

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ИКРАМОВА НОДИРА АНВАРОВНА

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ НВУ-ИНФЕКЦИЯ КЕЧИШИДА
ЯЛЛИГЛАНИШ АНЕМИЯСИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ ВА
ТАШХИСЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Икрамова Нодира Анваровна

Болаларда сурункали HBV-инфекция кечишида яллиғланиш
анемиясининг патогенетик аҳамияти ва ташхислашни
такомиллаштириш 3

Икрамова Нодира Анваровна

Патогенетическая значимость и совершенствование диагностики
анемии воспаления в течении хронической HBV-инфекции у детей 21

Ikramova Nodira Anvarovna

Pathogenetic significance and improvement of the diagnostics of anemia of
inflammation in the progression of chronic HBV infection in children 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ИКРАМОВА НОДИРА АНВАРОВНА

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ НВУ-ИНФЕКЦИЯ КЕЧИШИДА
ЯЛЛИГЛАНИШ АНЕМИЯСИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ ВА
ТАШХИСЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib341 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Иноятова Флора Ильясовна тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик
Расмий оппонентлар:	Умарназарова Зулхумар Ерназаровна тиббиёт фанлари доктори
	Хайбуллина Зарина Руслановна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ куни 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 шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «__» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси.)

А.В. Алимов

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

Э.А. Шамансурова

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. Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда В гепатитга қарши кенг кўламли эмлаш профилактикаси амалга оширилаётганлигига қарамай сурункали HBV-инфекция муаммоси бугунги кунга қадар тиббий-ижтимоий аҳамияти жиҳатидан долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда ^{1, 2}. Шу билан бирга сурункали HBV-инфекциясининг аҳамияти унинг патогеник жиҳатдан мураккаблиги, асоратларининг оғирлиги, даволашнинг қимматлиги ва самарадорлигининг чегараланганлиги билан аниқланади. Буларнинг барчаси биргаликда касалликнинг оғир жадаллашган шакллари (25% гача) олиб келади ва сурункали гепатит В га эндиликда мустақил касалликлар бўлган – жигар циррози (8–20%) ва раки (5,4% гача) каби дахшатли касалликлар «таъминотчиси» сифатида қарашни талаб этади. Бунда жигардаги патологик жараённи кучайишини осонлаштирувчи омил сифатида йўлдош касалликлар ракурсида кечиб икки ва ундан ортиқ ўзаро оғирлаштирувчи жараёнларни юзага келтирувчи турли ҳолатларни кўриш мумкин.

Яллиғланиш анемияси сурункали HBV-инфекцияси кечишига жиддий таъсир этади ва бунда яллиғланиш цитокинлари ташаббус кўрсатувчи ҳисобланади. Ахборот манбаларига кўра жигарнинг сурункали патологиясида яллиғланиш анемиясининг учраш даражаси 72–95% ҳолатларда учрайди. Бунга нафақат яллиғланиш анемиясини даволашга етарлича эътиборнинг етишмаслиги (80%) ёки бутунлай эътиборга олмаслик (30%), даволашга рефрактерликнинг ривожланиши (40%), сурункали HBV-инфекциясининг тез-тез қайталаниши каби тиббий-ижтимоий муаммолар сабаб бўлиши мумкин, балки ушбу патологияларнинг патогенетик жиҳатдан бир-бирига уриниш нуқтасига ҳам эгаллиги билан боғлаш мумкин. Хусусан, бу жигарнинг гепсидин (темир метаболизмини бошқарувчи асосий гормон), трансферрин (темирни ҳужайраларга ташувчи оксил) каби темир метаболизми асосий вакиллари синтез қилиш ҳамда темирни деполаш (ферритин)да иштирок этиши, шунингдек, темир балансининг бузилиши вирусли персистенция шароитида иккита параллел бир-бирини ўзаро чуқурлаштирувчи жараёнларнинг ривожланишига олиб келади. Муаммо ечимининг мураккаблиги ушбу йўналишда замонавий илмий изланишларнинг камлиги, ҳамда сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси ривожланишининг аниқ патогенетик схемаси мавжуд эмаслиги билан боғлиқ.

Ҳозирги кунда мамлакатимизда аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатишни тубдан яхшилаш, айниқса оналик ва болаликни муҳофаза қилиш борасида кенг қамровли мақсадли чора-тадбирлар натижасида сурункали

¹WHO / Global hepatitis report, 2017.

²EASL Clinical Practice Guidelines. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. J.Hepatol. 2017; 67:370–398.

HBV-инфекциясини даволаш ва олдини олишга қаратилган самарали тадбирлар ўтказилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «оналар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»³ бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда сурункали HBV-инфекцияси билан оғриган болаларга ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш доирасида яллиғланиш анемиясини ўрганиш, касалликнинг оғир прогрессив шакллари ҳамда жигар циррози ва гепатоцеллюлар карцинома каби нохуш оқибатларни олдини олиш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва ногиронлик кўрсаткичларини пасайтиришни таъминлаш тиббиётнинг муҳим йўналишларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Яқин (Учайкин В.Ф., 2012; Абдурахманов Д.Т., 2012; Буеверов О.А., 2013; Ивашкин В.Т., 2014) ва узоқ (Zoulim F., 2015; Durantel D., 2016; Chan S.L., 2016; Defresne F., 2017) хорижлик олимлар томонидан болаларда сурункали вирусли гепатитларга бағишланган илмий ишлар ўрганилаётган муаммога тизимли ёндашувга кўра фарқланади.

Ўзбекистон олимлари ва тадқиқотчилари болаларда сурункали вирусли гепатитни ўрганишга салмоқли ҳисса қўшди. Бундай илмий изланишларга профессор О.С. Маҳмудов, ЎзР Фанлар академияси академиги Т.А. Даминов бошчилик қилди, ЎзР Фанлар академияси академиги Ф.И.Иноятова ва профессор Л.Н.Тўйчиев томонидан бу соҳа ривожлантирилди. Ўзбекистонда аутоиммун анемия, сурункали В гепатит билан оғриган катта ёшли беморлар контингентини анемиядан даволашда турли дори препаратларининг самарадорлиги ўрганилган (Эшов Н.Р., 2004; Маликов О.М., 2005). Жигарда

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947 – сонли фармони .

темир алмашинувини тадқиқ қилиш бўйича экспериментал ишлар амалга оширилган (Акбарова Д.Ш., 2004; Бабаджанова Ш.А., 2005).

Сўнги йил илмий адабиётларида сурункали гепатит С нинг гистологик фаоллигига боғлиқ ҳолда қон зардобида гепсидин миқдорини ўрганишга бағишланган илмий ишлар пайдо бўлди (Fujita N., 2008; Tsochatzis E., 2010; Toima S., 2010) сурункали гепатит С билан оғриган беморларни вирусга қарши даволаш фонида темир метаболизмидаги ўзгаришлар ўрганилган (Жданов К.В., 2009; Герман Е.Н., 2009; Козлов К.В., 2009). Ушбу тадқиқотлар қарама-қарши натижаларни кўрсатди ва фақат катта ёшли беморларда олиб борилган. Шу нарса аниқки, яллиғланиш анемиясини ташхислаш қирраларини етарлича билмаслик натижасида даволашга дифференциалланмаган ёндашув нафақат сурункали HBV-инфекциясини даволаш жараёнларини қийинлаштиради, балки сезиларли даражада асосий касалликнинг кечишини оғирлаштиради.

Биобарин, сурункали яллиғланиш гепатотроп вирус персистенцияси шароитида темир гомеостази дисрегуляцияси айланасининг нотўғри шаклланиши анемиянинг ҳам, сурункали HBV-инфекциянинг ҳам оғирлашишига олиб келади. Бугунги кунда мавжуд адабиётларда сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси ривожланишининг аниқ патогенетик механизмлари, унинг клиник намоён бўлиш спектрлари мавжуд эмас, амалий соғлиқни сақлаш тизимида замонавий илмий тиббиёт талабларига жавоб берадиган темир метаболизми кўрсаткичларидан клиник фойдаланиш бўйича услубий ёндашувлар ишлаб чиқилмаган. Бу ўз навбатида, масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттириш заруриятини кўрсатади.

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 А-10-СС-О-13694 АДСС 1.3 «Болаларда сурункали вирусли жигар патологиясини жадаллашувида триггер-омиллар: яллиғланиш анемияси (патогенези, ташхислаш ва даволаш)» амалий гранти лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг диагностик информатив мезонларини ишлаб чиқиш ҳамда патогенетик схемасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг учраш даражасини аниқлаш;

сурункали HBV-инфекцияли болалардаги яллиғланиш анемиясининг кечиш вариантларига, жигардаги патологик жараён фаоллиги ва давомийлигига боғлиқ ҳолда гепсидин-25 пептидининг яллиғланиш цитокинлари (IL-1, IL-6) билан ўзаро боғлиқликдаги ўзгаришлар қонуниятини аниқлаш;

феррокинетик маркерлар (трансферрин, sTfR, ферритин, зардобдаги темир) нинг сурункали HBV-инфекция билан оғриган бемор болаларда яллиғланиш анемияси кечиши шаклланишидаги патогенетик ва диагностик аҳамиятини аниқлаш;

яллиғланиш анемияси кечиш вариантларига боғлиқ ҳолда болаларда сурункали HBV-инфекциянинг клиник-биокимёвий кечиши ва маркер ҳолати хусусиятларини таҳлил қилиш;

сурункали HBV-инфекция билан оғриган бемор болаларда яллиғланиш анемиясининг патогенетик схемаси ва ташҳисий мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида сурункали HBV-инфекция билан ЎзР ССВга қарашли РИПИАТМ гепатология бўлимига госпитализация қилинган 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети. Текширувларни амалга оширишда сурункали HBV-инфекцияли болаларнинг тўлиқ қон ва қон зардобидан фойдаланилди.

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг юқори частотаси 94,6% да аниқланган, ҳамда рефрактер вариантларининг (60,7%) касаллик кечишига салбий таъсир кўрсатиши ва жигардаги патологик жараённинг жадаллашувини (49,4%) келтириб чиқиши исботланган;

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг касалликни эрта босқичида «ҳақиқий» темир танқислиги ривожланиши билан норефрактер анемия кўриниши ривожланиб бориши; касаллик давомийлиги ошиши ва патологик жараён чуқурлашиши билан жигарда темирнинг қайта тақсимловчи танқислиги ривожланиши билан анемиянинг рефрактер варианты келиб чиқиш механизмлари аниқланган;

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси кечиш вариантлари ривожланишида касаллик давомийлиги ҳамда жигарда патологик жараён фаоллигига боғлиқ бўлган гепсидин-25 пептидининг патогенетик аҳамияти аниқланган;

трансферриннинг тўйиниш коэффицентини ҳисоблаш яллиғланиш анемиясининг кечиш вариантларини қиёсий ташхислашдаги диагностик аҳамияти аниқланган;

яллиғланиш анемиясининг ривожланиши касалликнинг клиник-биокимёвий синдромлари ҳамда HBV фаоллигини узайтиришга олиб келиши, патогенетик жиҳатдан ушбу ўзгаришлар HBV антиген бошлаган патологик стресс-реакцияларни акс эттириши, натижада иккита параллел ўзаро оғирлаштирувчи жараёнлар ривожланишини белгиловчи механизмлар шаклланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси

ривожланиш генезининг патогенетик схемаси унинг кечиш вариантларини аниқлаш орқали ишлаб чиқилган;

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси кечиш вариантлари ривожланишида гепсидин-25 пептидининг патогенетик аҳамияти касаллик давомийлиги ҳамда жигарда патологик жараён фаоллигига боғлиқ ҳолда аниқланган;

«ҳақиқий» ёки орттирилган генездаги темир танқислигини аниқлаш учун $ТТК = sTfR / \log. \text{ферритин}$ формуласи ёрдамида трансферринга тўйиниш коэффицентини аниқлаш тавсия этилган;

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси учун устувор бўлган клиник ва биокимёвий белгиларнинг диагностик характеристикаларини кенгайтириш имконини берувчи информатив шартли-специфик белгилар спектри аниқланган;

сурункали HBV-инфекция билан оғриган бемор болаларда яллиғланиш анемиясини дифференциал ташҳислаш дастури ва алгоритми ишлаб чиқилди;

сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини ташҳислашда кўрсаткичлар учлиги (гемоглобин, рангли кўрсаткич, эритроцитлар) ҳамда қон зардобиддаги темир миқдорининг кам информативлиги аниқланган;

сурункали HBV-инфекцияли болаларда гемограмма кўрсаткичлари бўйича яллиғланиш анемияси кечиш вариантлари дифференциациясининг тахминий мезонлари таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги услубий ёндашувнинг тадқиқот мақсад ва вазифаларига мослиги, клиник материал сонининг етарлилиги, рақамли маълумотларга фарқларнинг статистик аҳамияти кўрсатилиб тўғри статистик ишлов берилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали HBV-инфекцияли болаларда турли патологик кўринишлар билан кечувчи яллиғланиш анемияси шаклланиш механизмларининг аниқланганлиги билан изоҳланади. Гепсидин-25 пептиди ва феррокинетик маркерларни ўрганиш нуқтаи назаридан яллиғланиш анемиясининг қиёсий ташҳиси ва ривожланиш генезида аниқланган устуворликлар сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини ташҳислашнинг лаборатор асосларини яратиш учун илмий асосланган негиз бўлиб хизмат қилади. Яллиғланиш анемияси, айниқса, унинг рефрактер вариантларининг сурункали HBV-инфекция кечишига салбий таъсир кўрсатиши бўйича исботланган далиллар ушбу муаммонинг ечимини топишда ҳамда уни очиб беришда янги моҳиятлар шаклланишига асос бўлади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини қиёсий ташҳислаш дастури ва алгоритмининг татбиқ этилиши анемиянинг рефрактер вариантларини ўз вақтида аниқлаш, ҳамда, шу орқали сурункали вирусли гепатитнинг жадаллашган шакллари ривожланиш эҳтимоли ва жигар циррози ҳамда раки

