

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ЭГАМОВА ИНТИЗОР НОРМУХАММАДОВНА

**НСV ИНФЕКЦИЯДА ЧАЙЛД-ПЬЮ БЎЙИЧА А СИНФ ЖИГАР
ЦИРРОЗИНИНГ ДИАГНОСТИК, ПРОГНОСТИК ВА ТЕРАПЕВТИК
ЖИХАТЛАРИ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Эгамова Интизор Нормухаммадовна HCV инфекцияда Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозининг диагностик, прогностик ва терапевтик жиҳатлари	3
Эгамова Интизор Нормухаммадовна Диагностические, прогностические и терапевтические аспекты цирроза печени класса А по Чайлд-Пью при HCV инфекции	23
Egamova Intizor Normuxammadovna Diagnostic, prognostic, and therapeutic aspects of Child-Pu Class A liver cirrhosis with HCV infection.....	43
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	46

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ЭГАМОВА ИНТИЗОР НОРМУХАММАДОВНА

**НСV ИНФЕКЦИЯДА ЧАЙЛД-ПЬЮ БЎЙИЧА А СИНФ ЖИГАР
ЦИРРОЗИНИНГ ДИАГНОСТИК, ПРОГНОСТИК ВА ТЕРАПЕВТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib63 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мусабаев Эркин Исакович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ахмедова Мубарахон Джалиловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Таджиев Ботир Мирхашимович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ куни соат__ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru

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

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

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

Б.М. Таджиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда С вирусли гепатит ва унинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, «...170 млн дан кўпроқ инсонлар С гепатити билан зарарланган. СВГ инфекцияси натижасида ривожланган жигар циррози (ЖЦ) ва саратони оқибатидан йилига 686 минг киши нобуд бўлмоқда»¹. Маълумки, «...70–85% беморларда жигарнинг ўртача-мўътадил гистологик ўзгаришига олиб келувчи сурункали инфекция ривожланади»². Сурункали С гепатитда жигар циррози ривожланиши ва беморлар ўлимининг юқорилиги ўз навбатида, унинг хавфини ташхисловчи, прогнозловчи ва даволаш чора-тадбирларни ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Бугунги кунда вирус этиологияли сурункали диффуз жигар касалликларида патогенетик асосланган даволашни тайинлашда амалиёт шифокори учун етарлича қийинчилик туғдириши ушбу патологиянинг патогенези ва қиёсий ташхисдаги механизмларнинг мураккаблиги ва хилма-хиллиги билан асосланади. Бутун дунёда касаллик натижасида юзага келадиган асоратлар, жумладан жигар циррозининг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада HCV этиологияли жигар циррозини келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, турли генларнинг молекуляр-генетик полиморфизмини аниқлаш, жигар фибрози зўрайишининг зардоб маркёрларини аниқлаш, жигар фиброзини эрта ташхислаш, башоратлаш ва даволаш ҳамда керакли профилактик тадбирларини такомиллаштириш лозимлиги шубҳасиздир.

Мамлакатимиз аҳолисининг турли қатламларида юқумли касалликларни эрта ташхислаш, такомиллаштирилган даво усуллари ишлаб чиқиш ва асоратларини камайтириш бўйича маълум ютуқларга эришилди. Шу билан бирга соғлиқни сақлаш тизимида кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»³ вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда юқумли касалликларни ташхислаш ва даволаш даражасини янги босқичга кўтариш, даволашнинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш,

¹World Health Organization web site, 2017., <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.

