СПЖ, 67 (36,2%) детей имели КНТ < 0,5 - средняя степень СПЖ и 34 (18,4%) больных имели самые низкие значения КНТ < 0,2 - тяжелая степень СПЖ.

Об активности процесса судили по выраженности клинических симптомов, активности биохимических показателей в сыворотке крови, а также по данным инструментальных исследований печени и селезенки. При оценке клинико-лабораторных проявлений активности патологического процесса руководствовались клиническими рекомендациями Ф.И. Иноятовой с соавторами (2002).

Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе «Mindray» модели BC-5800 (Китай). Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb методом ИФА с использованием наборов HUMAN» (Германия) на аппарате «MULTISKAN FC». Анализ крови на предмет обнаружения HBV-DNA проводился методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на амплификаторе «BIO-RAD iQ5» (США) с использованием наборов “АмплиСенс[®] HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL” (Россия).

Специальные методы включали определение методом ИФА: sTfR (растворимые рецепторы трансферрина), Ft (ферритин) в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «Accu Bing» (США), активная форма гепсидин-25 (HPS-25), растворимые рецепторы интерлейкина-6 (sIL-6R) в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «Bachem» (США) и «Bioscience», (Austria). ферропортин (FPN), гепестин (HEPH), рецепторы трансферрина-2 (TfR-2) в сыворотке крови с использованием реактивов SEC489Hu, SEC918Hu и SEA262Hu фирмы «Cloud-Clone Corporation» (США).

Ультразвуковое исследование печени, селезенки и желчных путей с доплерографией сосудов портальной системы проводилось на аппарате «Philips» «ClearVue 650» (США). Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2007, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации «**Диагностические аспекты синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В**» представлен анализ основных маркеров транспортной системы метаболизма железа у детей с хроническим гепатитом В в зависимости от течения синдрома перегрузки железом организма.

На начальном этапе исследования на фоне достоверной разницы с контролем выявлялась динамика повышения ферритина до $164,2 \pm 4,4 \text{ ng/ml}$, $138,4 \pm 7,3 \text{ ng/ml}$ и $123,6 \pm 4,3 \text{ ng/ml}$ соответственно больным с тяжелой, средней и легкой степенью СПЖ при контроле $62,2 \pm 1,21 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,01$). В тоже время, отмечалось закономерное снижение sTfR соответственно до $0,65 \pm 0,03 \text{ mkg/ml}$ при тяжелой степени СПЖ, до $0,92 \pm 0,02 \text{ mkg/ml}$ при средней степени СПЖ и до $1,26 \pm 0,04 \text{ mkg/ml}$ при легкой степени СПЖ. Согласно алгоритму, стартификация по КНТ у детей, больных ХГВ показала, что при общем колебании показателя в пределах от 0,160 до 0,933, средний уровень его равнялся $0,490 \pm 0,01$. Из общего числа полученных результатов нами было разработаны степени тяжести перегрузки железом организма в виде легкой - 45,4% (КНТ > 0,5), средней - 36,2% (КНТ < 0,5) и тяжелой степени - 18,4% (КНТ < 0,2).

Анализ гемограммы у детей, больных ХГВ с СПЖ позволил констатировать факт: на фоне нарастания степени СПЖ характерное

опережающее снижение средней концентрации гемоглобина (МСНС) и нормальный индекс анизоцитоза - разброс эритроцитов относительно среднего значения (RDW), свидетельствующий о гомогенности популяции эритроцитов. По мере увеличения степени перегрузки железом нормоцитарная анемия (нормальный MCV/RDW) претерпевает изменения метаболизма железа до состояния микроцитарной анемии, где в показателях MCV/RDW отмечается диссонанс. Характерным видом анемии явилась гипохромия, по-видимому, дефицит железа обуславливался за счет нарушения усвоения на уровне внутриклеточных метаболических процессов. При этом, расчет индекса MCV/RDW выявил его снижение по мере увеличения степени перегрузки железом (6,35→5,96→4,88), а изменения МСН характеризовались инверсией: переход от нормальных стартовых значений к тенденции увеличения и резкого снижения на уровне тяжелой степени перегрузки железом. Полученные данные позволили разработать ориентировочные критерии диагностики степени тяжести СПЖ у детей, больных ХГВ (табл.1).

Таблица 1

Ориентировочные критерии дифференциации степени СПЖ у детей, больных ХГВ

Маркер	Степень СПЖ		
	Тяжелая. n=34	Средняя. n=67	Легкая. n=84
MCV	Снижена (≤80,42fL)	В пределах нормы	В пределах нормы
RDW	Повышена (≥16,6%)	В пределах нормы	В пределах нормы
МСНС	Снижена (≤309,0 g/L)	Снижена (≤321,2 g/L)	Снижена (≤332,1 g/L)
МСН	Снижена (≤29,7pg)	Повышена (≥34,69pg)	В пределах нормы
MCV/RDW	Снижена (≤4,88)	Снижена (≤5,96)	Снижена (≤6,35)

Примечание: в скобках указаны ориентировочные цифровые критерии при контрольных значениях: MCV - 86,2fL, RDW - 13,0%, МСНС - 340,0g/L, МСН - 32,5pg.