каби салбий оқибатлар ривожланиш хавфини камайтириб, бемор болалар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини ташхислашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали вирусли гепатит билан оғриган болаларда яллиғланиш анемиясини қиёсий ташхислаш усули» учун Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№ IAP 05450, 2017й.). диагностиканинг бу усули сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг рефрактер ва норефрактер вариантларини аниқлаш имконини яратган;

сурункали вирусли гепатит билан оғриган болаларда яллиғланиш анемиясини қиёсий ташхислаш Дастури асосини ташкил этувчи касаллик патогенези ва алгоритми схемаси ишлаб чиқилган ва амалий соғлиқни сақлаш тизимига татбиқ этилган ҳамда «Сурункали вирусли жигар патологияси билан оғриган болаларда яллиғланиш анемиясини ташхислаш ва даволашга ёндашувлар» услубий тавсияномасига киритилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 3 апрелдаги 8н-д/436-сон маълумотномаси). Ушбу дастурнинг татбиқ этилиши сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини ташхислаш сифатини 30%га яхшилаш, асоратлар учрашини ҳамда касалликнинг жадаллашган шакли ривожланишини 24,6% га камайтириш имконини берган;

сурункали вирусли гепатит билан оғриган болаларда яллиғланиш анемиясини қиёсий ташхислаш чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказига, Қибрай туман тиббиёт бирлашмасига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 27 декабрдаги 8н-з/249-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқотларнинг амалиётга жорий қилиниши иқтисодий самарадорликка олиб келган;

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 49 та илмий иш чоп этилган, булардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда (Россия, Австрия) нашр этилган. 1 та ихтиро учун IAP 05450 сон патенти олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

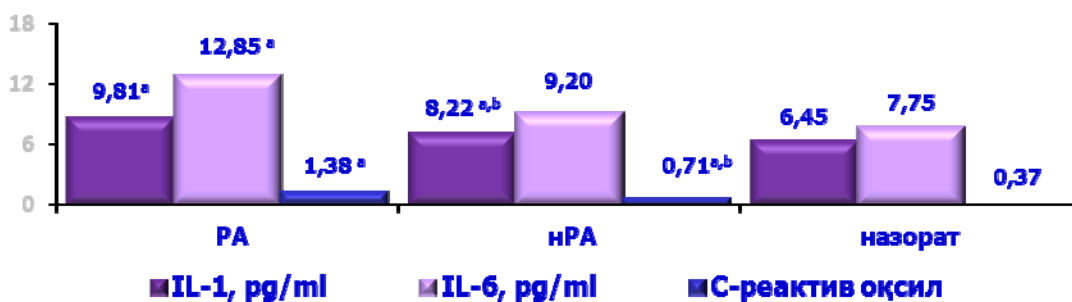
Диссертациянинг «**Болаларда яллиғланиш анемияси ва сурункали HBV-инфекция ҳақида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобда хорижий ва маҳаллий манбалар мисолида адабиётлар маълумотларининг шарҳи келтирилган. Шарҳ давомида болаларда сурункали HBV-инфекцияси ташҳиси, патогенези, этиологияси, эпидемиологияси тўғрисидаги замонавий тасаввурлар таҳлили олиб борилган. Шунингдек, яллиғланиш анемияси, темир метаболизмининг асосий регулятори бўлган гепсидин пептиди бўйича маълумотлар кўриб чиқилган нашрлар шарҳи тақдим этилган. Аналоглари ёритилган, уларнинг ютуқ ва камчиликлари объектив баҳоланган. Олиб борилган таҳлил натижалари асосида тадқиқотнинг долзарблиги, мақсади ва вазифалари асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Сурункали HBV-инфекцияли болалар клиник материалининг ва текширув усуллари тавсифи**» деб номланган иккинчи бобда тадқиқот материали ва услублари баён этилган. Ушбу тадқиқот иши 2012–2017 йилларда ЎзР ССВ РИПИПТМнинг гепатология бўлимида бажарилган. Тадқиқотда 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган 148 нафар боланинг ҳолати ўрганилган. Сурункали HBV-инфекцияси бўлган болалар комплекс кўрикдан ўтказилганда 94,6% ҳолларда яллиғланиш анемиясининг юқори частотаси аниқланди. Улардан, I гуруҳни сурункали HBV-инфекцияси бўлган, анамнезида ферропрепаратлар билан даволанишга резистентлик – яллиғланиш анемиясининг рефрактер варианты (*РА*) қайд этилган 85 нафар (60,7%) бемор ташкил этди. Уларни 49 нафари (57,8%)да сурункали HBV-инфекциянинг юқори ва 36 нафари (42,2%)да ўрта фаоллиги қайд этилди. II гуруҳни темир препаратлари билан даволашда ижобий динамика бўлган, яъни яллиғланиш анемиясининг норефрактер варианты (*нРА*) қайд этилган 55 нафар (39,3%) бемор ташкил этди. Ушбу гуруҳга 39 нафар (72,4%) минимал фаолликдаги ва 16 нафар (27,6%) ўрта фаолликдаги сурункали HBV-инфекцияли бемор болалар киритилди. Жигардаги патологик жараённинг фаоллиги клиник симптомларнинг яққоллиги, қон зардобда биокимёвий кўрсаткичларнинг фаоллиги, шунингдек, жигар ва талоқ инструментал текширилганда олинган натижалар акс этган маълумотларга кўра аниқланди. Трансферриннинг тўйиниш коэффициенти ($ТТК = sTfR / \log.ферритин$) формуласи бўйича ферритиннинг ўнлик логарифми $sTfR$ даражасига нисбатан ҳисобланди.

Қоннинг умумий таҳлиллари ВС-5800 модели «Mindray» (Хитой) гематологик автоматик анализаторда олиб борилди. Вирусологик верификация ИФА усулида «Human» (Германия) тўпламидан фойдаланган ҳолда «Hospitex Diagnostics» ИФА анализаторида HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, умумий HBcAb ни аниқлашга асосланиб амалга оширилди. «Gene Pak RNAPCR test», ООО «Изоген» (Россия) тест-тизимидан фойдаланиб HBV-ДНА гибридизацион-флуоресцент детекцияларни сифатли ва кўп сонли аниқлаш учун полимераз занжирли реакция (ПЗР)нинг молекуляр-биологик усули қўлланилди. Тадқиқотнинг махсус усуллари иммунофермент таҳлил усули ёрдамида «Enzima Immunoassay» (АҚШ) тўпламидан фойдаланиб гепсидин-25 пептидни; «Accu-Bind» (АҚШ) тўпламидан фойдаланиб трансферрин, эрувчан трансферрин рецепторлари (sTfR), ферритин, зардобдаги темир, С-реактив оксигени (СРО); «eBioscience» (Австрия) тўпламидан фойдаланиб яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-1, IL-6)ни аниқлашни ўз ичига олди. 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 – 2010 дастурий пакетидан фойдаланиб статистик ишлов берилди, жумладан, ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан ҳам фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг ташхисий жиҳатлари**» деб номланган учинчи бобида анемиянинг кечиш вариантларига боғлиқ ҳолда сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланишнинг ривожланиш медиаторлари ва темир метаболизмининг асосий маркерлари таҳлили тақдим этилган.

Сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясида гемограммаларнинг эритроцитар индекси информативлигини ўрганиш шуни кўрсатдики, *РА* учун нормоцитар нормохром, *нРА* учун – анемиянинг микроцитар гипохром кечиши хос, бунда МСНга нисбатан МCV/RDW индексини ҳисоблаш дифференциация нуқтаси бўлиб хизмат қилди. Олинган далиллар яллиғланиш анемияси кечиш вариантларининг ривожланиш генезида мавжуд фарқларни кўрсатди ва тадқиқотнинг келгуси йўналишини – яллиғланиш анемияси ривожланишининг патогенетик механизмларини аниқлаш зарурлигини белгилаб берди. Бундан ташқари, бошланғич босқичда яллиғланишга қарши цитокинлар ва сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси кечишининг шаклланишида гепсидин-25 пептидининг аҳамияти аниқланди. Тизимли яллиғланиш маркерлари (IL-1, IL-6, СРО)ни ўрганиш (1-расм) текширилган беморларда, айниқса, *РА* (IL-1 ни $9,81 \pm 0,63$ pg/ml гача; IL-6 ни $12,85 \pm 0,50$ pg/ml гача ва СРОни $1,38 \pm 0,20$ mg/ml гача, назоратда мос ҳолда $6,45 \pm 0,34$ pg/ml, $7,75 \pm 0,75$ pg/ml ҳамда $0,37 \pm 0,19$ mg/ml, $p < 0,05$) билан болаларда юқори яллиғланиш индексини белгилаш имконини берди.



Изоҳ: b – гуруҳлараро фарқлар ишончилиги, a – назоратга нисбатан ($p < 0,05 - 0,01$).

1-расм. Сурункали HBV- инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг кечиш вариантларига боғлиқ ҳолда тизимли яллиғланиш маркерлари.

IL–1 ва IL–6 цитокинлар гепсидин-25 экспрессиясининг асосий стимули ҳисобланган информатсион манбаларга таянган ҳолда текширилган бемор болаларда ушбу пептиднинг юқори аҳамияти аниқланишини тахмин қилиш мумкин. Шунга қарамасдан темир метаболизми асосий регулятори бўлган гепсидин-25 динамикаси турли-туман натижаларни берди. Айнан, яллиғланиш анемияси бўлган сурункали HBV-инфекцияли болалар икки тоифага ажратилди: гепсидин-25 даражаси паст ($28,68 \pm 0,6$ ng/ml) 69,5% болалар ҳамда юқори ($56,37 \pm 1,6$ ng/ml) бўлган 30,5% беморлар (назоратда $39,4 \pm 1,7$ ng/ml), бу биринчи ҳолатда РАли беморларнинг аксарият кўпчилигига (91,7%), иккинчи ҳолатда – нРАли болаларнинг кўпчилигига (81,9%) мос келади. Ушбу маълумотлар тадқиқот давомида натижаларнинг турли йўналишлари сабабларини аниқлашга қизиқиш уйғотди ҳамда болаларда сурункали HBV-инфекцияси фаоллигига боғлиқ ҳолда гепсидин-25 даражасини ўрганишга ундади. Бундан ташқари, қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики (2-расм), жигарда патологик жараён фаоллиги ошиши билан қон зардобида гепсидин-25 даражаси $66,1 \pm 3,7$ ng/ml дан $24,4 \pm 0,7$ ng/ml гача камайиб борди.



Изоҳ: * – назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончилиги; ^a – минимал ва ўрта фаоллик орасидаги; ^b – минимал ва юқори фаоллик орасидаги; ^c – сурункали HBV - инфекциясининг ўрта ва юқори фаоллиги орасидаги ($p < 0,05 - 0,001$).

2-расм. Яллиғланиш анемияси бўлган болаларда сурункали HBV- инфекцияси фаоллигига боғлиқ ҳолда гепсидин-25 даражаси, ng/ml.

Бунда гепсидин-25 даражасининг энг юқори аҳамияти сурункали HBV-инфекцияси фаоллиги минимал даражада бўлган болалар орасида қайд этилди ($66,1 \pm 3,7$ ng/ml), бу яллиғланиш анемияси норефрактер вариантли болалар учун характерли бўлди. Шу билан бирга гепсидин-25 нинг энг паст даражаси бўлган $24,4 \pm 0,7$ ng/ml фаолликнинг юқори даражасида аниқланди.

Бу пайтда ўрта фаолликдаги болаларда унинг параметрлари $35,0 \pm 1,1$ ng/ml ($p < 0,001$)ни ташкил этди.

Сурункали HBV-инфекцияси узоқ муддат кечувчи жараён бўлганлиги муносабати билан ушбу тадқиқот жараёнида касалликка чалиниш муддатига боғлиқ ҳолда қийматларнинг ўхшаш тақсимоли олинган гепсидин-25 даражаси ўрганилди. Касалликнинг дастлабки босқичларида қон зардобдаги гепсидин-25 нинг миқдори $62,90 \pm 4,8$ ng/ml гача ошган бўлса, жигардаги патологик жараён фаоллиги кучайиб бориши билан ушбу пептид миқдори $16,47 \pm 0,6$ ng/ml гача камайиб бориш тенденцияси кузатилди. Агар *нРА* ҳолатида бунга яллиғланиш стимулига жавобан гепсидин-25 синтезининг ошиши кўринишидаги жараён сифатида қаралса, *РА* ҳолатларида, айниқса, сурункали HBV-инфекцияси кечки босқичларида гепатоцитларда унинг синтези бузилишидан дарак беради, бу эса болалар организмида темир алмашинуви бузилишига олиб келади.