²Fumio Imazeki et. al., in *Hepatology International* 4(3):548-61 2010

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

ҳамда сифатли тиббий ёрдамда инновацион технологияларни қўллаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони, 2017 йил 29 мартдаги ПҚ-2857-сон «Ўзбекистон Республикасида бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятини ташкил этишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган ва тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. HCV жигар циррозида касаллик босқичларига кўра башоратлаш амалга оширилади. Компенсацияланган циррозда декомпенсациянинг 5 йил давомидаги трансформацияси – 18%, малигнизация – 7% беморларда қайд этилади, жами 91% беморлар яшаб қолади. Декомпенсацияланган циррознинг 5 йиллик муддатида 50% беморлар нобуд бўлади (Zhou M. et al, 2016). HCV этиологияли компенсацияланган жигар циррозини даволаш тактикаси куйидаги асосий йўналишларга асосланади: этиологик (бартараф этиш ёки касаллик сабабларини бостириш), патологик жараён зўрайиши, жигар функцияси ўзгаришлари билан боғлиқ бузилишлар коррекцияси, асоратлар терапияси (профилактикаси)ни юзага келтирувчи механизмларга таъсир кўрсатиш. HCV этиологияли компенсацияланган жигар циррозини вирусга қарши препаратлар билан даволаш муаммоси аҳамиятлилигича қолмоқда. Шу муносабат билан бир нечта кенг камровли ген-ассоциирланган тадқиқотлар натижаларига кўра IL28B ген регионида катта илмий қизиқиш уйғотган генетик жузъий ўзгаришлар аниқланган эди. 19q13 хромосомада С гепатитни индуцирланган даволаш ва ўз-ўзидан ечими топилиши билан чамбарчас боғлиқ бўлган SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) ягона нуклеотид полиморфизмлар аниқланган эди (B.Ge et al, 2009; J.J.Mc Carthy et al, 2009; Y.Tanaka et al, 2009; D.L.Thomas et al, 2009). Касалликни клиник кўринишларининг намоён бўлиши лаборатория (клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар) маълумотларига мос келмаганлиги ва инструментал тадқиқот усуллари (ультра товушли текшириш, компьютер ёки ядроли-магнит-резонанс томография) жуда носпецифик бўлганлиги сабабли касаллик бошланишида циррозни ташхислаш жуда қийин ҳамда кўпчилик ҳолатларда цирроз, сурункали гепатит ва стеатогепатит (жигарнинг дистрофик касаллиги)ни фарқлаш имконини бермайди (Исаков В.А., 2008).

Циррозни ташхислашга бўлган янги ёндашувлар зардоб маркерларини аниқлашни ўз ичига олади. Жигар циррозини башоратлаш ва ташхислашда

зардоб маркерлари аҳамияти таҳлил қилинганда уларни аниқлашни йўлга қўйиш зарурати юзага келади (Flisiak R. et al, 2004). Айти пайтда микроскопия билан жигар биопсияси ва олинган тўқима таркибини текшириш жигар циррози ташхисда «олтин стандарт» ҳисобланади (Zhang D. et al, 2015), бироқ барча беморлар ҳам жигар биопсияси муолажасига розилик беравермайди. Ташхислашнинг ноинвазив усуллари тадқиқи (транзитор эластография) ва HCV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози мезонлари башорати илгарилари олиб борилмаган (Goncales E.S. et al, 2007). Жигар фибрози ривожланиш тезлигини башоратлашда IL28B интерлейкиннинг роли, жигар фиброзини ташхислашда тадқиқотнинг ноинвазив усулларида бири сифатида қоннинг зардоб маркерлари роли ҳамда инвазив ва ноинвазив усуллар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик бўйича етарлича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Шу муносабат билан HCV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозини (ОИВ+СВГС нинг моноинфекция ва коинфекциясида) эрта ташхислашни такомиллаштириш, асоратлари келиб чиқишининг олдини олиш, зардоб маркери (M2BP) кўрсаткичлари ёрдамида жигардаги морфологик ўзгаришларини аниқлаш ва молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш илмий ва амалий жиҳатдан долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш ва Вирусология илмий текшириш институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АТСС 21.2 «IL28B ген полиморфизми ва жигар фибрози зардоб маркёрларини аниқлаш асосида сурункали вирусли гепатитларнинг жигар циррозига ўтишни башорат қилиш, даволаш ва олдини олишнинг янги йўналишларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади HCV инфекцияда Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозининг диагностик, прогностик ва терапевтик жиҳатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

HCV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози кечишининг клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлаш;

HCV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози бор беморларда фиброз даражасини аниқлаш, ташхислаш ва даволаш учун транзитор эластография, M2BP зардоб маркери ва жигар биопсияси кўрсаткичларини таққослаш ва самарадорлигини баҳолаш;

Коинфекция (СВГС+ОИВ-инфекция) бор беморларда жигар фибрози шаклланишини башоратлашда IL28B ген полиморфизмининг аҳамиятини аниқлаш;

HCV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозини эрта ташхислаш ва даволаш тактикасининг алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Вирусология илмий текшириш институти клиникасида назоратда бўлган HCV инфекцияли Чайлд-Пью бўйича