Известно, что избыток железа в организме откладывается в виде гемосидерина в различных органах и тканях и, может дойти до токсического уровня приводя к нарушению их биологических функций. В нашем исследовании наличие гемосидерина в моче было обнаружено в 29,3% случаев, в числе которых были дети со средней (31%) и тяжелой (92,8%) степенью СПЖ. Можно сделать вывод, что диагностическая значимость теста исследования гемосидерина в моче становится существенной только при выраженной перегрузке железом организма. В связи с этим, дальнейшим этапом исследования явилось выяснение некоторых патогенетических

механизмов развития СПЖ у детей, больных ХГВ на основе изучения транспортной системы метаболизма железа в зависимости от степени выраженности синдрома перегрузки железом организма. Так, исследование уровня TfR-2 (рис.1), показало, что при общем колебании параметра в пределах 74,60ng/ml - 4,80ng/ml средние значения находились на уровне $21,08 \pm 1,94 \text{ ng/ml}$, что было в 4,8 раза выше контрольных значений ($4,39 \pm 0,83 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$). Внутригрупповые сравнения TfR-2 выявили тенденцию к снижению по мере увеличения степени СПЖ, где средние значения первого показателя достоверно понижались на $7,1 \text{ ng/ml}$ при средней степени СПЖ ($18,5 \pm 1,3 \text{ ng/ml}$) и на $12,1 \text{ ng/ml}$ при тяжелой степени СПЖ ($13,5 \pm 1,5 \text{ ng/ml}$) относительно показателя детей с легкой степенью СПЖ ($25,6 \pm 3,1 \text{ ng/ml}$, $p < 0,01 - 0,001$).

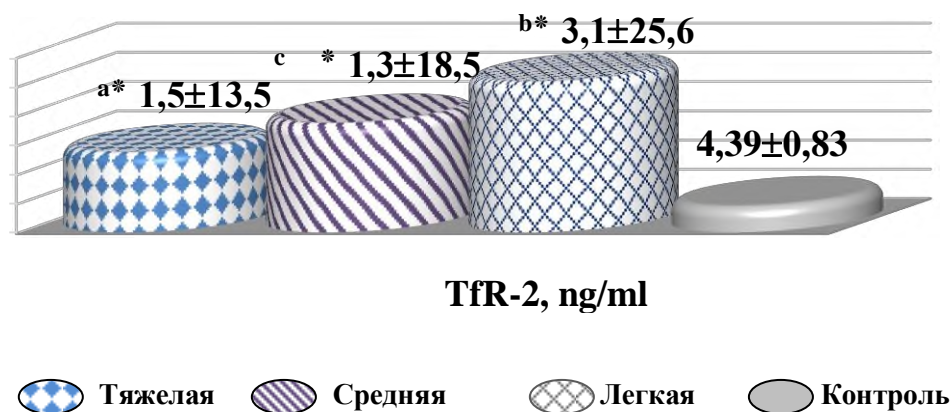


Рис.1. Динамика TfR-2 в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ

Примечание: * - достоверность различий к группе контроля; ^a - между тяжелой и средней; ^b - тяжелой и легкой; ^c - средней и легкой степенью СПЖ ($p < 0,05 - 0,001$).

Из числа обследованных больных уровень FPN повышался в среднем (рис.2) до $3,04 \pm 0,30 \text{ ng/ml}$, при общем колебании параметра в пределах $1,09 \text{ ng/ml} - 11,80 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$ к контролю $0,48 \pm 0,13 \text{ ng/ml}$). Частота повышенных значений FPN увеличивалась по мере увеличения степени СПЖ: 58,8% (легкая степень СПЖ) → 64,7% (средняя степень СПЖ) → 100% (тяжелая степень СПЖ), при этом средние показатели соответствовали $2,48 \pm 0,16 \text{ ng/ml}$, $3,18 \pm 0,32 \text{ ng/ml}$ и $3,56 \pm 0,87 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,01$ относительно контроля).

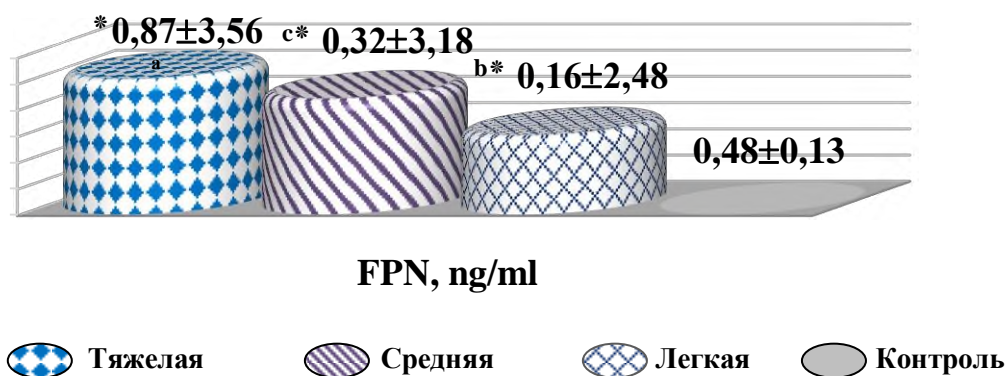


Рис.2. Динамика FPN в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ

Примечание: * - достоверность различий к группе контроля; ^a - между тяжелой и средней; ^b - тяжелой и легкой; ^c - средней и легкой степенью СПЖ ($p < 0,05-0,001$).

Что касается в отношении НЕРН (рис.3), то у детей с легкой степенью СПЖ выявлялись достоверно высокие цифры до $11,7 \pm 1,3 \text{ ng/ml}$, а в группе детей с средней степенью СПЖ значения находились на уровне контрольных $8,42 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$ ($p > 0,05$) и ниже контрольных значений у детей с тяжелой степенью СПЖ - $6,1 \pm 0,4 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,01$). При этом внутригрупповые сопоставления получили статистическое подтверждение во всех случаях ($p < 0,01-0,001$).