Темир метаболизмида феррокинетик маркерлар ҳам муҳим аҳамият касб этади, шунинг учун ушбу тадқиқот жараёнида сурункали HBV-инфекцияли болалардаги яллиғланиш анемияси патогенезида уларнинг диагностик информативлиги ҳам ўрганилди. Турли феррокинетик тестлар баҳоланганда уларнинг яллиғланиш анемияси вариантларига боғлиқлиги аниқланди. Умумий темир танқислиги фонида зардобдаги темирнинг энг кам миқдори *нРА* бўлган болалар орасида қайд этилди ($p < 0,001$). Бунда ферритиннинг энг юқори даражаси *РА*ли беморларда кузатилди (*нРА*ли болалар гуруҳига нисбатан 4,4 мартта, ҳамда назорат гуруҳига нисбатан 2,1 мартта кўп). Бошқа тоифадаги болалардан фарқли ўлароқ, ушбу бемор болаларда трансферрин даражаси энг паст кўрсаткичга эга бўлди ($p < 0,01$). Шу билан бир қаторда sTfR ўзгаришларида қуйидаги тенденциялар кузатилди: агар *РА*ли болаларда ушбу қиймат назорат кўрсаткичига яқинлашган ва статистик фарқланмаган бўлса (sTfR $-1,34 \pm 0,02$ mkg/ml, $p > 0,05$), *нРА* ли болалар гуруҳида кўрсаткичлар анча юқори бўлди (sTfR $-2,76 \pm 0,03$ mkg/ml гача, назоратда sTfR $-1,38 \pm 0,02$, $p < 0,001$). Чамаси, бу эритропоезга темир етишмовчилиги ва эритроцитлар гемоглобинизацияси камайиши билан боғлиқ.

Тадқиқот жараёнида яллиғланиш анемияси вариантларини қиёсий ташҳислаш учун ТТКдан фойдаланилди. ТТКни баҳолаш *нРА* фонида сурункали HBV-инфекцияли болалардаги ТТК $> 2,0$ ($2,237 \pm 0,18$) «ҳақиқий» темир танқислиги мавжудлигидан, бу депода темир захираларининг тугганидан далолат беради. Шу билан бирга, *РА*ли беморларда депода етарлича темир захираларининг мавжудлигидан далолат берувчи қайта тақсимланувчи ТТК $< 2,0$ ($0,994 \pm 0,01$) темир танқислиги аниқланди.

Юқорида келтирилган тадқиқот натижаларини ҳисобга олиб, болалардаги сурункали HBV-инфекциясида яллиғланиш анемиясини қиёсий ташҳислаш мезонлари ишлаб чиқилди (1-жадвал).

Болалардаги сурункали HBV - инфекциясида яллиғланиш анемиясини қиёсий ташҳислаш

Феррокинетика кўрсаткичлари	Яллиғланиш анемияси	
	Рефрактер анемия	Норефрактер анемия
Гепсидин-25, ng/ml	Камайган ($\leq 28,680$)	Ошган ($\geq 56,367$)
Зардобдаги темир, мкмоль/л	Камайган ($\leq 8,49$)	Камайган ($\leq 5,22$)
Ферритин, ng/ml	Ошган ($\geq 130,8$)	Камайган ($\leq 29,9$)
Трансферриннинг эрувчан рецепторлари, mkg/ml	Меъёрда	Ошган ($\geq 2,76$)
Трансферрин, mg/dl	Камайган ($\leq 162,2$)	Ошган ($\geq 355,0$)
Трансферриннинг тўйиниш коэффициентлари	Камайган ($<2,0$)	Ошган ($> 2,0$)

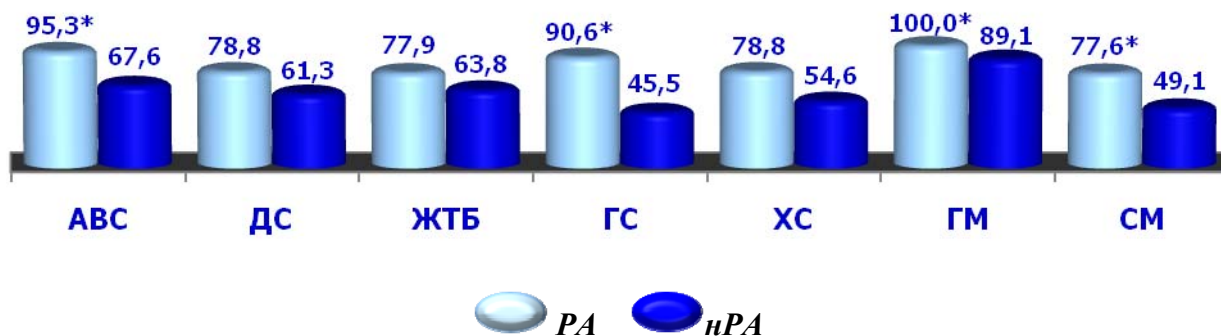
Изоҳ: қавс ичида меъерий кўрсаткичларнинг аҳамиятли бўлган тахминий мезонлари кўрсатилган: гепсидин – 39,401 ng/ml; зардобдаги темир – 15,4 мкмоль/л; ферритин – 62,2 ng/ml; трансферрин – 275,6 mg/dl; sTfR – 1,32–1,38 mkg/ml.

Шундай қилиб, болалардаги сурункали HBV-инфекцияда яллиғланиш анемияси ривожланиши генезида жигардаги патологик жараённинг фаоллиги ва касаллик давомийлигига боғлиқ ҳолда кечувчи иккита патогенетик вариантлар белгиланди. *Биринчиси* ферромаркерлар жойлашиш тартибида «ҳақиқий» темир танқислиги билан характерланади, темир танқислиги анемиясига хос – норефрактер анемия; *иккинчиси* темир қайта тақсимланиш танқислиги билан тавсифланади, гемосидероз учун хос бўлган рефрактер анемия. Болаларда сурункали HBV-инфекциясидаги яллиғланиш анемияси фонида гепсидин-25 экспрессияси касаллик давомийлиги ва фаоллигига боғлиқ ҳолда ўзгаришларга учрайди. Шу билан бирга организмдаги темир метаболизмининг асосий регулятори ҳисобланган ҳолда жигарнинг сурункали вирусли патологияси шароитида ушбу пептид яллиғланиш анемияси кечиш вариантларига боғлиқ ҳолда феррокинетиканинг турлитуман ўзгаришларини юзага келтиради. *HPA* учун зардобдаги темир ва ферритин аҳамиятининг камайиши фонида трансферрин спектрининг ошиши характерли; *PA* учун – трансферрин параметрларининг камайиши фонида ферритиннинг миқдорининг баландлиги хос. Яллиғланиш анемияси вариантларининг қиёсий ташҳисида ТТКни аниқлаш устувор ҳисобланади. Тадқиқот натижаларига асосан ихтиро учун IAP 05450 рақамли патент олинди. Бинобарин, паст гемоглобин, рангли кўрсаткич ва эритропенияни аниқлаш темир препаратлари билан даволашни бошлаш учун асос бўла олмайди. Темир танқислигини «ҳақиқий» ёки «тўпланиш» генезини аниқлаш учун ТТКни ҳисоблаш зарур.

Тадқиқот давомида олинган натижалар болалардаги сурункали HBV-инфекциясида яллиғланиш анемияси ривожланишининг патогенетик механизмларини аниқлаштириш имконини берди: **(Шарҳлаш)**. Болалардаги сурункали HBV-инфекцияси яллиғланиш анемияси патогенезида муҳим омил ҳисобланади. Вирус таъсири остида иммун тизим фаоллашуви яллиғланишнинг ривожланиши билан бирга кечади. Яллиғланиш олди цитокинлари (IL–1, IL–6) синтези ошади ва улар ўз навбатида жигарда гепсидин–25 экспрессиясини кучайтиради, натижада энтероцитлар, макрофаглар ва гепатоцитлар хужайраларидан темирнинг чиқиши блокланади. Гепсидиннинг узоқ муддатли ошган даражаси ичакларда темирнинг

сўрилишини камайишига олиб келади, шунингдек, деподан темир мобилизациясига қаршилик кўрсатади, бу, умуман олганда, гипоферримия ривожланиши, ҳақиқий темир танқислиги (темир етишмовчилиги анемияси тури бўйича) – яллиғланиш анемиясининг рефрактер бўлмаган вариантга олиб келади. Натижада ушбу жараёнлар эритропозтик фаолликнинг камайиши, гипоксиянинг ошиши ҳамда эркин радикалларнинг тўпланишига олиб келади. Оқибатда жигарда патологик жараённинг чуқурлашуви, гепатоцитларда гепсидин–25 синтезининг камайиши ҳамда болалар организмида темир метаболизмининг бузилиши юз беради. Гепсидин-25 нинг паст қийматларида темирнинг ичакларда тартибсиз сўрилиши ва ферритиннинг гемосидеринга трансформацияси содир бўлади, бунинг натижасида яллиғланиш анемияси рефрактер кечишининг клиник намоён бўлиши билан организмнинг темирга ҳаддан ташқари тўйиниши ривожланади.

Диссертациянинг «**Болаларда яллиғланиш анемияси фониди сурункали HBV-инфекциясининг кечиш хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида болалардаги сурункали HBV-инфекцияси кечиши шаклланишида яллиғланиш анемиясининг аҳамияти борасидаги тадқиқот натижалари келтирилган. Яллиғланиш анемиясининг рефрактер кечиши норефрактер вариантга таққосланганда сурункали HBV-инфекциясининг клиник зўрайиш муддатини узайтириб ($4,7 \pm 0,2$ ойгача), узоқ муддатли гиперферментемия ва вирус фаоллиги ривожланишига олиб келди, касалликнинг яққол (72,9%) ва прогрессив (49,4%) шакллари устунлиги ҳам ушбу ҳолатни тасдиқлади ва чўзилувчан сурункали стресс ҳолатини характерлади. Барча клиник синдромларнинг қатъий устунликка эгаллиги ($p < 0,01$) болалардаги яллиғланиш анемияси фониди сурункали HBV-инфекциясининг клиник кўринишининг алоҳида хусусияти бўлиб ҳисобланди. Бунда гуруҳ ичи таҳлили РАли болаларда астеновегетатив (95,3%), геморрагик (90,6%), гепатомегалия (100%) ва спленомегалия (77,6%) каби синдромларнинг устунлигини аниқлади (3-расм).

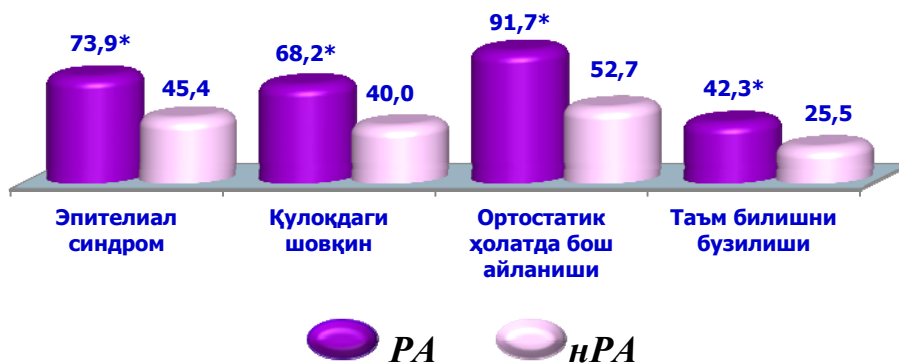


Изоҳ: АВС – астеновегетатив синдром; ДПС – диспепсик синдром; ЖТБ – жигарни ташқи белгилари; ХС – холестатик синдром; ГС – геморрагик синдром; , ГМ – гепатомегалия; СМ – спленомегалия; * – таққослаш гуруҳидаги фарқларнинг ишончлилиги, $p < 0,05-0,001$.

3-расм. Яллиғланиш анемияси вариантларига боғлиқ ҳолда сурункали HBV- инфекциясининг клиник синдромлари.

Терининг рангпарлиги ва қуруқлиги (100%) каби терининг трофик ўзгаришлари эътиборни ўзига тортди. Бошқа синдромлар яққоллигида камроқ фарқлар кузатилди. Тадқиқот жараёнида касалликнинг клиник кечиши таҳлили сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини клиник ташҳислаш мезонлари бўлиб хизмат қилган шартли-спецификлик симптомларни аниқлаш имконини берди (4-расм).

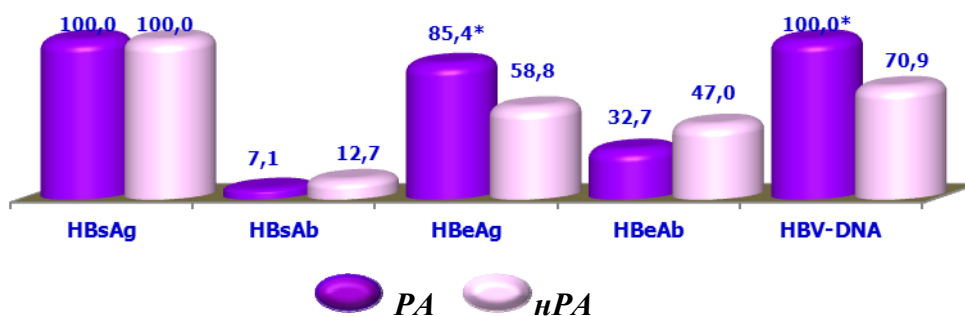
Шу билан бирга, айниқса *РА* фонида, ортостатик ҳолатга ўтишда кучаявчи бош айланиши билан бирга кўз олдининг живирлашиши кўринишида қоронғилашиши (91,7%), қулоқларда шовқин ва юрак уришининг тезлашиши (68,2% ва 64,7%) каби беморларнинг шикоятлари информативлиги маълум бўлди. Эпителиал синдром тирноқларнинг синувчанлиги (89,4%), сочларнинг тўкилиши (77,6%) ҳамда оғиз бурчакларини бичилиши (60,0%) шаклида намоён бўлди. *РА*да *нРА* га қараганда таъм сезишнинг бузилиши (*pica chlorotica*) - пикацизм - лой, бўр, тупроқ ейиш (1,6 марттага) ва патоосмия – лок, бўёқ, ацетон каби ёқимсиз ҳидларни ҳидлашга ўчлик (1,7 марттага) кўп учради.