А синф жигар циррози бор 120 нафар ва 110 нафар коинфекцияли (СВГС ва ОИВ) беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар веноз қони ва қон зардоби биокимёвий, серологик, молекуляр-генетик тадқиқотлар учун ва жигар биоптати гистологик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, серологик, молекуляр-генетик, гистологик, инструментал, иқтисодий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор жигар фиброзида транзитор эластография ва WFA+-M2BP маркёри кўрсаткичлари миқдорининг ортиши жигар фибрози зўрайишининг диагностик мезони эканлиги исботланган;

НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозида билирубин, цитолитик кўрсаткичлар миқдорининг ортиши ҳамда оксиллар миқдорининг камайиши фиброз зўрайишининг диагностик мезони эканлиги аниқланган;

илк бор ОИВ билан касалланган беморларда НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози зўрайиши ва шаклланиши хавфининг етакчи маркёри IL28B ген полиморфизми эканлиги исботланган;

илк бор ОИВ билан касалланган беморларда НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози ривожланишида rs12979860 полиморфизмининг СС-бўлмаган генотипининг учраши жигардаги фиброз жараёни тезлашувига сабаб бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор жигар фибрози оғирлик даражаси ривожланишининг демографик тақсимланиши беморлар ёши ва жинсига (40 ёшгача - аёлларда f3 даражали, эркакларда f3-4 даражадан юқори) боғлиқ эмаслиги исботланган;

НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози бор беморларда жигар фибрози даражасини баҳолашнинг ноинвазив усули сифатида WFA+-M2BP зардоб маркёрларини аниқлаш зарурлиги асосланган;

НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозини башоратлаш ва фиброз босқичларини аниқлашнинг янги ёндашувлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози бор беморларда фиброз маркёрлари ортиши жигар биопсиясидаги чуқур морфологик ўзгаришларга боғлиқлигини аниқлаш чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Жигар циррози бор беморларда

билирубин миқдорининг ортиши, цитолитик синдром ва оксил синтезлаш (умумий оксил, альбумин) фаолиятининг сусайиши билан пропорционал боғлиқлиги, жигар циррози зўрайиши ва шаклланишининг башоратлаш маркёри IL28B ген полиморфизмининг аниқланиши ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ОИВ билан касалланган беморларда HCV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози ривожланишида rs12979860 полиморфизмининг СС бўлмаган генотипининг учраши беморларда цирроз ривожланишини тезлатишини аниқланиши, илк бор беморларда жигар фибрози даражасини баҳолашнинг ноинвазив усули сифатида WFA+-M2BP зардоб маркёрларини аниқлаш зарурлигини асосланганлиги ҳамда жигар циррозини башоратлаш ва фиброз босқичларини аниқлашнинг янги ёндашувлари ишлаб чиқилганлиги касаллик ривожланишининг олдини олиш, даволаш самарасини ошириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. HCV инфекцияда Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози эрта босқичларининг диагностик, прогностик ва терапевтик жиҳатларини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали гепатит ва жигар циррозида жигар фиброзини аниқлашнинг прогностик ва диагностик усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 10 октябрдаги 8н-д/226-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали гепатит ва жигар циррозининг эрта босқичларида ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

HCV инфекцияда Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози эрта босқичларининг диагностик, прогностик ва терапевтик жиҳатларини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Навоий ва Фарғона вилоят юқумли касалликлар шифохоналари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 10 сентябрдаги 8н-з/149-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар сурункали гепатит ва жигар циррозининг эрта босқичларини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш, оғир асоратлар ривожланиш эҳтимолини камайтириш ҳамда уларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш орқали иқтисодий самарадорликка эришишга имконият яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 122 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«НСV инфекцияда Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозининг диагностик, прогностик ва терапевтик жиҳатларини замонавий талқини»** деб номланган биринчи боби тўртта кичик боблардан иборат бўлиб, маҳаллий ва хорижий адабиётлар манбаларига асосланиб, дунё миқёсида жигар циррози муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи батафсил баён этилган. Цирроз эпидемиологияси, жигар фиброгенезининг сабаблари ва механизмлари, жигар фиброзининг олдини олиш ва даволаш таҳлил қилинган. Вирусли гепатит С ва ОИВ коинфекциясининг клиник тавсифи, ташхисоти ва даволашнинг замонавий муаммолари баён этилган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ҳамда қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида қўйилган вазифаларнинг ҳал қилинишини таъминловчи тадқиқот объекти, тадқиқот усуллари ва услубий ёндашувлар тавсифи баён этилган. Тадқиқотлар ЎЗР ССВ Вирусология ИТИ клиникасида олиб борилган. Тадқиқот доирасига НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози бўлган 120 нафар бемор қамраб олинган.