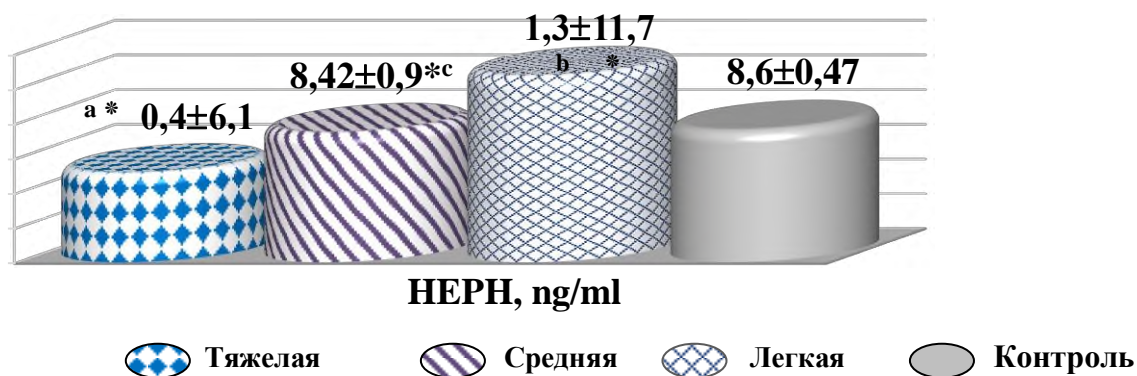


Рис.3. Динамика НЕРН в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ

Примечание: * - достоверность различий к группе контроля; ^a - между тяжелой и средней; ^b - тяжелой и легкой; ^c - средней и легкой степенью СПЖ ($p < 0,05-0,001$).

Таким образом, в картине маркеров внепеченочной транспортной системы метаболизма железа у детей, больных ХГВ выявлена неоднозначность в зависимости от степени СПЖ. В целом, это характеризовалось тенденцией к повышению FPN на уровне базолатеральной части кишечника и снижению экспрессии рецепторов TfR-2 на уровне мембраны гепатоцитов. По мере нарастания степени СПЖ прямо

пропорциональная зависимость уровня FPN и обратно пропорциональная зависимость уровня HEPH/TfR-2 от степени СПЖ - чем выше презентативность гемосидероза, тем выше экспрессия FPN и подавление HEPH/TfR-2 - свидетельствовали о поломке молекулярных механизмах транспортной системы метаболизма железа в условиях хронического HBV-инфицирования.

Роль цитокина IL-6 в механизме развития воспаления при ХГВ состоит в его способности запуска внутриклеточной цитозольной сигнальной JAK/STAT-транскрипции гепсидин-25 в гепатоцитах, который является одним из главных в условиях хронического воспаления в печени. Если учесть, что многие рецепторы цитокинов имеют растворимые формы, которые обладают способностью связываться с лигандами (гликопротеидами) - субъединицы, преобразующие сигналы, то, на наш взгляд, имело целесообразность исследовать у данных детей sIL-6R-растворимые формы рецептора IL-6. Так, результаты исследования показали (табл.2), что средний уровень sIL-6R в сыворотке крови у детей, больных ХГВ с СПЖ выявил их повышение в 2,5 раза относительно контроля ($6,67 \pm 0,35 \text{ ng/ml}$ против $2,5 \pm 1,7 \text{ ng/ml}$, $p < 0,05$). В тоже время, анализ динамики sIL-6R в зависимости от степени СПЖ показал, что у больных детей с легкой степенью СПЖ средние значения находились на уровне контрольных $4,28 \pm 0,17 \text{ ng/ml}$. У детей, больных с ХГВ и СПЖ средние значения значительно повышались соответственно больным со средней степенью СПЖ до $6,34 \pm 0,35 \text{ ng/ml}$ и с тяжелой степенью СПЖ до $8,67 \pm 0,44 \text{ ng/ml}$.

Таблица 2

Уровень sIL-6R в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ

Показатель	Степень СПЖ			Контроль
	Тяжелая n=34	Средняя n=67	Легкая n=84	
sIL-6R, ng/ml	$8,67 \pm 0,44$ * ^a	$6,34 \pm 0,34$ * ^c	$4,28 \pm 0,17$ ^b	$2,5 \pm 1,7$

Примечание: * - достоверность различий к группе контроля; ^a - между тяжелой и средней; ^b - тяжелой и легкой; ^c – средней и легкой степенью СПЖ ($p < 0,05-0,001$)

Следовательно, чем выше степень выраженности СПЖ, тем ниже связь IL-6 с его мембранным рецептором на поверхности клетки что, по-видимому, приводит к поломке внутриклеточной сигнальной системы транскрипции активной формы гепсидин-25 в гепатоцитах. Это свою очередь, формирует

прогрессирование двух взаимоусугубляющих процессов в организме больных детей с СПЖ.