Изоҳ: * – таққослаш гуруҳидаги фарқларнинг ишончилиги $p < 0,05-0,001$.
4-расм. Сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси учун характерли бўлган шартли-специфик симптомлар.

Биокимёвий тадқиқот натижаларининг қиёсий таҳлили жигар функционал шикастланишларининг етакчи кўрсаткичлари бўлиб ҳисобланган қуйидаги синдромлар *РА*нинг оғирроқ кечишини тасдиқлади: узоқ чўзилувчан гиперферментемияли цитоллиз (82,4%), мезенхимал-яллиғланиш (92,9%) ҳамда эндотоксемия (95,3%).

Тадқиқотнинг навбатдаги босқичида HBV-инфекция маркер ҳолати яллиғланиш анемиясининг вариантыга боғлиқ ҳолда таҳлил қилинди (5-расм). Текширилган беморларда маркер ҳолат HBsAg нинг яллиғланиш анемиясининг вариантыга боғлиқ бўлмаган ҳолда барча болаларда учраши билан тавсифланди. Бунда HBsAb *РА*ли беморларнинг $7,1 \pm 2,7\%$ да ва *нРА* ли беморларнинг $12,7 \pm 4,5\%$ да аниқланди ($p > 0,05$).



Изоҳ: * - таққослаш гуруҳидаги фарқларнинг ишончилиги, $p < 0,05-0,001$.
5-расм. Болаларда яллиғланиш анемияси турига кўра HBV маркерлари учраши.

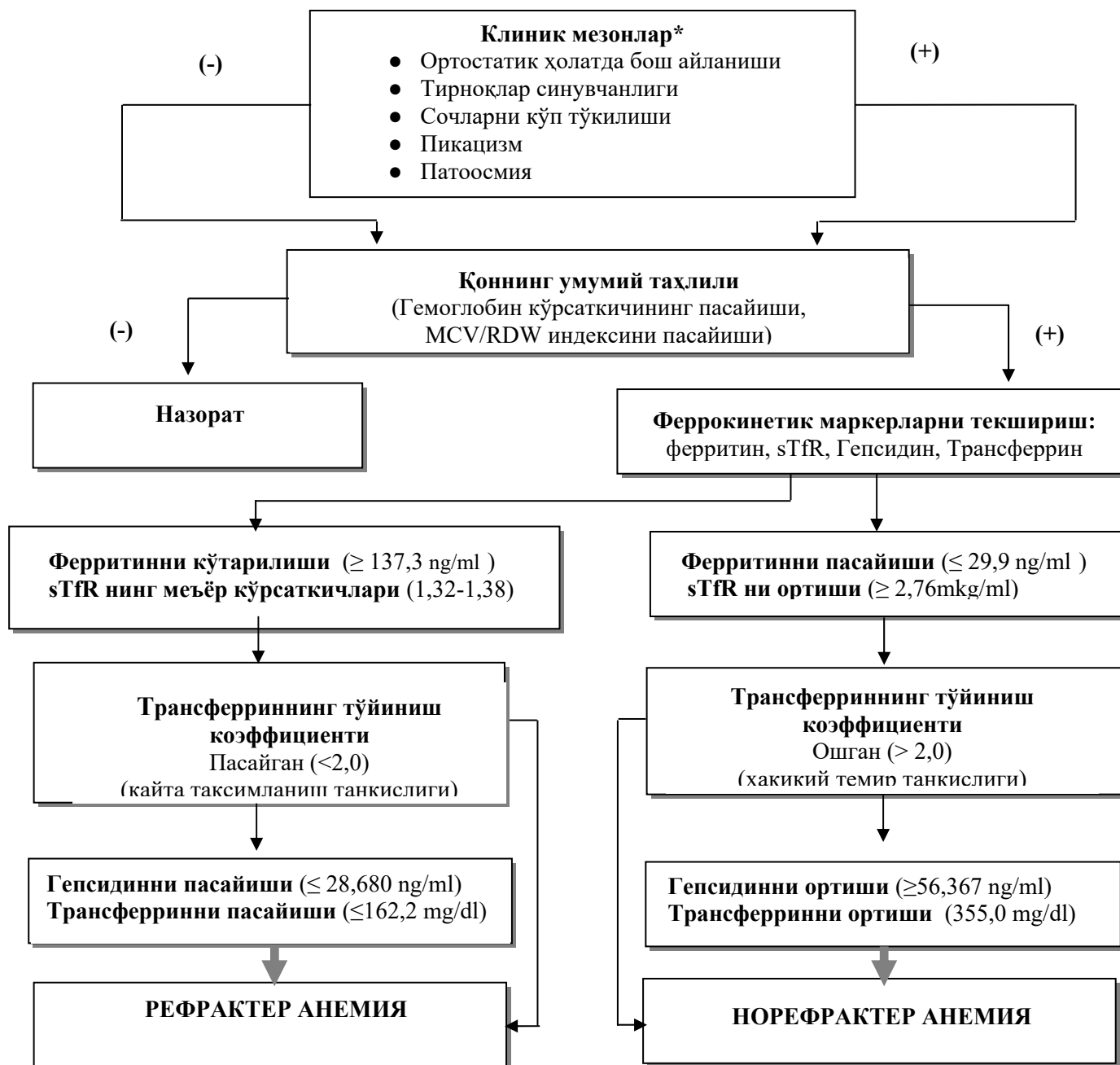
Юқори инфизицираниш ҳақида гувоҳлик берувчи маркер – HBeAg – *РА* ли бемор болаларда кўпроқ аниқланди ($85,8 \pm 3,8\%$, *нРА* ли бемор болаларда

58,2±6,7%, $p < 0,001$). Бунда HBeAg га қарши антителолар I гуруҳдаги беморларнинг 31,7±5,1% да ва II гуруҳдаги болаларнинг 47,3±6,7% да учради ($p > 0,05$). Ядро антигенига қарши антитело (HBsOrAb) суммар қийматида статистик фарқланмади ва иккала гуруҳнинг кўпчилиги беморларида аниқланди (94,1±2,5% ва 87,3±4,5% мос равишда I ва II гуруҳ беморларда, $p > 0,05$). Шу билан бир қаторда, фаол репликация маркери HBV-DNA ишончли равишда яллиғланиш анемиясининг рефрактер вариантли бемор болаларда кўпроқ учради (100,0%, 70,9±6,1% га нисбатан, $p < 0,05$).

Шундай қилиб, болаларда сурункали HBV-инфекциянинг клиник кечишини қиёсий таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, яллиғланиш анемиясининг ривожланиши касалликнинг клиник-биокимёвий синдромларининг чўзилувчанлиги ва HBV-инфекция фаоллиги ошишини юзага келтиради. Шу билан бирга *P*Анинг ривожланишига сурункали HBV-инфекциянинг зўрайиши ва оғир кечишига олиб борувчи negative-stress-factor сифатида қараш зарур, бунда ҳал қилувчи омил сифатида HBV антигениндуцирланган патологик механизмлар юзага чиқади, бу икки параллел ўзаро оғирлаштирувчи жараёнлар ривожланишини шакллантиради. Тадқиқот давомида олинган маълумотлар барча далиллар билан биргаликда сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини ўз вақтида ташҳислаш ўта муҳимлигини алоҳида таъкидлайди.

Ушбу тадқиқот натижаси сифатида яллиғланиш анемияли сурункали вирусли гепатит билан оғриган беморларни аниқлаш ва реабилитация қилиш Дастури асосига киритилган сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини дифференциал ташҳислаш алгоритми ишлаб чиқилди (6-расм). Дастур жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома каби сурункали В гепатитнинг ножўя оқибатларининг олдини олиш мақсадида сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемияси диагностикасига дифференциал ёндашув ва касалликни ўз вақтида аниқлаш, ҳамда кузатувнинг стационаргача ва/ёки стационар босқичларида уларга адекват ёрдам кўрсатишга мўлжалланган. Дастурнинг болалар даволаш-профилактика муассасалари ишига татбиқ этилиши тиббий-ижтимоий ва иқтисодий самарадорликка эришиш имконини берди. Дастурнинг тиббий-ижтимоий самарадорлиги сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясини ташҳислаш сифатини 30% га яхшилаш, асоратлар эпизодини камайтириш, яллиғланиш анемияси фонида сурункали HBV-инфекциясининг жадаллашган шакллари ривожланишини 24,6% га қисқартириш, кўшма вирусли-соматик патологиядан азият чекаётган болалар ҳаёт сифати даражасини яхшилаш ҳамда сурункали вирусли жигар патологияси билан оғриган болаларда темир билан тўйиниш синдромини даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш соҳасида келгуси тадқиқотлар учун илмий база яратишдан иборат. Дастурнинг иқтисодий самарадорлиги ҳисоблаб чиқилганда сурункали HBV-инфекцияли бемор болаларда 1000 ўрин/йил айланиши ҳисобида 225248,0 млн сўм миқдоридаги иқтисодий самарадорликка эришиш имконини бериши аниқланди.

Сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг қиёсий ташхислаш АЛГОРИТМИ



6-расм. Болалардаги сурункали HBV-инфекцияли болаларда яллиғланиш анемиясининг қиёсий ташхислаш Алгоритми

Изоҳ: * - икки ва ундан кўп белгиларнинг бўлиши; Пикацизм – кесак, бўр ва тупрокни ейиш; Патоосмия – нохуш ҳидларни ёктириш.

Меъёр кўрсаткичлар: Гепсидин - 39,401 ng/ml; Ферритин - 62,2 ng/ml; sTfR – 1,32-1,38mkg/ml; Трансферрин -275,6 mg/dl.

ХУЛОСА

«Болаларда сурункали HBV-инфекцияси кечишида яллиғланиш анемиясини патогенетик аҳамияти ва ташхислашни такомиллаштириш» мавзусида олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра қуйидаги хулосаларга келинди:

1. Сурункали HBV-инфекцияли болаларни комплекс текшириш яллиғланиш анемиясининг юқори даражаси (94,6%), кўпроқ (60,7%) рефрактер вариантда кечиши ва жигарда патологик жараённинг жадаллашиши (49,4%) хослиги аниқланди.

2. Болаларда яллиғланиш анемиясини ривожланиши генезида сурункали HBV-инфекция кечишига боғлиқ ҳолда икки патогенетик варианты аниқланди. Биринчиси «хақиқий» темир танқислигига хос ферромаркерлар билан характерланади, темир танқислиги анемиясига хос – *норефрактер анемия*; иккинчиси темирнинг қайта тақсимланиши танқислиги билан характерланади, гемосидероз учун хос бўлган *рефрактер анемия*.

3. Болалардаги сурункали HBV-инфекцияда яллиғланиш анемияси фонида гепсидин – 25 экспрессияси касаллик давомийлиги ва фаоллигига боғлиқ ҳолда ўзгаришларга учрайди. Бунда *нРА*да гепсидин – 25 нинг қатъий юқори даражаси ҳамда *РА*да ўсиб борувчи организмнинг компенсаторлик имкониятларга қобилиятсизлиги ва гепатоцитларда пептид тизимини бошқарувчи блок ривожланишининг танқислигини акс эттиради.

4. Сурункали HBV-инфекцияли болаларда темир метаболизми анемиянинг кечиш вариантларига боғлиқ ҳолда турли-туман ўзгаришларга учрайди. *нРА* учун ферритин ва зардобдаги темир аҳамиятининг камайиши фонида трансферриннинг ошиши характерли; *РА* учун – трансферрин параметрлари камайиш фонида ферритиннинг юқори бўлиши хос. Яллиғланиш анемияси вариантларини қиёсий ташҳислашда ТТКни аниқлаш устувор ҳисобланади.

5. Яллиғланиш анемияси, айниқса, *РА* ривожланиши касалликнинг клиник-биокимёвий синдромлари ҳамда сурункали HBV-инфекция фаоллигини муддатининг узайишини юзага келтиради. Патогенетик нуқтаи назаридан ушбу ўзгаришлар HBV - антигениндуцирланган патологик стресс-реакцияларни акс эттирадики, улар натижасида икки параллел ўзаро оғирлаштирувчи жараёнлар ривожланишини юзага келтирувчи шикастловчи механизмлар шаклланади.

6. *РА*да *нРА* билан таққосланганда астеновегетатив (95,3%), геморрагик (90,6%) синдромлар ва яққол гепатоспленомегалия (88,3%) болаларда сурункали HBV - инфекция клиник кечишининг асосий хусусияти бўлиб ҳисобланади. Яллиғланиш анемиясини клиник ташҳислашда ортостатик бош айланиши (91,7%), эпителиал синдром (73,9%) ҳамда таъм ва ҳид билиш қобилиятининг йўқолиши (42,3%) каби шартли-специфик симптомлар информатив ҳисобланади.