Клиник тадқиқотлар жараёнида демографик маълумотлар, касаллик анамнези ва эпидемиологик анамнез (инфицирланиш муддатлари, юктиришнинг эҳтимолий йўллари ва шу қабилар)га ойдинлик киритилди. Обьектив кўрик жараёнида антропометрик ўлчаш (Кетеле формуласи бўйича бўй, оғирлик, тана вазни индекси (ТВИ)), аъзолар ва тизимлар бўйича кўрик амалга оширилди.

Қон гуруҳини АВО тизими ва резус-фактор бўйича аниқлаш цоликлонлардан фойдаланган ҳолда стандарт услубда бажарилди.

Қоннинг клиник таҳлили гематологик анализаторда бажарилди ҳамда лейкоцитлар, эритроцитлар, гемоглобин, тромбоцитлар, шунингдек, лейкоцитар формула аниқланди.

Қоннинг ўз ичига холестерин даражаси, умумий билирубин, умумий оксил ва альбумин, аспаратаминотрансферазлар (АсАТ), аланинаминотрансферазлар

(АЛАТ), ишқорий фосфатазалар (ИФ), гамма-глутамилтранспептидазлар (ГТП) каби ферментлар фаоллигини қамраб олувчи биокимёвий таҳлили фотометрик ва потенциометрик усулларда Abbot Laboratories фирмаси (АҚШ) томонидан ишлаб чиқарилган Architect с8000 автоматик биокимёвий анализаторида амалга оширилди.

Коагулограмма кўрсаткичлари (протромбинланган индекс (ПТИ), фибриноген) Roche фирмаси (Швейцария) томонидан ишлаб чиқарилган ярим автомат SStart 4 коагулометрида аниқланди.

Гепатит С вирусига антитана Abbot Laboratories (АҚШ) фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган Architect 2000 SR иммунокимёвий анализаторида Anti-HCVAb тест-тўпламидан фойдаланган ҳолда аниқланди.

Қон плазмасида (сифат таҳлили) вируснинг рибонуклеин кислотаси мавжудлигини аниқлаш ҳамда «АмплиСенс HCV-FRT» (сифатли детекция) ва «АмплиСенс HCV-монитор-FRT» (миқдорий детекция) тест-тўпламидан фойдаланган ҳолда реал вақт режимида тескари транскрипция ва занжирли полимераз реакция усулида вирус юкламаси даражасини (миқдорий таҳлил) аниқлаш мақсадида ВГСнинг молекуляр-биологик тадқиқи ўтказилди.

ВГСнинг молекуляр-генетик таҳлили (генотиплаштириш) МИТЭИ (Россия) томонидан ишлаб чиқарилган «АмплиСенс-50-R HCV-генотип» тест-тўпламидан фойдаланиб бажарилди.

ОИВга антитаналарни аниқлаш Bio-Rad Laboratories (Франция) томонидан ишлаб чиқарилган Genscreen Ultra HIV Ag/Ab тест-тўпламидан фойдаланиб ИФА усулида амалга оширилди.

Альфа-фетопротеин даражаси электрохемилюминисцент усулда Abbot Laboratories (АҚШ) фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган автоанализаторларда аниқланди. Референс аҳамият 0 – 8,78 нг/мл.

Инструментал текшириш қуйидагиларни ўз ичига олади:

Қорин бўшлиғи аъзолари ультра товуш текшируви 3,5 МГц махфий датчикли АЛОКА ультратовушли сканеридан фойдалинган, жигарнинг бевосита эластометрияси эса FibroScan (Франция) аппаратида бажарилди.

«Фиброскан» (Echosens, Франция) аппарати ўртача амплитудали тебранишлар манбаи ўрнатилган ва паст частотали ультратовуш ўзгартиргич датчик билан тақдим этилган. Датчик томонидан ишлаб чиқарилган тебранишлар жигар остида ётувчи текширилаётган тўқимага берилади ва модуляцияни акс этирувчи ультратовуш эгилувчан тўлқинларни ҳосил қилади. Тарқалган эгилувчан тўлқинлар тезлиги жигар тўқимаси эластиклиги билан аниқланади. Тадқиқотга жалб этилган тўқиманинг умумий ҳажми ўртача 6 см³ ни ташкил этди, бу пункцияли биопсияда бир неча баробар юқори бўлди.