Дальнейшим этапом явилось исследование активной формы гепсидин-25 у обследуемых больных (рис.4). Так, исследование активной формы гепсидин-25 выявило тенденцию снижения уровня данного пептида в зависимости от степени СПЖ: чем ниже предельные значения КНТ, тем выше уровень подавления его экспрессии в гепатоцитах. В тоже время, при сравнительном анализе средних значений активной формы гепсидин-25, в целом, обращало внимание снижение его уровня в более чем в 1,4 раза ($8,53 \pm 0,12 \text{ ng/ml}$ против $12,5 \pm 1,3 \text{ ng/ml}$ контроля, $p < 0,001$). Внутригрупповые сравнения выявили тенденцию снижения уровня активной формы пептида гепсидин-25 в зависимости от степени СПЖ. При этом средние значения показателя соответствовали $9,7 \pm 0,40 \text{ ng/ml}$ - легкой степени СПЖ, $8,6 \pm 0,11 \text{ ng/ml}$ - средней и $7,3 \pm 0,14 \text{ ng/ml}$ - тяжелой степени СПЖ ($p < 0,05$).

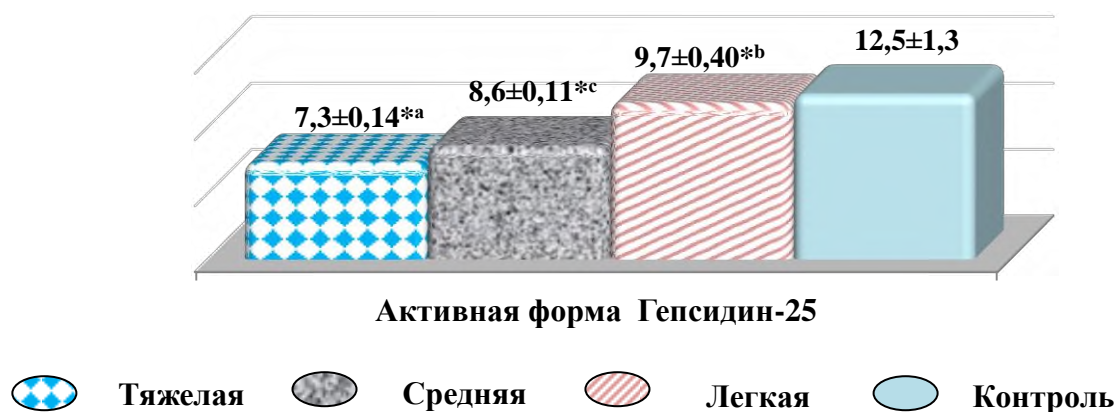


Рис. 4. Уровень активной формы Гепсидин-25 в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ, ng/ml

Примечание: * - достоверность различий к группе контроля; ^a - между тяжелой и средней; ^b - тяжелой и легкой; ^c - средней и легкой степенью СПЖ ($p < 0,05-0,001$).

Таким образом, при ХГВ с СПЖ у детей внутригрупповые сравнения выявили тенденцию снижения уровня пептида в зависимости от степени перегрузки железом организма, чем ниже предельные значения КНТ, тем выше уровень подавления экспрессии активной формы гепсидин-25. Эти данные еще раз подтверждают факт о поломке молекулярных механизмов метаболизма железа на уровне гепатоцитов у детей, больных ХГВ с СПЖ.

Установленные закономерности свидетельствовали о длительном хроническом стрессе в результате повреждающего фактора как кумуляция и токсическое воздействие свободного железа, выраженность которого является индуктором прогрессирования ХГВ, рассматриваемый как неблагоприятный фон в плане прогноза заболевания у детей.

Полученные результаты позволили нам конкретизировать патогенетический механизм развития синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В: **(Интерпретация)**. Пусковым фактором в патогенезе синдрома перегрузки железом у детей, больных ХГВ является вирусная репликация в печени. В итоге вирус-индуцированного длительного хронического стресса, каскад патофизиологических реакций усиливает патологический процесс в печени, что приводит к истощению компенсаторно-адаптационных возможностей организма больных детей. В последствии снижается выработка синтеза активной формы гепсидин-25 в гепатоцитах. В результате, ослабляются его основные физиологические функции в виде регуляции (интернализация и деградация) ферропортина (FPN) (трансмембранный экспортер железа) на мембранах макрофагов, эритроцитов и энтероцитов с понижением экспорта железа. По принципу обратной связи, это приводит к повышению активации FPN на уровне кишечника и бесконтрольному трансмембранному транспорту Fe^{2+} в плазму. В поддержании активности FPN участвует белок, гепестин (HEPH) - обладающий феррооксидазной активностью, который окисляет внутриклеточный Fe^{2+} до состояния внеклеточного Fe^{3+} для связывания с ненасыщенным трансферрином (ApoTf) и образования связанного трансферрина (HoloTf) в крови. HoloTf транспортирует железо до мембран гепатоцитов, и вступает в трансферриновый цикл, одним из основных участников которого является трансферриновый рецептор 2 (TfR₂) - импортирующий путем эндоцитоза Fe^{3+} внутрь клетки. Учитывая высокие концентрации TfR₂ у детей, больных с ХГВ, мы поддерживаем теорию Шмидта, указывающую на конкурирующую способность рецепторов трансферрина за связь с HoloTf, где TfR₁ на мембране гепатоцитов с высокой чувствительностью блокируются комплексом HFE-b2m, тем самым повышая экспрессию TfR₂. Принимая во внимание гипотезу - HoloTf стабилизирует TfR₂, предотвращая попадание его в лизосомы, где он деградирует, то можно предположить, что рецептор трансферрина второго типа играет роль сенсора железа в плазме крови. Часть TfR поступают в циркуляцию, образуя растворимые трансферриновые рецепторы (sTfR), способные связываться с трансферрином.