7. Болалардаги яллиғланиш анемияси фонида сурункали HBV-инфекцияда, айниқса, *РА*да, биокимёвий ўзгаришлар жигар функционал ҳолатининг чуқур бузилиши билан характерланади. Қуйидаги синдромлар жигар шикастланишининг етакчи биокимёвий кўрсаткичлари: узок чўзилувчан гиперферментемияли цитоллиз (82,4%), мезенхимал-яллиғланиш (92,9%), эндотоксемия (95,3%) ҳамда юқори яллиғланиш индекси (76,9%) ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

ИКРАМОВА НОДИРА АНВАРОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ ВОСПАЛЕНИЯ В ТЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ НВУ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ–2019

Тема диссертация по медицинским наукам (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.3.PhD/Tib341.

Диссертационная работа выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Педиатрии.

Автореферат на двух 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: **Умарназарова Зулхумар Ерназаровна**
доктор медицинских наук

Хайбуллина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в «__» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 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, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 год.
(Протокол рассылки № ____ от _____ 2019 года).

А. В. Алимов

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

Э.А. Шамансурова

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

Д. И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на проведение масштабной вакцинопрофилактики гепатита В, до настоящего времени проблема хронической HBV-инфекции остается одной из актуальных проблем здравоохранения, сохраняя высокую медико-социальную значимость во всем мире ^{4,5}. Проблема хронической HBV-инфекции у детей определяется сложностью патогенетических аспектов, тяжестью осложнений, высокой стоимостью и ограниченной эффективностью лечения, что в совокупности способствует формированию тяжелых прогрессирующих форм (до 25%) и создает предпосылки рассматривать данное заболевание в качестве “поставщиков” таких грозных по своей сути уже самостоятельных нозологий – цирроза (8–20%) и рака печени (до 5,4%). При этом модифицирующими факторами прогрессирования патологического процесса в печени выступают различные состояния, которые, протекая в ракурсе сопутствующих заболеваний, обуславливают развитие двух и более взаимоусугубляющих процессов.

Существенное влияние на течение хронической HBV-инфекции оказывают анемии воспаления, инициаторами которой являются провоспалительные цитокины. Согласно информационным источникам, вариация частоты анемии воспаления при хронической патологии печени находится в высоких пределах (72–95% случаев). Это можно поставить в причинную связь не только с общими медико-социальными проблемами, такими как недостаток должного внимания к лечению анемии воспаления (80%) или полное игнорирование (30%), развитие рефрактерности к лечению (40%), частые рецидивы хронической HBV-инфекции (100%), но и точками соприкосновения патогенетических аспектов этих патологий. В частности, это участие печени в синтезе таких ключевых представителей метаболизма железа как гепсидин (главный железорегуляторный гормон), трансферрин (белок, транспортирующий железо в клетки) и в депонировании железа (ферритин), нарушение баланса которых в условиях вирусной персистенции приводит к развитию двух параллельных взаимоусугубляющих процессов. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием конкретных патогенетических схем развития анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей. Учитывая изложенное, изучение данной проблемы является одним из актуальных направлений в детской гепатологии.

В настоящее время в нашей стране принимаются масштабные целевые меры, по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи, особенно, по охране материнства и детства, проведены заметные мероприятия по

⁴ WHO / Global hepatitis report, 2017.

⁵ EASL Clinical Practice Guidelines. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. JHepatol. 2017; 67:370–398.

диагностике, лечению и профилактике хронической HBV-инфекции у детей. Согласно Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годы, для дальнейшего улучшения оказания медицинской помощи населению поставлены важные задачи, направленные на «укрепление здоровья семьи, охраны материнства и детства, расширение услуг медицинской помощи детям и матерям, оказание им специализированной и высокотехнологической медицинской помощи, предпринять в широком масштабе меры по снижению младенческой и детской смертности»⁶. Исходя из этого, в настоящее время важное значение приобретает изучение аспектов анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией в рамках оказания специализированной медицинской помощи, направленные на улучшение качества жизни и снижение показателей инвалидности у детей, путем предотвращения развития прогрессирующих форм заболевания и риска развития неблагоприятных исходов как цирроз и рак печени.

Настоящая диссертационная исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики – V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. 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. В Узбекистане были изучены аутоиммунные анемии, эффективность различных препаратов в лечении анемии у взрослого контингента больных хроническим гепатитом В (Эшов Н.Р., 2004; Маликов

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

О.М., 2005). Были проведены экспериментальные работы по исследованию обмена железа в печени (Акбарова Д.Ш., 2004; Бабаджанова Ш.А., 2005).

В последние годы в литературе появились работы по изучению уровня гепсидина в сыворотке крови в зависимости от гистологической активности хронического гепатита С (Fujita N., 2008; Tsochatzis E., 2010; Toima S., 2010); изучены изменения в метаболизме железа у больных хроническим гепатитом С на фоне противовирусного лечения (Жданов К.В., 2009; Герман Е.Н., 2009; Козлов К.В., 2009). Данные исследования показали противоречивые результаты и проводились исключительно у взрослого контингента больных. Очевидным остается то, что недостаточное знание аспектов диагностики анемии воспаления, а вследствие этого недифференцированный подход к терапии не только затрудняют прогресс в лечении хронической HBV-инфекции, но и существенно ухудшают течение основного заболевания.

Следовательно, хроническое воспаление в условиях вирусной персистенции способствует формированию порочного круга дисрегуляции гомеостаза железа и утяжелению как анемии, так и хронической HBV-инфекции. В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные о конкретных патогенетических механизмах развития анемии воспаления у детей, больных хронической HBV-инфекцией, 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 научно-исследовательской работы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии и прикладного гранта А-10-СС-О-13694 АДСС 1.3 «Триггер факторы в прогрессировании хронической вирусной патологии печени у детей: анемия воспаления (патогенез, диагностика и лечение)».

Целью исследования явилась разработка информативных диагностических критериев и усовершенствование патогенетической схемы анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей.

Задачи исследования:

выявить частоту встречаемости анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей;

установить закономерности изменений уровня пептида гепсидина-25 во взаимосвязи с провоспалительными цитокинами (IL-1, IL-6) в зависимости от вариантов течения анемии воспаления, активности и давности патологического процесса в печени при хронической HBV-инфекции у детей;

определить диагностическую и патогенетическую значимость феррокинетических маркеров (трансферрин, sTfR, ферритин, сывороточное железо) в формировании течения анемии воспаления у детей, больных хронической HBV-инфекцией;

изучить особенности клинико-биохимического течения и маркерного профиля хронической HBV-инфекции у детей в зависимости от вариантов течения анемии воспаления;

разработать патогенетическую схему и диагностические критерии анемии воспаления у детей, больных хронической HBV-инфекцией.

Объектом исследования были 148 детей в возрасте от 3 до 18 лет с хронической HBV-инфекцией, госпитализированные в гепатологический центр при РСНПМЦ педиатрии МЗ РУз.

Предмет исследования. Для проведения исследования использовалась цельная кровь и сыворотка детей с хронической HBV-инфекцией.

Метод исследования. Были использованы общеклинические, биохимические, иммунологические, молекулярно-биологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана высокая (94,6%) частота анемии воспаления с акцентом развития рефрактерных вариантов течения (60,7%) и прогрессирования патологического процесса в печени (49,4%) у детей с хронической HBV-инфекцией;

выявлен механизм развития анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей: в ранних периодах заболевания развивается картина нерефрактерной анемии с развитием "истинного" дефицита железа; с увеличением длительности заболевания и углубления патологического процесса в печени – рефрактерный вариант анемии с развитием перераспределительного дефицита железа;

установлена патогенетическая значимость пептида гепсидина-25 в развитии вариантов течения анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей, которая зависит от активности патологического процесса в печени и длительности заболевания;

определена диагностическая значимость вычисления коэффициента насыщения трансферрина для дифференциальной диагностики вариантов течения анемии воспаления;

доказано, что развитие анемии воспаления обуславливает пролонгирование клинико-биохимических синдромов заболевания и HBV-вирусной активности, в патогенетическом отношении эти изменения отражают HBV-антигениндуцированные патологические стресс-реакции, в результате которых формируются повреждающие механизмы, определяющие развитие двух параллельных взаимоусугубляющих процессов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана патогенетическая схема генеза развития анемии воспаления с выявлением вариантов течения при хронической HBV-инфекции у детей;

установлена патогенетическая значимость пептида гепсидина-25 в развитии вариантов течения анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей, которая зависит от активности патологического процесса в печени и длительности заболевания;

рекомендовано вычисление коэффициента насыщения трансферрина: $KHT = sTfR / \log(\text{ферритина})$ для установления дефицита железа "истинного" либо накопительного генеза;

определены спектры информативных условно-специфических симптомов для анемии воспаления, доминирующих клинических и биохимических синдромов хронической HBV-инфекции у детей, позволяющие расширить широту диагностических характеристик;

разработан алгоритм и программа дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных хронической HBV-инфекцией;

установлена низкая информативность триады параметров (гемоглобина, цветного показателя, эритроцитов) и сывороточного железа в диагностике анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей;

предложены ориентировочные критерии дифференциации вариантов течения анемии воспаления по показателям гемограммы у детей с хронической HBV-инфекцией.

Достоверность результатов исследования обосновывается соответствием методологического подхода целям и задачам исследования, достаточным количеством клинического материала, корректной статистической обработкой цифровых данных с указанием статистической значимости отличий.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость заключается в установлении механизмов формирования анемии воспаления с различными патогенетическими вариантами течения у детей с хронической HBV-инфекцией. Выявленные приоритеты в генезе развития и дифференциальной диагностике анемии воспаления с позиций изучения уровня пептида гепсидина-25 и феррокинетических маркеров служат научно обоснованной базой для создания лабораторной основы диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. Доказанный факт негативного влияния анемии воспаления, особенно ее рефрактерных вариантов на течение хронической HBV-инфекции, предопределяет формирование новых концепций в познании и расшифровке данной проблемы.

Практическое значение данного исследования заключается в разработке конкретной патогенетической схемы, алгоритма и программы дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией, внедрение которых позволит своевременно выявлять рефрактерные варианты анемий, что облегчит реальную возможность снижения развития прогрессирующих форм хронического вирусного гепатита и риска формирования таких неблагоприятных исходов как цирроз и рак печени и в целом улучшить качество жизненного уровня больных детей.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией:

получен патент на изобретение в агентстве по Интеллектуальной собственности №IAP 05450, 18.08.2017г. по теме «Способ дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных хроническим вирусным гепатитом». Данное изобретение позволяет выявление рефрактерных и не рефрактерных вариантов течения анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией;

разработаны и внедрены в практику здравоохранения схема патогенеза и алгоритм, которые вошли в основу Программы дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией, включены в методическую рекомендацию «Подходы к диагностике и лечению анемии воспаления у детей с хронической вирусной патологией печени» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-д/436 от 03.04.2015 г.). Внедрение Программы позволило улучшить качество диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией на 30%, снизить эпизоды осложнений и развитие прогрессирующих форм заболевания на 24,6%;

полученные результаты внедрены в практическую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии; Кибрайского районного медицинского объединения. Внедрение результатов исследования привело к экономии средств (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/249 от 27.12.2018 г.);

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 49 научных работ, в том числе 7 журнальных статей, из них 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах (Россия, Австрия), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций. Получен патент на изобретение № IAP 05450.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 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 о хронической HBV-инфекции и анемии воспаления у детей**» представлен обзор литературных данных на примере источников зарубежной и отечественной литературы, проведен анализ современных представлений об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике хронической HBV-инфекции у детей, а также обзор публикаций, в которых рассмотрены вопросы по анемии воспаления, по основному регулятору метаболизма железа пептиду гепсидину. 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 хронической HBV-инфекцией**» описаны материалы и методы исследований. Настоящая работа выполнялась на протяжении 2012–2017 гг. в РСНПМЦ педиатрии МЗ РУз, в отделе гепатологии. Обследовано 148 детей в возрасте от 3 до 18 лет. В ходе комплексного обследования детей с хронической HBV-инфекцией установлена высокая частота анемии воспаления – 94,6%. Из них I группу составили 85 (60,7%) детей с хронической HBV-инфекцией (57,8% с выраженной и 42,2% с умеренной активностью), у которых в анамнезе отмечалась резистентность к лечению ферропрепаратами – рефрактерный вариант анемии воспаления (*РА*). II группу составили 55 (39,3 %) детей, у которых отмечалась положительная динамика на лечение препаратами железа – нерефрактерный вариант анемии воспаления (*нРА*). В эту группу вошли 72,4% детей с минимальной и 27,6% с умеренной активностью хронической HBV-инфекции.

Об активности процесса судили по выраженности клинических симптомов, активности биохимических показателей в сыворотке крови, а также по данным инструментальных исследований печени и селезенки. По отношению уровня *sTfR* к десятичному логарифму ферритина вычислялся коэффициент насыщения трансферрина (КНТ).

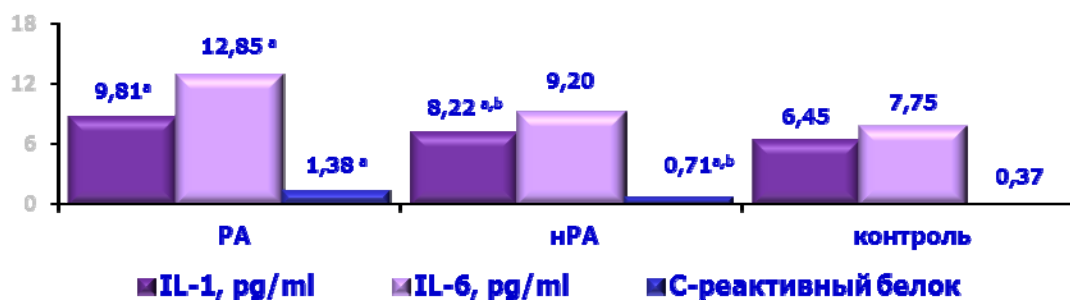
Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе «Mindray» модели BC-5800 (Китай). Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммарные HBcorAb – методом ИФА с использованием наборов «Human» (Германия) на ИФА анализаторе «Hospitex Diagnostics». ПЦР исследование для качественного и количественного определения HBV DNA проводили наборами «Gene Pak RNAPCR test», ООО «Изоген» (Россия).