IBM SPSS Statistics version 22,0 (IBM, Chicago, IL, АҚШ)дан фойдаланиб статистик таҳлил ва маълумотлар визуализацияси ўтказилди. Маълумотлар медиан-межквартил диапазон сифатида доимий ўзгарувчилар учун тақдим этилди. Гуруҳлар тоифали ўзгарувчилар учун χ^2 -мезондан фойдаланиб таққосланди. Фиброз босқичи ва WFA + -M2BP зардоб аҳамияти ўртасидаги ўзаро боғлиқлик Спирмен рангли тести ёрдамида аниқланди. Ташхислаш аниқлиги қийшиқ чизикли тавсиф ости соҳаси усулидан (ROC) (AUROC)

фойдаланиб баҳоланди. Кесишиш аҳамияти Каплан–Мейер шкаласи бўйича Youden индекси билан идентификацияланди ҳамда логарифмик тестлардан фойдаланиб баҳоланди. Кўп ўлчамли таҳлил босқичма-босқич усулда пропорционал Кокс-модел хавфларидан фойдаланиб амалга оширилди. Барча статистик тестлар иккитомонлама бўлди ва 0,05 аҳамият даражасида баҳоланди.

Диссертациянинг «**Чайлд-Пью бшйича А синф жигар циррози бўлган беморларнинг клиник-лаборатор тавсифи**» деб номланган учинчи бобида сурункали вирусли С гепатит бўлган ва ЎзР ССВ Вирусология ИТИда тиббий ёрдам кўрсатилган ҳамда фибротик шикастланишни аниқлаш мақсадида жигарда транзиент эластометрия ўтказилган 120 нафар беморнинг даволаш натижалари ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Беморларнинг тадқиқотга қамраб олинган демографик ва клиник характеристикаси 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Сурункали гепатит бўлган беморларнинг демографик ва клиник тавсифи

Асосий кўрсаткичлар	Микдор, ўртача аҳамият	% (M±m)
Жинси		
эркаклар	46	38,3±4,4
аёллар	74	61,7±4,4
Ёш, йиллар (25% ва 75% кватриллар)	56,0±0,95	(50–63)
Эркаклар	53,4±1,71	(44,7–62,0)
Аёллар	57,6±1,09	(53,5–64,0)
Ёш гуруҳлари (n=120)		
25–29 ёш	3	2,5±1,4
30–34 ёш	3	2,5±1,4
35–39 ёш	3	2,5±1,4
40–44 ёш	10	8,3±2,5
45–49 ёш	8	6,7±2,3
50–54 ёш	17	14,2±3,2
55–59 ёш	25	20,8±3,7
60–64 ёш	26	21,7±3,8
65 ёш ва ундан катта	25	20,8±3,7