В четвертой главе диссертации **«Особенности течения хронического гепатита В у детей на фоне синдрома перегрузки железом»** представлены результаты исследования роли синдрома перегрузки железом в формировании клинического течения хронического гепатита В у детей. Так, изучение клинического течения ХГВ у детей с СПЖ обращало внимание на отсутствие минимальных форм активности. При этом частота встречаемости умеренной и выраженной активности ХГВ составила 55,2% и 44,8% случаев соответственно. Это еще раз подтверждало о зависимости течения заболевания от степени тяжести СПЖ, чем выше презентативность гемосидероза, тем тяжелее протекал ХГВ. Свидетельством данного факта явились пролонгированные периоды обострения ХГВ у детей с легкой степенью СПЖ в среднем на $2,8 \pm 0,1$ дней ($p < 0,01$) и, подавляющее превалирование выраженных (69,3%) и прогрессирующих (92,1%) форм заболевания. Принимая во внимание, высокую частоту выраженных и прогрессирующих форм (по 100%) ХГВ у детей с тяжелой степенью СПЖ, а также свойства КНТ как показателя насыщения железом - чем ниже его уровень, тем больше железа в организме, то можно рассматривать данный параметр как фактор риска по прогрессированию и развитию неблагоприятных исходов заболевания. Это подчеркивает значимость СПЖ в формировании течения ХГВ у детей. Изучение особенностей клинического

течения ХГВ у детей позволило установить разнообразный характер проявлений в зависимости от степени выраженности СПЖ (рис.5). В целом, клинические проявления укладывались в рамки классического течения заболевания. Рассматривая в целом, у детей, больных ХГВ с тяжелой степенью СПЖ отмечались стойкое преобладание астеновегетативного (94,7%), геморрагического (78%) синдромов и выраженной гепатоспленомегалии (100%).

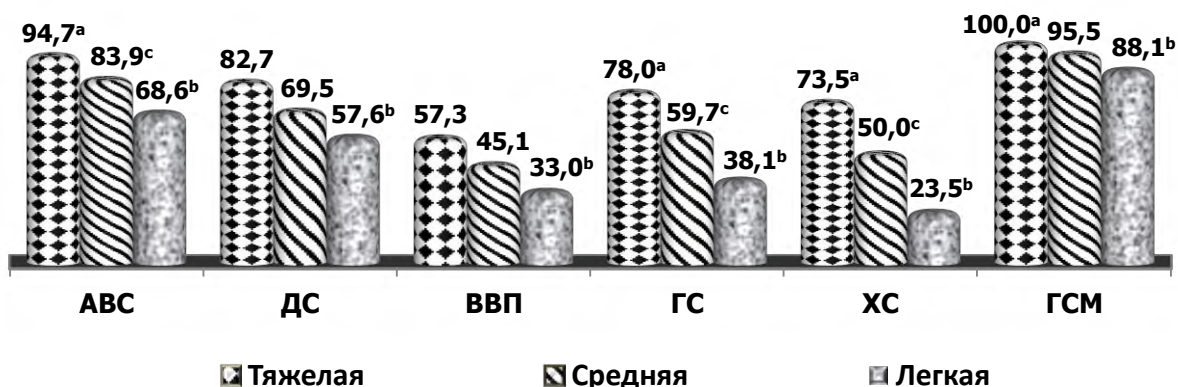


Рис.5. Клинические синдромы ХГВ в зависимости от степени СПЖ у детей

Примечание: ^a - достоверность между тяжелой и средней; ^b - тяжелой и легкой; ^c - средней и легкой степенью СПЖ ($p < 0,05-0,001$)

В ходе исследования клинический анализ течения заболевания позволил определить характерные условно-специфические симптомы синдрома перегрузки железом. Так, наиболее характерными жалобами у детей с тяжелой степенью СПЖ явились головокружения с явлениями потемнения перед глазами в виде «мушек», усиливающиеся при переходе в ортостатическое состояние (85,3% против 67,1% и 52,4%, $p < 0,01$). Изучение симптомов, характерных для перегрузки железом позволило выделить такие жалобы, как шум в ушах и сердцебиения (67,6% и 76,5% против 46,3% и 56,7%, 30,9% и 40,5% соответственно трем исследуемым группам, $p < 0,05$).

При осмотре обращали на себя внимание такие проявления эпителиального синдрома как ломкость ногтей (79,4% против 59,7% и 42,9%), деформации ногтей (70,6% против 50,7% и 34,5%), трещины на пальцах (64,7% против 45,3% и 32,1% соответственно трем группам, $p < 0,05$).

Характерно чаще при тяжелой степени СПЖ у детей выявлялись аномальные изменения вкуса (*pica chlorotica*) в виде пикацизма - поедание глины, мела, земли, сырого теста (50% против 31,3% и 17,9%), пагофагии - поедание замороженных продуктов и льда (44,1% против 28,4% и 15,4%), патоосмии - пристрастия к неприятным запахам как нюхать лак, краски,

ацетон (47,1% против 26,9% и 14,4% соответственно со средней и легкой степенью СПЖ, $p < 0,05$). Также отмечались склонность к развитию стоматитов и глосситов (в среднем в 1,7 раза относительно детей со средней степенью СПЖ, и в 3,2 раза против показателей больных с легкой степенью СПЖ, $p < 0,05$). Обращал внимание на себя тот факт, что кроме двух кожных симптомов, таких как выпадение волос и трещины в углах рта, по частоте встречаемости всех остальных исследуемых условно-специфических симптомов у больных со средней и легкой степенью СПЖ были отмечены достоверные различия ($p < 0,05$).