Специальные методы исследования включали определение методом ИФА пептида гепсидина-25 с использованием набора фирмы «Enzima Immunoassay» (США). Трансферрин, растворимые трансферриновые рецепторы (*sTfR*), ферритин, сывороточное железо и С-реактивный белок (СРБ) определяли с использованием наборов «Accu-Bind» (США). Провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6) – с использованием наборов «eBioscience» (Австрия). 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-2010, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации «**Диагностические аспекты анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией**» представлен анализ основных маркеров метаболизма железа и медиаторов развития воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от вариантов течения анемии.

Изучение информативности эритроцитарных индексов гемограммы при анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией показало, что для *РА* было характерно нормоцитарное нормохромное, для *нРА* – микроцитарное гипохромное течение анемии, где точкой дифференциации служило вычисление индекса MCV/RDW в соотношении с MCH . Полученный факт свидетельствовал о различии генеза развития вариантов течения анемии воспаления и предопределил дальнейший ход исследования – выяснение патогенетических механизмов развития. Так, на начальном этапе установлена значимость провоспалительных цитокинов и пептида гепсидина-25 в формировании течения анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. Изучение маркеров системного воспаления (IL-1, IL-6, СРБ) позволило установить высокий воспалительный индекс у обследованных больных (рис. 1), особенно у детей с *РА* (IL-1 до $9,81 \pm 0,63$ pg/ml; IL-6 до $12,85 \pm 0,50$ pg/ml и СРБ до $1,38 \pm 0,20$ mg/l, при контроле соответственно $6,45 \pm 0,34$ pg/ml, $7,75 \pm 0,75$ pg/ml и $0,37 \pm 0,19$ mg/ml, $p < 0,05$).



Примечание: b – достоверность различий между группами, a – к контролю ($p < 0,05-0,01$)

Рис. 1. Маркеры системного воспаления при хронической HBV-инфекции у детей в зависимости от вариантов анемии воспаления

Базируясь на информационных источниках, согласно которым цитокины ряда IL-1 и IL-6 являются основными стимулами экспрессии гепсидина-25, можно было бы предположить выявление высоких значений данного пептида у обследованных больных. Вопреки этому динамика гепсидина-25 – основного регулятора метаболизма железа – выявила неоднозначные результаты, а именно дети с хронической HBV-инфекцией при анемии воспаления распределились на 2 категории – 69,5% детей с низким ($28,68 \pm 0,6$ ng/ml) и 30,5% с высоким ($56,37 \pm 1,6$ ng/ml) уровнем гепсидина-25 (при

контроле $39,4 \pm 1,7$ ng/ml), что соответствовало в первом случае подавляющему большинству (91,7%) больных с *РА*, во втором – большинству (81,9%) детей с *нРА*. Эти данные натолкнули нас на поиск выявления причин разнонаправленности полученных результатов. Представляло интерес изучить уровень гепсидина-25 в зависимости от активности хронической HBV-инфекции у детей. Так, сравнительный анализ показал (рис. 2), что по мере увеличения активности патологического процесса в печени уровень гепсидина-25 в сыворотке крови снижался с $66,1 \pm 3,7$ ng/ml до $24,4 \pm 0,7$ ng/ml. При этом наиболее высокие значения уровня гепсидина-25 отмечались среди детей с минимальной активностью хронической HBV-инфекции ($66,1 \pm 3,7$ ng/ml), что было характерно для детей с нерифрактерным вариантом анемии воспаления. Вместе с тем самые низкие значения уровня гепсидина-25 были выявлены при выраженной степени активности $24,4 \pm 0,7$ ng/ml, тогда как у детей при умеренной активности его параметры составили $35,0 \pm 1,1$ ng/ml ($p < 0,001$).



Примечание: * – достоверность различий к группе контроля; ^a – между минимальной и умеренной активностью; ^b – минимальной и выраженной; ^c – умеренной и выраженной активностью хронической HBV-инфекции ($p < 0,05-0,001$).

Рис. 2. Уровень гепсидина-25 в зависимости от активности хронической HBV-инфекции у детей с анемией воспаления, ng/ml

Поскольку хроническая HBV-инфекция – длительно протекающий процесс, мы изучили уровень гепсидина-25 в зависимости от давности заболевания и получили аналогичный расклад значений. Так, характерно повышенный уровень гепсидина-25 в сыворотке крови до $62,90 \pm 4,8$ ng/ml в начальных периодах заболевания принимал тенденцию к снижению по мере увеличения патологического процесса в печени до $16,47 \pm 0,6$ ng/ml. Видимо, если в случаях *нРА* это рассматривается как допустимый процесс в виде ответа повышения синтеза гепсидина-25 на воспалительный стимул, то в случаях *РА*, особенно в поздних периодах хронической HBV-инфекции, это свидетельствует о нарушении его синтеза в гепатоцитах, что приводит к нарушению обмена железа в организме детей.

Немаловажное значение в метаболизме железа играют маркеры феррокинетики, мы изучили их диагностическую информативность в патогенезе анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. Так, оценка различных феррокинетических тестов выявила зависимость от

варианта течения анемии воспаления. На фоне общего дефицита железа наиболее низкие значения сывороточного железа отмечались среди детей с *hPA* ($p < 0,001$). При этом наиболее высокий уровень ферритина оказался у больных с *PA* (в более чем 4,4 раза относительно группы детей с *hPA* и в 2,1 раза относительно контроля). В отличие от этого уровень трансферрина у данной категории детей был наиболее низкий ($p < 0,01$). Наряду с этим в изменениях sTfR отмечалась следующая тенденция. Если у детей с *PA* параметр имел приближенные значения к контролю и статистически не различался (sTfR – $1,34 \pm 0,02$ mkg/ml, $p > 0,05$), то в группе детей с *hPA* показатель был значительно повышен (sTfR – до $2,76 \pm 0,03$ mkg/ml, при контроле sTfR – $1,38 \pm 0,02$, $p < 0,001$). По-видимому, это связано с недостатком железа для эритропоэза и снижением гемоглобинизации эритроцитов. При этом, расчет показателя КНТ свидетельствовал о том, что дети с хронической HBV-инфекцией на фоне *hPA* имели “истинный” дефицит железа КНТ $> 2,0$ ($2,237 \pm 0,18$), что указывает на истощение запасов железа в депо. В то же время больные с *PA* имели перераспределительный дефицит железа КНТ $< 2,0$ ($0,994 \pm 0,01$), свидетельствующий о достаточном содержании железа в депо. Учитывая изложенные выше результаты исследования, разработаны критерии дифференциальной диагностики анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией

Показатель феррокинетики	Анемия воспаления	
	Рефрактерная	Нерефрактерная
Гепсидин-25, ng/ml	Снижен ($\leq 28,680$)	Повышен ($\geq 56,367$)
Сывороточное железо, мкмоль/л	Снижено ($\leq 8,49$)	Снижено ($\leq 5,22$)
Ферритин, ng/ml	Повышен ($\geq 130,8$)	Снижен ($\leq 29,9$)
Растворимые рецепторы трансферрина, mkg/ml	В норме	Повышен ($\geq 2,76$)
Трансферрин, mg/dl	Снижен ($\leq 162,2$)	Повышен ($\geq 355,0$)
Коэффициент насыщения трансферрина	Снижен ($< 2,0$)	Повышен ($> 2,0$)

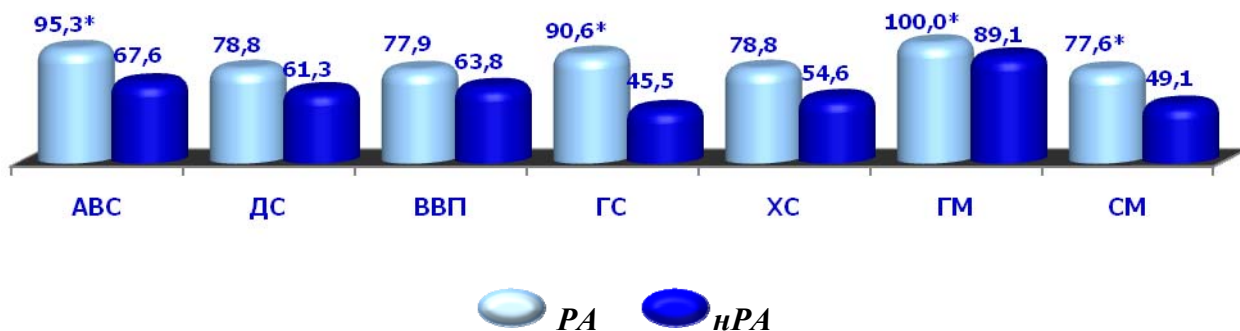
Примечание: в скобках указаны ориентировочные критерии в цифровых значениях при контрольных показателях: гепсидин 39,401 ng/ml; сывороточное железо 15,4 мкмоль/л; ферритин 62,2 ng/ml; трансферрин 275,6 mg/dl; sTfR 1,32–1,38 mkg/ml.

Таким образом, в генезе развития анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией установлено два патогенетических варианта течения, которые зависят от активности патологического процесса в печени и длительности заболевания. *Первый*, характеризуется “истинным” дефицитом железа с раскладкой ферромаркеров, свойственных ЖДА – нерефрактерная анемия; *второй* характеризуется пере-распределительным дефицитом железа, характерным для гемосидероза – рефрактерной анемии. На фоне анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей экспрессия гепсидина-25 претерпевает изменения, которые зависят от активности и длительности заболевания. Для *hPA* характерно повышение трансферринового спектра на фоне сниженных значений сывороточного железа и ферритина; для *PA* – высокие значения ферритина на фоне

сниженных трансферриновых параметров. Приоритетом в дифференциальной диагностике вариантов анемии воспаления является вычисление КНТ. На основании результатов исследования получен патент на изобретение № IAP 05450. Следовательно, выявление низкого гемоглобина, цветного показателя и эритропении не может служить основой для начала терапии препаратами железа. Для выявления дефицита “истинного” железа либо накопительного генеза необходимо вычисление КНТ.

Полученные результаты позволили нам конкретизировать патогенетический механизм развития анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей: **(Интерпретация)**. Пусковым фактором в патогенезе анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией является вирусная репликация в печени. Активация иммунной системы под воздействием вируса сопровождается развитием воспаления. Повышается продукция провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6), которые в свою очередь усиливают экспрессию гепсидина-25 в печени. Механизм действия гепсидина-25 состоит в блокаде функции ферропортина, в результате чего блокируется выход железа из клеток: энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов. Длительно повышенный уровень гепсидина снижает всасывание железа в кишечнике, а также препятствует адекватной мобилизации железа из депо, что в целом приводит к развитию гипоферремии, истинному дефициту железа (по типу ЖДА) – нерефрактерному варианту анемии воспаления. В итоге эти процессы приводят к снижению эритропоэтической активности, нарастанию гипоксии и накоплению свободных радикалов, последствием чего являются усугубление патологического процесса в печени, снижение синтеза гепсидина-25 в гепатоцитах и нарушение метаболизма железа в организме детей. При низких уровнях гепсидина-25 происходит беспорядочное всасывание железа из кишечника и трансформация ферритина в гемосидерин, исходом которого является развитие перегрузки железом организма (гемосидероз) с клиническим проявлением рефрактерного течения анемии воспаления.

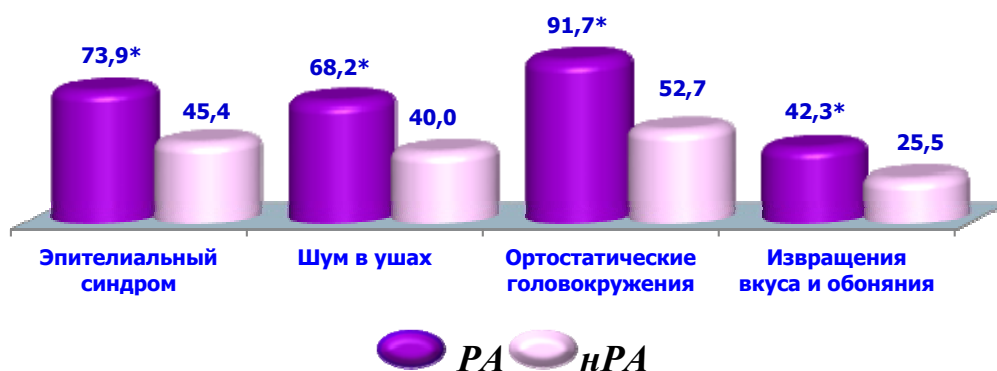
В четвертой главе диссертации **«Особенности течения хронической HBV-инфекции на фоне анемии воспаления у детей»** представлены результаты исследования роли анемии воспаления в формировании клинического течения хронической HBV-инфекции у детей. Так, рефрактерное течение анемии воспаления, по сравнению с нерефрактерным вариантом, протекало значительно тяжелее, пролонгируя период клинического обострения хронической HBV-инфекции с развитием длительной гиперферментемии и вирусной активности (до $4,7 \pm 0,2$ месяца), о чем также свидетельствовало превалирование выраженных (72,9%) и прогрессирующих (49,4%) форм заболевания, что в целом характеризовало статус длительного хронического стресса. Особенности клинического течения хронической HBV-инфекции на фоне анемии воспаления у детей явилось стойкое преобладание всех клинических синдромов ($p < 0,01$). При этом внутригрупповой анализ выявил у детей с PA превалирование таких синдромов (рис. 3), как астеновегетативный (95,3%), геморрагический (90,6%), гепатомегалия (100%) и спленомегалия (77,6%).