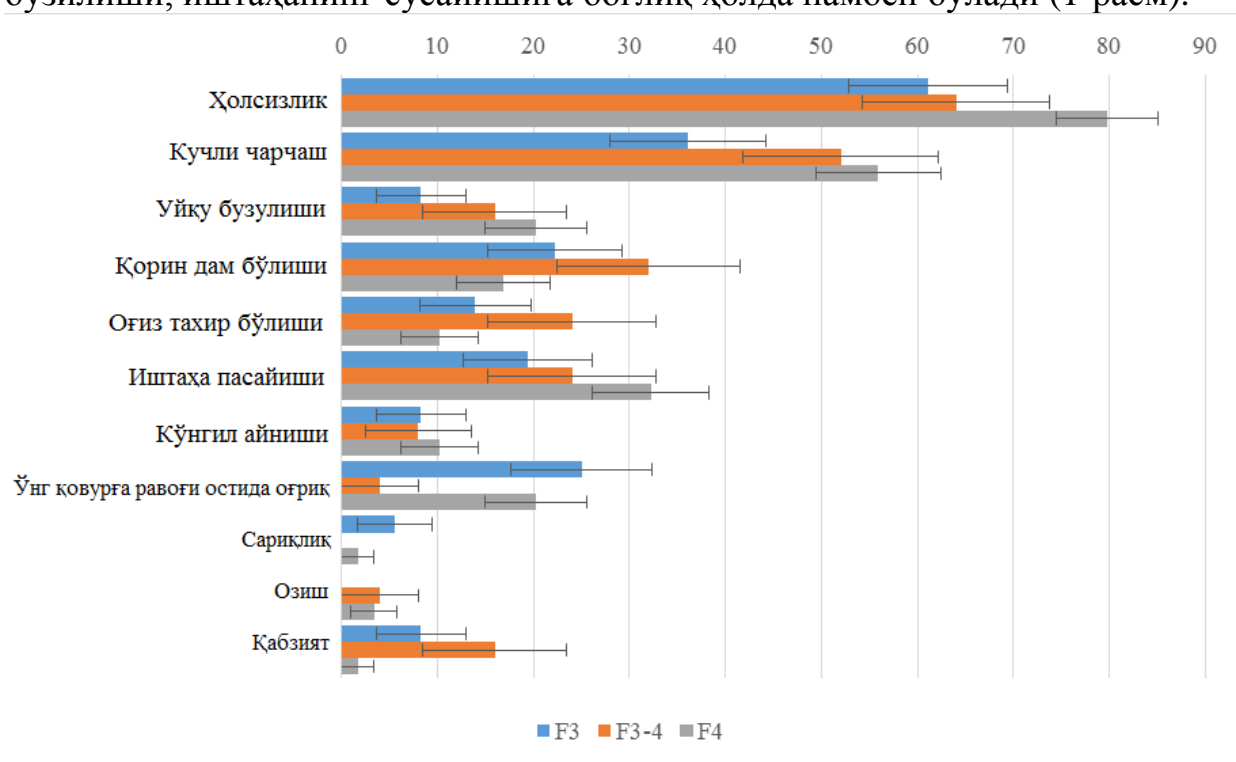
Жигар фибрози кўрсаткичлари бўйича ўртача ёш кўрсаткичлари тақсимланишини баҳолашда (2-жадвал) белгиландики, аёллар ўртасида ўртача ёш кўрсаткичи фиброз босқичлари ўртасида тахминан бир хил тақсимланишга эга бўлди: f3 – 54,2±2,2, f3-4 – 59,0±2,1, f4 – 59,6±1,2 ёш; айти пайтда эркаклар ўртасида фибрознинг учинчи босқичи қайд этилганлар орасида анча юкори ўртача ёш кузатилди – 58,1±3,0 ҳамда мос ҳолда f3-4 ва f4 52,1±3,2 ва 52,1±2,4 бўлган гуруҳларда нисбатан анча паст.

Тадқиқотга жалб этилган беморлар ўртасида жигар фибрози даражаларининг тақсимланиш тавсифи

Асосий кўрсаткичлар	Фиброз даражаси		
	f3	f3-4	f4
Миқдори	36	25	59
%±m	30,0±4,1	20,8±3,6	49,2±4,5
Жинси			
Аёллар	26	16	32
%	35,1%	21,6%	43,2%
Эркаклар	10	9	27
%	21,7%	19,6%	58,7%
Ўртача ёш	55,3±1,8	56,5±1,8	56,2±1,3

Умуман олганда, айтиш мумкинки, ёш билан боғлиқ ҳолда фибрознинг анча юкори босқичлари учраш частотаси ошиб бораверади, бу касаллик давомийлигининг жигар касалликлари асоратлари кечишига таъсирини кўрсатади. Жигар фибрози боғлиқлик даражаси $y=2,09+0,01*x$ тенгламасига мос ҳолда ёш кўрсаткичи билан ўзаро боғлиқ бўлиб, бу ерда x ёшнинг йилларда кўрсатилиши.

Умуман, агар жигар фиброзининг турли даражалари бўлган беморлар томонидан ҳар хил шикоятларнинг пайдо бўлиш частотасидаги тенденция баҳоланса, қуйидагиларни қайд этиш мумкин: ижобий тенденция қайд этилади, яъни фиброз даражаси ортиши билан симптомлар пайдо бўлиш частотасининг ортиб бориши ҳолсизлик, кучли чарчоқ ҳисси, уйқунинг бузилиши, иштаҳанинг сусайишига боғлиқ ҳолда намоён бўлади (1-расм).



1-расм. Жигарнинг турли даражадаги фиброз шикастланиши бўлган беморлар томонидан шикоятларнинг учраш динамикаси, (%±m).