Полученные данные биохимического исследования свидетельствовали о проницаемости цитоплазматической мембраны гепатоцитов и более глубоких нарушениях состояния печени, что подтверждается тяжестью течения заболевания у детей, больных ХГВ с тяжелой степенью СПЖ. Ведущими биохимическими показателями поражения печени явились синдромы: цитолиза (92,4%) с развитием характерной длительной гиперферментемии (83,8%) и мезенхимально-воспалительный (94,6%). При этом, длительная гиперферментемия (более 6 месяцев), не поддающаяся базисному лечению, на 40,5% чаще отмечалась среди детей с тяжелой степенью СПЖ.

Анализ маркерного профиля ХГВ в зависимости от степени СПЖ у детей (рис.6) характеризовался обнаружением HBsAg у всех больных вне зависимости от степени СПЖ. При этом, HBsAb выделялись практически с одинаковой частотой у 41,2% детей с тяжелой степенью СПЖ у 46,3% детей со средней степенью СПЖ и с легкой степенью СПЖ - у 42,8% больных ($p > 0,05$). Выявление маркера высокой инфицированности - HBeAg - превалировало у больных с тяжелой степенью СПЖ: 82,3% против 59,7% детей со средней и 44,0% больных с легкой степенью СПЖ ($p < 0,01$).

Антитела к HBeAg - HBeAb определялись у 17,6%, 40,3% и у 55,9% больных соответственно трем исследуемым группам больных ($p > 0,05$). Детекция суммарных антител к ядерному антигену (HBcAg) также не отличались статистической разницей и определялись у большинства больных всех трех групп (85,3% с тяжелой степенью, 86,6% со средней и 88,1% с легкой степенью СПЖ ($p > 0,05$)). Наряду с этим, маркер активной репликации, HBV-DNA достоверно чаще (более чем в 1,2 раза) обнаруживался среди детей с тяжелой степенью - 91,2%, у 76,1% детей со средней и с легкой степенью СПЖ - у 54,7% больных ($p < 0,05$).

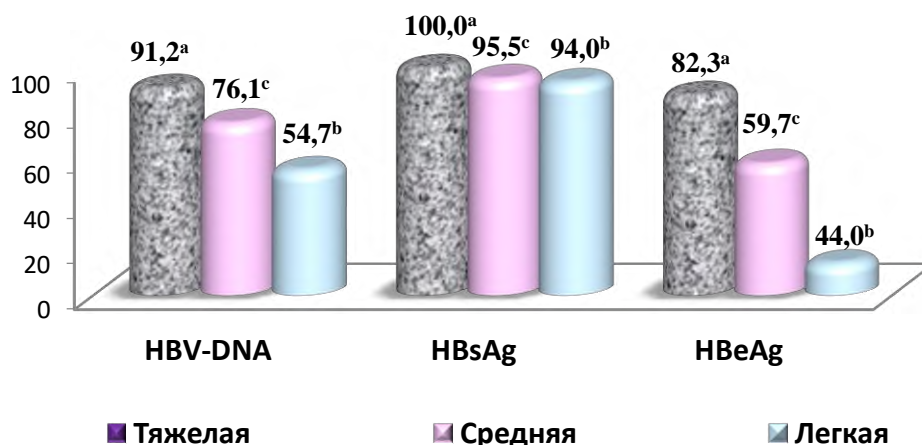


Рис. 6. Маркерный профиль HBV в зависимости от степени СПЖ у детей

Примечание: ^a - между тяжелой и средней; ^b - тяжелой и легкой; ^c - средней и легкой степенью СПЖ ($p < 0,05-0,001$)

Таким образом, подавляющее большинство детей, больных ХГВ с СПЖ находились в репликативной фазе вирусной активности, выраженность которой напрямую зависела от степени перегрузки железом организма. Чем ниже уровень КНТ, тем выше вирусная агрессия, что трактовалось нами как неблагоприятный фактор в плане прогноза заболевания.

Итогом настоящего исследования явилась разработка программы (рис.7) диагностики синдрома перегрузки железом и прогнозирования течения хронического гепатита В у детей.

Программа предусматривает своевременное выявление и прогнозирование СПЖ у детей, больных ХГВ и оказание им своевременной и адекватной практической помощи на достационарном или стационарном этапах наблюдения с целью предупреждения прогрессирования заболевания и неблагоприятных исходов ХГВ, как цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Внедрение программы в деятельность детских лечебно-профилактических учреждений позволило добиться медико-социальной и экономической эффективности. Медико-социальная эффективность программы заключалась в достижении нового понимания механизмов развития СПЖ с позиций молекулярных механизмов внепеченочных нарушений транспортных систем метаболизма железа у детей, больных ХГВ; своевременном выявлении и дифференциации тяжести течения СПЖ в прогнозировании развития прогрессирующих форм заболевания; в улучшении качества жизненного уровня больных детей и создании научной базы для дальнейших исследований в области разработки эффективных методов лечения синдрома перегрузки железа организма (гемосидероза) у детей с хронической вирусной патологией печени.



Рис. 7. ПРОГРАММА диагностики синдрома перегрузки железом и прогнозирования хронического гепатита В у детей

Примечание: * КНТ - коэффициент насыщения трансферрина Нормальные значения: Ft (Ферритин) - 62.2ng/ml, FPN (Ферропортин) - 0,48 ng/ml, HPS-25 (активная форма пептида гепсидин-25), MCV/ RDW - 6,63.