Примечание: АВС – астеновегетативный синдром, ДПС – диспепсический, ВПП – внепеченочные признаки, ХС – холестатический, ГС – геморрагический, ГМ – гепатомегалия, СМ – спленомегалия; * – достоверность различий к группе сравнения $p < 0,05-0,001$.

Рис. 3. Частота клинических синдромов хронической HBV-инфекции в зависимости от вариантов анемии воспаления

Обращали на себя внимание такие кожно-трофические изменения как бледность и сухость кожи 100,0%. В картине других синдромов отмечались менее выраженные различия. В ходе исследования клинический анализ течения заболевания позволил определить характерные условно-специфические симптомы, которые послужили критериями для клинической диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией (рис. 4).



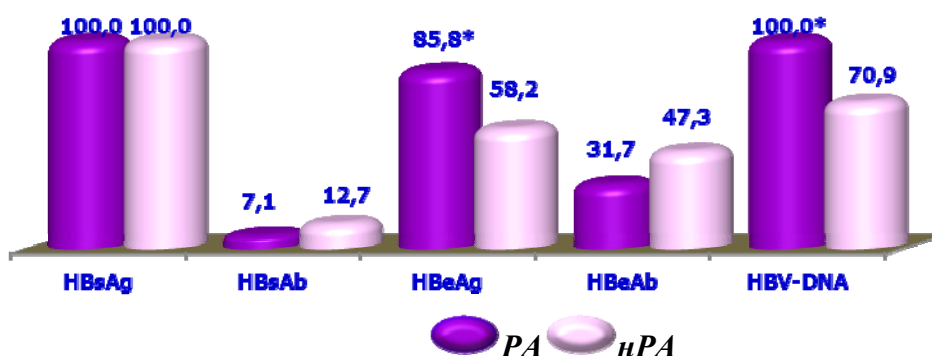
Примечание: * – достоверность различий к группе сравнения $p < 0,05-0,001$.

Рис. 4. Условно-специфические симптомы, характерные для анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией

При этом информативными оказались, особенно на фоне РА ($p < 0,05$), такие жалобы, как частые головокружения с явлениями потемнения перед глазами в виде "мушек", усиливающиеся при переходе в ортостатическое состояние (91,7%), шум в ушах и сердцебиения (68,2% и 64,7%), а также симптом эпителиального синдрома в виде ломкости ногтей (89,4%), выпадения волос (77,6%) и заедов в углах рта (60,0%). По сравнению с nРА при РА чаще выявлялись извращения вкуса (picachlorotica) и обоняния в виде пикацизма – поедание глины, мела, земли (в 1,6 раза) и патоосмии – пристрастие к неприятным запахам (нюхать лак, краски, ацетон и др.) (в 1,7 раза). Сравнительный анализ результатов биохимического исследования подтвердил более тяжелый статус РА, где ведущими показателями функционального поражения печени являлись синдромы: эндотоксемии

(95,3%), мезенхимально-воспалительного (92,9%) и цитолиза с развитием длительной гиперферментемии (82,4%).

Анализ маркерного профиля HBV в зависимости от варианта анемии воспаления у детей (рис. 5) характеризовался обнаружением HBsAg у всех больных вне зависимости от варианта течения анемии воспаления. При этом HBsAb выделялись у 7,1±2,7% больных на фоне *РА* и у 12,7±4,5% детей с хронической HBV-инфекцией на фоне *нРА* ($p>0,05$). Выявление маркера, свидетельствующего о высокой инфицированности – HBeAg – превалировало у больных с *РА* (85,8±3,8% против 58,2±6,7% детей, больных с *нРА*, $p<0,001$). При этом антитела к HBeAg отмечались у 31,7±5,1% больных I группы и у 47,3±6,7% детей II группы ($p>0,05$).



Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p<0,05-0,001$.

Рис. 5. Частота встречаемости маркеров HBV в зависимости от варианта анемии воспаления у детей, %

Антитела к ядерному антигену (HBcorAb) в суммарном отношении не отличались статистической разницей и определялись у большинства больных в обеих группах (94,1±2,5% и 87,3±4,5% соответственно у больных I и II групп, $p>0,05$). Наряду с этим маркер активной репликации, HBV-DNA, достоверно чаще обнаруживался среди детей с рефрактерным вариантом анемии воспаления (100,0% против 70,9±6,1%, $p<0,05$).

Таким образом, результаты сопоставительного анализа клинического течения показали, что развитие анемии воспаления обуславливает пролонгирование клинико-биохимических синдромов заболевания и HBV-вирусной активности. При этом развитие *РА* необходимо рассматривать как хронический negative-stress-factor, ведущий к прогрессирующему и тяжелому течению хронической HBV-инфекции за счет каскада патофизиологических процессов, где пусковым фактором выступают HBV-антигениндуцированные патологические механизмы, что в итоге формирует развитие двух параллельных взаимоусугубляющих процессов. Полученные данные со всей очевидностью подчеркивают важность своевременной диагностики анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей.

Итогом настоящего исследования явилась разработка алгоритма (рис. 6) дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией, который вошел в основу Программы выявления и реабилитации детей, больных хроническими вирусными гепатитами с

анемией воспаления. Программа предусматривает своевременное выявление и дифференцированный подход к диагностике анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией и оказание им адекватной практической помощи на достационарном и/или стационарном этапах наблюдения с целью предупреждения таких неблагоприятных исходов хронического гепатита В как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Внедрение программы в деятельность детских лечебно-профилактических учреждений позволило добиться медико-социальной и экономической эффективности.

АЛГОРИТМ дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией

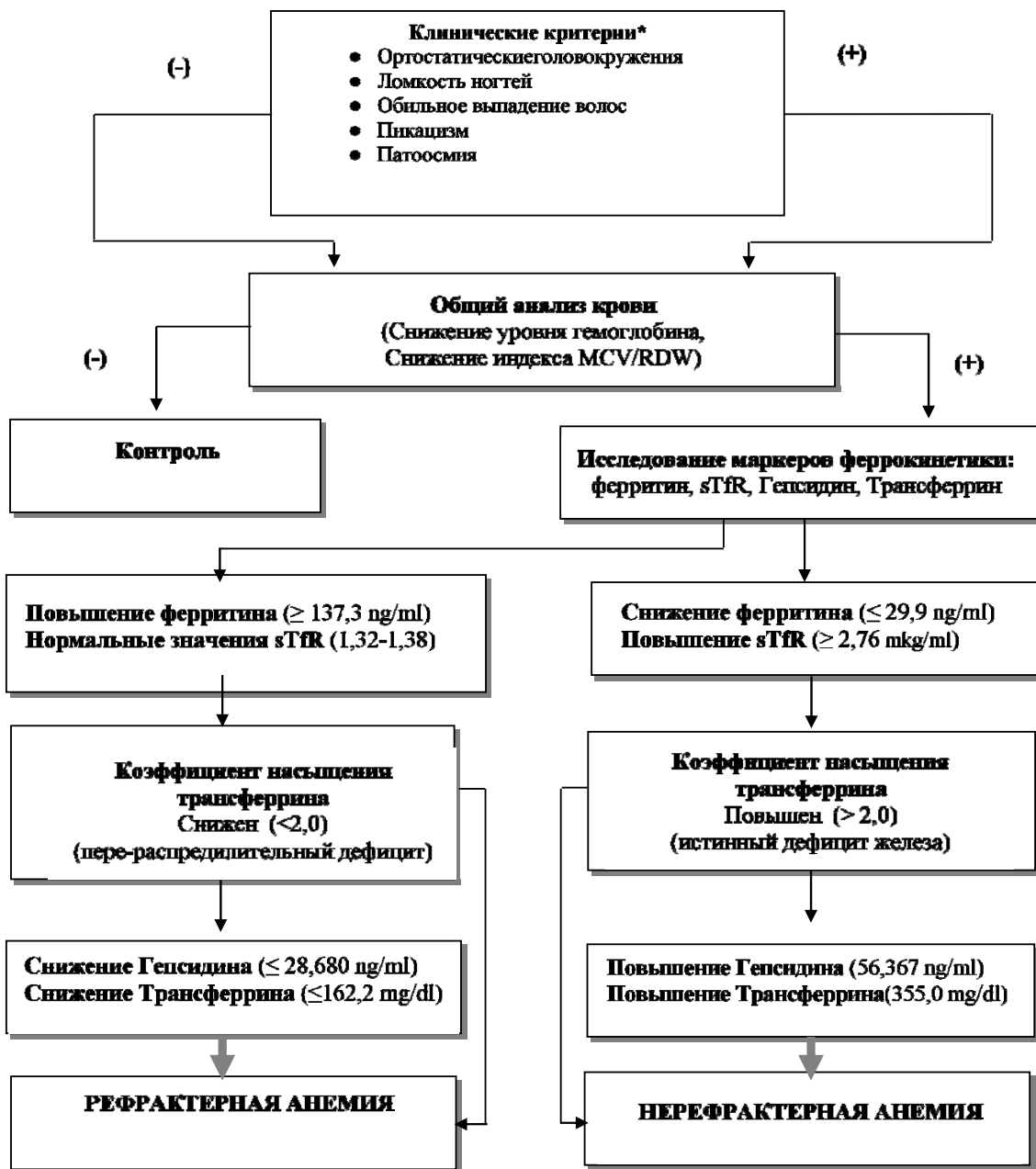


Рис. 6. Алгоритм дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV- инфекцией

Примечание: * - наличие двух и более признаков; Пикацизм - поедание глины, мела; Патоосмия - пристрастие к неприятным запахам. Контрольные показатели: Гепсидин - 39,401ng/ml; Ферритин - 62,2ng/ml; sTfR -1,32-1,38mkg/ml; трансферрин -275,6 mg/dl.

Медико-социальная эффективность программы заключалась в улучшении качества на 30% диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией; снижении эпизодов осложнений; снижении развития прогрессирующих форм хронической HBV-инфекции на 24,6% у детей на фоне анемии воспаления; улучшении качества жизненного уровня детей, страдающих сочетанной вирусно-соматической патологией, и создании научной базы для дальнейших исследований в области разработки эффективных методов лечения синдрома перегрузки железа у детей с хронической вирусной патологией печени. Экономическая эффективность программы, согласно анализу «стоимости болезни» в пересчете на оборот 1000 коек/год детей, больных хронической HBV-инфекцией, позволила добиться экономического эффекта в размере 225248,0 млн. сум/год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертационной работе на тему «Патогенетическая значимость и совершенствование диагностики анемии воспаления в течении хронической HBV-инфекции у детей» представлены следующие выводы.

1. Комплексное обследование детей с хронической HBV-инфекцией позволило установить высокую (94,6%) частоту анемии воспаления с акцентом развития рефрактерных вариантов течения (60,7%) и прогрессирования патологического процесса в печени (49,4%).

2. В генезе развития анемии воспаления у детей установлено два патогенетических варианта течения, которые зависят от длительности хронической HBV-инфекции. Первый характеризуется "истинным" дефицитом железа с раскладкой ферромаркеров, свойственных ЖДА – *нерефрактерная анемия*; второй характеризуется пере-распределительным дефицитом железа, характерного для гемосидероза – *рефрактерная анемия*.

3. При хронической HBV-инфекции у детей на фоне анемии воспаления экспрессия гепсидина-25 претерпевает изменения, которые зависят от активности и длительности заболевания. При этом выявление стойко высокого уровня гепсидина-25 при *нРА* и нарастающий дефицит при *РА* отражают несостоятельность компенсаторных возможностей организма и развитие блока регулирующей системы пептида на уровне гепатоцитов.

4. У детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от варианта течения анемии метаболизм железа претерпевает неоднозначные изменения. Для *нРА* характерно повышение трансферринового спектра на фоне сниженных значений сывороточного железа и ферритина; для *РА* – высокие значения ферритина на фоне сниженных трансферриновых параметров. Приоритетом в дифференциальной диагностике вариантов анемии воспаления является вычисление КНТ.

5. Развитие анемии воспаления, особенно *РА*, обуславливает пролонгирование клинико-биохимических синдромов заболевания и

хронической HBV-вирусной активности. В патогенетическом отношении эти изменения отражают HBV-антигениндуцированные патологические стресс-реакции, в результате которых формируются повреждающие механизмы, определяющие развитие двух параллельных взаимоусугубляющих процессов.

6. Особенности клинического течения хронической HBV-инфекции у детей при *РА* по сравнению с *нРА* является стойкое преобладание астеновегетативного (95,3%), геморрагического (90,6%) синдромов и выраженной гепатоспленомегалии (88,3%). Информативными в клинической диагностике анемии воспаления являются такие условно-специфические симптомы как ортостатические головокружения (91,7%), эпителиальный синдром (73,9%) и извращения вкуса и обоняния (42,3%).

7. Биохимические нарушения при хронической HBV-инфекции у детей на фоне анемии воспаления, особенно при *РА*, характеризуются глубокими нарушениями функционального состояния печени. Ведущими биохимическими показателями поражения печени являются синдромы цитолиза с развитием характерной длительной гиперферментемии (82,4%), мезенхимально-воспалительного (92,9%), эндотоксемии (95,3%) и высокий (76,9%) воспалительный индекс.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD 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 MH OF THE RU**

IKRAMOVA NODIRA ANVAROVNA

**PATHOGENETIC SIGNIFICANCE AND IMPROVEMENT OF THE
DIAGNOSTICS OF ANEMIA OF INFLAMMATION IN THE
PROGRESSION OF CHRONIC HBV INFECTION IN CHILDREN**

14.00.09 - Pediatrics

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

Tashkent – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.3.PhD/Tib341.

The doctoral dissertation has been prepared at the Republican specialized scientific practical medical center of pediatrics

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashpmi.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific chief:	Inoyatova Flora Ilyasovna Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician
Official opponents:	Umarnazarova Zulhumar Ernazarovna Doctor of Medical Sciences Haybullina Zarina Ruslanovna Doctor of Medical Sciences
Leading organization:	Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education

The defence of the dissertation will be held on “__” _____ 2019, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. 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 “__” _____ 2019.
(Registry record No. ____ dated “__” _____ 2019.)

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

E.A. Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award
of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D. I. Akhmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Topicality and relevance of the theme of the dissertation. In spite of the large scale vaccine prophylaxis against hepatitis B, the problem of chronic HBV infection is still one of the topical problems of health care being of high medical-social importance in the whole world. Anemia of inflammation initiated by pro-inflammatory cytokines has a significant impact on the progressing of chronic HBV infection.

The objective is development of informative diagnostic criteria and improvement of pathogenetic scheme of anemia of inflammation in case of chronic HBV infection in children.

The object of the study were 148 children with chronic HBV infection, hospitalized to Hepatology Center of RSSPMC of Pediatrics of the Ministry of Health of the RUZ in the age from 3 to 18 years old.

Scientific novelty of the study was as follows:

high prevalence of anemia of inflammation (94.6%) with the accent on the development of refractive progression variants (60.7%) and progression of the pathological process in liver (49.4%) was proven in children with chronic HBV infection;

mechanism of development of the anemia of inflammation was revealed in children with chronic HBV infection: in early periods of the disease there is refractive anemia with the development of “true” iron deficiency; in case of prolongation of the term of the disease and development of pathologic process in liver there is refractive variant of anemia with the development of redistribution iron deficiency;

the pathogenetic significance of peptide hepsidine-25 was established in the development of the variants of anemia of inflammation progression in case of chronic HBV infection in children, which depended on the activity of the pathologic process in liver and the term of the disease;

the diagnostic importance of calculating transferrin saturation coefficient for differential diagnosis of variants of anemia of inflammation has been determined

it was proven that, development of anemia of inflammation determined prolongation of clinical biochemical syndromes of the disease and HBV-viral activity. From the pathogenetic point of view these alterations reflect HBV-antigen induced pathological stress-reactions, as a result of which damaging mechanisms determining development of two parallel mutually deteriorating processes are formed.

Implementation of the research results. On the basis of the achieved scientific results on the improvement of diagnostics of anemia of inflammation in children with chronic HBV infection:

a patent for invention № IAP 05450 “The method of differential diagnostics of anemia of inflammation in children with chronic viral hepatitis”; this invention allow to improve the quality of diagnosis of anemia of inflammation, identify its refractory and non refractory variants flowing in children with chronic HBV infection;

a scheme of pathogenesis and algorithm were worked out and implemented into practice; these served the basis for the Program of differential diagnostics of anemia of inflammation in children with chronic HBV infection and were included to the guideline “Approaches to diagnostics and therapy of anemia of inflammation in children with chronic viral pathology of liver” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8n-d/436 dated 3rd of April, 2015);

achieved results were implemented into practice of the Clinic of RSSPMC of Pediatrics of the MH of the RUz, childrens department of district medical association of Kibray district . Implementation of the results led to cost saving (Certificate №8n-z/249 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan from 27.12.2018);

the obtained scientific results on the differential diagnostics of anemia of inflammation in children with HBV infection were presented at the IX Republican Fair of Innovation Ideas, Technologies and Projects.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations, list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; Part I)

1. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З. Способ дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных хроническими вирусными гепатитами. // Государственное патентное ведомство РУз. Патент № IAP 05450 от 18.08.2017 года (дата регистрации 04.08.2014г.).

2. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А., Музаффарова Ф.Р. Особенности течения рефрактерных форм анемии у детей с хроническим гепатитом В. // Детские инфекции. – Москва, 2013. №3. – С.157–19. (14.00.00, №45)

3. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А., Музаффарова Ф.Р. Клинико-лабораторные аспекты рефрактерной анемии при хроническом гепатите В у детей. // Педиатрия (илмий-амалий журнал). – Ташкент, 2013. №3–4. – С.72–77. (14.00.00, №16)

4. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Анемия воспаления у детей, больных хроническими вирусными гепатитами.// O‘zbekiston tibbiyot jurnali. – Ташкент, 2013. №5. – С.19–23. (14.00.00, №8)

5. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Икрамова Н.А., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Анемия воспаления у детей с хроническим гепатитом В: особенности клинико-лабораторной диагностики. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. №2. – С.53–59. (14.00.00, №15)

6. Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z. Pathogenesis and clinical features of anemia of inflammation in children, during chronic HBV infection. // European Science Review. – Austria, Vienna, 2016. №10-11. October–November. – P.89–93. (14.00.00, №19)

7. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Кадырходжаева Х.М. Особенности феррокинетики в генезе развития анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей. Педиатрия (илмий-амалий журнал). – Ташкент, 2017. №4. – С.22–24. (14.00.00, №16)

8. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А. Взаимосвязи пептидов гепсидин-25, ИЛ-1, ИЛ-6 с маркерным профилем HBV у детей, больных хроническим вирусным гепатитом, на фоне анемии воспаления. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. №6. – С. 46-49. (14.00.00, №3)

II қисм (II часть; Part II)

9. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Валиева Н.К., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Частота встречаемости анемии при хронических вирусных гепатитах у детей. // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 26–28 марта 2012. – С. 165.

10. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И., Абдуллаева Ф.Г. Диспансерное наблюдение за детьми, больными хроническими вирусными гепатитами. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в Республике Узбекистан». – Ташкент, 4 апреля 2012 года. – С. 64–65.

11. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Анемии при хронических вирусных гепатитах у детей. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в Республике Узбекистан». – Ташкент, 4 апреля 2012 года. – С.70–71.

12. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Особенности маркерного профиля HBV у детей с рефрактерной анемией. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы педиатрии в Республике Узбекистан». – Ташкент, 17 сентября 2012 года. – С. 80–81.

13. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И. Эффективность диспансеризации детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // Терапевтический вестник Узбекистана, 2012. №2–3. – С. 174.

14. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Клинико-лабораторные аспекты рефрактерной анемии у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // Терапевтический вестник Узбекистана, 2012. №2–3. – С.175–176.

15. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Особенности клинико-лабораторной диагностики анемии воспаления у детей, больных хроническими вирусными гепатитами. // Информационное письмо. – Ташкент, 2012. – 8с.

16. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Клинико-биохимические особенности течения хронического вирусного гепатита у детей на фоне рефрактерной анемии. // Материалы XI Конгресса детских инфекционистов России «Педиатрия и инфекция». – Москва, 5-7 декабря 2012. – С. 33–34.

17. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И. Результаты диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий у детей, больных хроническими вирусными гепатитами. // Сборник тезисов научно-практической конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», – Ташкент, 2013. – С. 52.

18. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Феррокинетические изменения в генезе анемии у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // Сборник тезисов научно-практической конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», – Ташкент, 2013. – С. 54–55.

19. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Феррокинетические механизмы развития анемии при хронической HBV-вирусной инфекции у детей. // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2013. –С. 173.

20. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Особенности феррокинетики рефрактерных анемий у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // «Илмий кашфиётлар йўлида», Ёш олимлар илмий-амалий анжумани тезислари тўплами, Ташкент, 2013. – С.205.

21. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Икрамова Н.А., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. // Информационное письмо. – Ташкент, 2013. – 10с.

22. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Особенности феррокинетики у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от формы течения анемии воспаления // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке». – Рязань, 2013. – С. 70–73.

23. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Значимые показатели в дифференциальной диагностике анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. // «Педиатриянинг долзарб муаммолари», Республика илмий-амалий конференцияси тезислари тўплами. – Ташкент, 4 декабрь 2013. – С. 87–88.

24. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И. Особенности клинических проявлений хронических вирусных гепатитов у детей в зависимости от давности заболевания. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Модернизация педиатрической службы – как основа повышения качества оказания медицинской помощи и улучшения здоровья детей». – Ташкент, 12 декабря 2013. – С. 32–34.

25. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Патогенетические аспекты анемии воспаления в течении хронического

вирусного гепатита у детей. // Журнал инфектологии. – Санкт-Петербург, 2013. Том 5. №4. – С. 60.

26. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Сабитова В.И. Критерии дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва, 11-13 декабря 2013. – С. 31.

27. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Икрамова Н.А., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Особенности феррокинетики в зависимости от давности хронического вирусного гепатита у детей с анемией воспаления // Сборник материалов XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 14-16 февраля 2014. – С. 126.

28. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Этиологическая расшифровка HBV-инфекции у детей с рефрактерной анемией. // Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2014. – С.117.

29. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И. Особенности клинического течения в зависимости от формы анемии воспаления у детей больных хроническими вирусными гепатитами. // Материалы VII съезда педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». – Ташкент, 12–14 ноября 2014 года. – С. 41–42.

30. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Эффективность противоанемической терапии у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва, 2014. – С. 30.

31. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Подходы к диагностике и лечению анемии воспаления у детей с хронической вирусной патологией печени. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2015. – 59с.

32. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Икрамова Н.А. Маркерный профиль у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне анемии воспаления. // Материалы XXII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 17-19 марта 2015. – С. 184–185.

33. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Икрамова Н.А. Аспекты лечения анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. // Материалы XXII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран

СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 17-19 марта 2015. – С.187–189.

34. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А. Анемия воспаления в течении хронической HBV-вирусной инфекции у детей. // Материалы VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Сочи, 2015. – С.40–41.

35. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Подходы к лечению нерефрактерных форм анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. // Материалы II съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний» 4-6 ноября 2015 г. – С.62.

36. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Икрамова Н.А. Показатели феррокинетики на фоне «ступенчатой» терапии нерефрактерных форм анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. // Материалы Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (узбекская модель)», 24–25 ноября 2015 года. – С. 44.

37. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Икрамова Н.А. Особенности маркерного профиля HBV у детей, больных хроническим гепатитом, в зависимости от вариантов течения анемии воспаления. // Материалы Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (узбекская модель)», 24–25 ноября 2015 года. – С. 44–45.

38. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Дифференциальная диагностика анемии воспаления у детей, больных хроническими вирусными гепатитами. // IX республиканская ярмарка инновационных идей, технологий и проектов. Ташент, май 2016. – С. 188-189.

39. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А. Значение гепсидина в развитии анемии воспаления у детей больных хронической HBV-вирусной инфекцией. // Вопросы детской диетологии. – Москва, 2016. Том 14. №3. – С. 63–64.

40. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А. Провоспалительные цитокины в развитии анемии воспаления у детей больных хронической HBV-инфекцией. // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016. №4. – С. 119.

41. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А. Современные подходы к диагностике анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере Здравоохранения». – Ташкент, 2016. – С. 104–105.

42. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И. Прогностическая значимость уровня гепсидин-25 в течении анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. // Материалы научно-практической конференции «Инфекция и лекарственная резистентность». – Ташкент, 2017.

43. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Кадырходжаева Х.М. Патогенетическая значимость пептида гепсидин и провоспалительных цитокинов в течении хронической HBV-инфекции у детей с анемией воспаления. // Материалы Конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – Санкт-Петербург, 29–30 мая 2017 г. – С. 144-145.

44. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А. Диагностическая значимость маркеров метаболизма железа при анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. // Материалы XXV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», 2018. – С. 226–228.

45. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдуллаева Ф.Г. Особенности метаболизма железа при анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. // Материалы 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.27-28.

46. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Валиева Н.К., Ахмедова А.Х. Диагностические аспекты анемии воспаления в течении хронического гепатита В у детей. // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы», Москва, 26-28 февраля 2018г. – С.87.

47. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Кадырходжаева Х.М. Диагностическая значимость гемограммы в течении анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии Центрально-Азиатского региона», Самарканд 14-15 июня, 2018г. – С.40-41.

48. Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И. Взаимосвязи пептида гепсидин-25 и провоспалительных цитокинов у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне анемии воспаления. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Специализированная медицинская помощь, оказываемая детям в регионах Республики Узбекистан». – Ташкент, 2018. – С. 19.

49. Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Валиева Н.К. Состояние показателей гемограммы у больных хроническим гепатитом В на фоне анемии воспаления. // Материалы XVII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва, 12-14 декабря 2018. – С. 42-43.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналі таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

Бичими 60x841/16. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.

Шартли босма табағи:3,25. Адади 120. Буюртма № 37.

Баҳоси келишилган нархда.

«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилган.

Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.