Экономическая эффективность программы, согласно анализу «стоимости болезни» в пересчете на оборот 1000 коек/год детей, больных хроническим гепатитом В, позволила добиться экономического эффекта в размере 225248,0 млн. сум/год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертационной работе на тему «Некоторые патогенетические аспекты развития синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В» представлены следующие выводы.

1. В течение синдрома перегрузки железом при ХГВ у детей нами рассматриваются три степени тяжести перегрузки железом организма в виде легкой (КНТ > 0,5), средней (КНТ < 0,5) и тяжелой (КНТ < 0,2). При этом, чем ниже параметры значений КНТ, тем тяжелее протекает ХГВ. Особенностью течения СПЖ является нормоцитарная нормохромная анемия, которая по мере увеличения выраженности СПЖ претерпевает изменения метаболизма железа до состояния микроцитарной гипохромной анемии.

2. Выявлена зависимость активности ферропортина и гепестина от степени выраженности СПЖ - чем выше презентативность перегрузки железом, тем выше экспрессия ферропортина и подавление гепестина - что свидетельствует о поломке молекулярных механизмов транспортной системы метаболизма железа на уровне энтероцитов при ХГВ у детей.

3. В диагностике тяжелых форм СПЖ организма у детей, больных ХГВ значимыми тестами являются присутствие гемосидерина в моче и увеличение уровня растворимых рецепторов интерлейкина-6 в сыворотке крови ($>6,34\text{ng/ml}$).

4. Уровень активной формы гепсидин-25 прямо пропорционально зависит от степени выраженности синдрома перегрузки железом организма - чем выше презентативность СПЖ, тем выше уровень подавления экспрессии гепсидин-25, что свидетельствует о нарушениях внутрипеченочных регуляции его транскрипции при ХГВ у детей.

5. Приоритетом в диагностике прогрессирования ХГВ при синдроме перегрузки железом у детей являются низкие значения индекса MCV/RDW в соотношении с $\text{КНТ} < 0,5$, высокий уровень ферропортина и ферритина в сыворотке крови.

6. Особенности клинического течения ХГВ на фоне тяжелых форм СПЖ является превалирование выраженных (69,3%) и прогрессирующих (92,1%) форм заболевания со стойким преобладанием астеновегетативного (94,7%), геморрагического (78%) синдромов и выраженной гепатоспленомегалии (100%). Информативными в клинической диагностике СПЖ являются такие условно-специфические симптомы, как ортостатические головокружения (85,3%), шум в ушах (67,6%), эпителиальный синдром (69,1%) и аномальные изменения вкуса (50%).

7. Выраженность репликативной фазы вирусной активности, у детей, больных ХГВ напрямую зависит от степени тяжести СПЖ, чем ниже уровень КНТ, тем выше вирусная агрессия, что трактуется как неблагоприятный фактор в плане прогноза заболевания.

8. Биохимические нарушения при хроническом гепатите В у детей с СПЖ, характеризуются глубокими нарушениями функционального состояния печени. Ведущими биохимическими показателями поражения печени являются синдромы: цитолиза с характерной длительной гиперферментемией (92,4%) и мезенхимально-воспалительный (94,8%).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF PEDIATRICS OF THE MN OF THE RU**

KADYRKHODZHAEVA HILOLA MARUFOVNA

**SOME PATHOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF
OVERLOAD SYNDROME IN CHILDREN WITH CHRONIC
HEPATITIS B**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2020

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under NoB2018.1.PhD/Tib473.

The doctoral (PhD) dissertation was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English(resume)) languages on the website of the Scientific council at www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor **Inoyatova Flora Ilyasovna**
Doctor of Medicine Sciences, Professor, Academician

Official opponents: **Agzamova Shoira Abdusalamovna**
Doctor of medical sciences, professor

Haybullina Zarina Ruslanovna
Doctor of medical sciences

Leading organization: **Tashkent Medical Academy**

The defence of the dissertation will be held on «__» _____ 2020, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city.. Tel./Fax (+99871) 262-33-14) e-mail: mail @.tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.__). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14

The abstract of dissertation was distributed on «__» _____ 2020.
(Registry record No. _____ dated «__» _____ 2020.)

A.V.Alimov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Dotor Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of research works: was the development of pathogenetic and diagnostic criteria for the development of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B.

The object of the research work: was 185 children with chronic hepatitis B with iron overload syndrome, hospitalized in the hepatological center at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, aged 4 to 18 years.

Scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, features of the course of the iron overload syndrome of the body in the form of a mild, moderate and severe degree, the criterion of differentiation of which is the calculation of CST, were established;

the dependence of the activity of ferroportin (FPN) and hephaestin (HEPH) on the severity of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B was established;

the diagnostic significance of the test tests, hemosiderin in the urine and soluble interleukin-6 receptors (sIL-6R) in cases of severe and moderate iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B was determined;

the pathogenetic significance of the active form of hepsidin-25 was established, which reliably depended on the severity of the iron overload syndrome of the body;

the relationship between the development of iron overload syndrome and prolongation of clinical and biochemical syndromes of the disease and HBV-viral activity was revealed.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on improving the diagnosis of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B:

An application for a patent has been filed under registration number IAP 20180572 on the topic "A method for differential diagnosis of iron overload syndrome in children with chronic viral hepatitis with a refractory variant of inflammation anemia", date of receipt of documents November 29, 2018;

the methodical recommendation "Refractory anemia during chronic viral liver pathology in children: diagnostic and prognostic possibilities" was approved and implemented (certificate of the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/150 dated 10.10.2017). This methodological recommendation allowed us to increase the accuracy and accelerate the detection of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B, reduce the number of complications by optimizing nutrition and the frequency of inpatient treatment;

the obtained scientific results of the thesis on the diagnosis of iron overload syndrome and prediction of chronic hepatitis B in children, have been introduced into the practical activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; Kibray district medical association (approved by the

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/323 dated 12/24/2019).
The introduction of research results has led to cost savings.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions and practical recommendations, a list of used literature. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; Part I)

1. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Кадырходжаева Х.М., Икрамова Н.А., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Информативность феррокинетических маркеров в диагностике рефрактерного течения анемии воспаления у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В // Педиатрия (илмий-амалий журнал). – Тошкент, 2016. - №4. – С. 61–65. (14.00.00, №16).
2. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К. Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А. Клинико–лабораторные аспекты хронического гепатита В на фоне рефрактерной анемии воспаления у детей Узбекистана // Детские инфекции. – Москва, 2017. №3. – С 24–27. (14.00.00, №45).
3. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А. Клиника–лабораторная диагностика синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В. // Педиатрия (илмий-амалий журнал). – Тошкент, 2017. №4. – С. 25–28. (14.00.00, №16)
4. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К. Особенности транспортной системы метаболизма железа при рефрактерной анемии у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. - №6. – С. 50–53. (14.00.00, №3).
5. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А. Некоторые аспекты транспортной системы метаболизма железа в зависимости от степени синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В. // Детские инфекции. – Москва, 2019. №1. – С. 17–21. (14.00.00, №45).
6. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А. Особенности маркерного профиля HBV и цитокинового модуля у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне синдрома перегрузки железом. // Педиатрия (илмий-амалий журнал). – Тошкент, 2019. №3. – С. 120–124. (14.00.00, №16).

II қисм (II часть; Part II)

7. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М. Рефрактерные анемии у детей, больных хроническим гепатитом В. // Терапевтический вестник Узбекистана, 2016. №4. – С.120.

8. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Кадырходжаева Х.М., Ахмедова А.Х. Аспекты рефрактерного течения анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. // Материалы республиканской научно-практической конференции «Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: опыт регионов». – Ташкент, 2016. – С. 31.

9. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Икрамова Н.А., Кадырходжаева Х.М., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г. Диагностическая значимость феррокинетических маркеров в течении рефракторной анемии у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // Материалы республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения». – Ташкент, 2016. – С. 105–106.

10. Кадырходжаева Х.М., Иноятова Ф.И. Рефрактерная анемия в течении хронической HBV инфекции у детей. // Научно-практическая конференция «Инфекция и лекарственная резистентность». – Ташкент, 2017. – С. 88

11. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Икрамова Н.А., Ахмедова А.Х. Информативность феррокинетических маркеров при рефрактерной анемии у детей, больных хроническим гепатитом В. // Материалы российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии». – Санкт-Петербург, 2017. 1–3 марта. – С. 75–76.

12. Иноятова Ф.И., кадырходжаева Х.М. Диагностическая значимость гепсидин-25 и растворимых рецепторов интерлейкина-6 в течении синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // Материалы республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии». – Ташкент, 2017. – С. 29.

13. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Икрамова Н.А., Ахмедова А.Х. Растворимые рецепторы интерлейкина-6 и активная форма пептида гепсидин-25 в диагностике синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В. // XVI конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва, 13–15 декабря 2017. – С. 20–21.

14. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Кадырходжаева Х.М. Рефрактерные анемии в течении хронической вирусной патологии печени у детей:

диагностические и прогностические возможности. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2017. – 47с.

15. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К. Маркерный профиль HBV на фоне рефрактерной анемии у детей, больных хроническим гепатитом В. // Сборник тезисов научно-практической конференции с конкурсом молодых ученых, посвященная 55-летию кафедры «Инфекционные и паразитарные болезни детского возраста» и 40-летию Научно-исследовательского института Вирусологии. – Ташкент, 2018. – С. 30.

16. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Икрамова Н.А. Аспекты транспортной системы метаболизма железа с синдромом перегрузки железом у детей, больных ХГВ. // Материалы V конгресса евро-азиатского общества по инфекционным болезням. – Новосибирск, 16– 18мая 2018. – С. 54.

17. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Ахмедова А.Х., Абдуллаева Ф.Г. Диагностическая значимость маркеров транспортной системы метаболизма железа у больных с синдромом перегрузки железом при хронической HBV-инфекции. // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцино-профилактики». – Москва, 12–14 декабря 2018. – С. 43–44.

18. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М. Современные методы диагностики синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В. // Научно-практический Журнал инфектологии. – Москва, 2019. – С.62.

19. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Иногамова Г.З., Валиева Н.К., Ахмедова А.Х., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А. Информативность ферромаркеров в диагностике течения рефрактерной анемии у детей, больных хроническим гепатитом В. // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней». – Бухара, 2019. – С.107–108.

20. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М. Диагностическая значимость маркерного профиля HBV на фоне синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В. // Материалы XII всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты-достижения и новые перспективы». – Москва 19–20 сентября 2019. – С. 39–40.

21. Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К. диагностические аспекты синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В. // Материалы XVIII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва, 2019. – С. 65–66.