Тиббий кўриқдан ўтказиш давомида олинган маълумотларнинг қиёсий таҳлилида (3-жадвал) барча гуруҳлардаги беморларнинг кўпчилигида жигарнинг катталашishi кузатилди. Талоқнинг катталашishi f3-4 фиброз бўлган беморларда ишончли кўпроқ қайд этилди. Жигарнинг биринчи вертикал ўлчами барча беморларда 10 дан 13 см гача ўзгариб турди ҳамда ўртача $12,6 \pm 1,5$ см ни ташкил этди. Ўрганилаётган гуруҳларда ушбу кўрсаткичлар бўйича статистик аҳамиятли фарқлар кузатилмади.

3-жадвал

НСV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррози бўлган беморларда асосий клиник кўринишлар

Симптомлар	Аниқланиш частотаси (%)		
	f3	f3-4	f-4
Пайпасланганда жигар четларининг оғриқлилиги (%)	42,1	48,1	52,3
Гепатомегалия (%)	76,3	72,3	88,6
Спленомегалия (%)	50,0	71,4	81,8
Жигарнинг вертикал ўлчами (см)	$12,3 \pm 1,04$	$12,4 \pm 1,5$	$13,4 \pm 1,6$

Шундай қилиб, умумий ҳолсизлик ва кўнгил айнаши оғир даражали фиброз ва жигар циррози бўлган беморларга хос симптомлар ҳисобланади. Кўпинча беморлар жигар циррози олди босқичида кўнгил айнаши ва тери қичишишидан шикоят қилишади. Барча гуруҳларда ҳолсизлик қайд этилди. Маълумотларнинг қиёсий таҳлилида аниқландики, беморларнинг катта қисмидаги геморрагиялар жигар циррозининг эрта босқичи бўлган беморларда кузатилади, ҳолбуки, цирроз олди гуруҳида бурундан, милклардан қон кетиши бўйича шикоятлар аҳамиятсиз бўлган. Жигар циррозининг эрта босқичи бўлган шахслар ўртасида кўпинча сарғайиш қайд этилади. Барча гуруҳлардаги беморларнинг ярмидан кўпроғи ўнг қовурға остидаги оғирлик ҳиссидан шикоят қилишади, улар ўртасида ишончли фарқ аниқланмади. Жигар циррозининг эрта босқичи бўлган беморлар орасида иштаҳанинг йўқолишидан шикоятлар ишончли кўп учради.

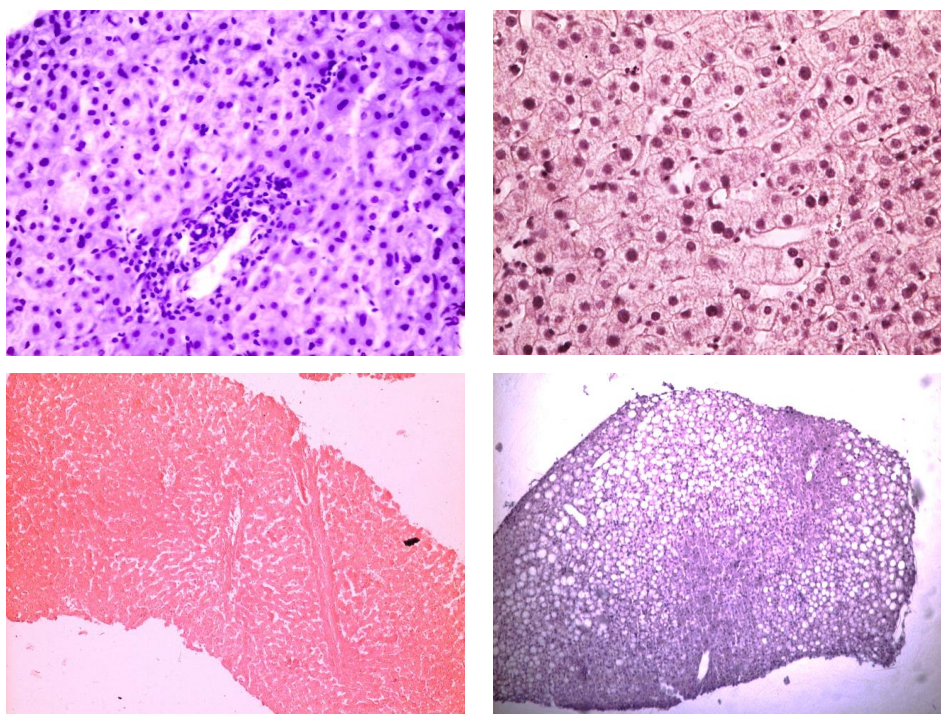
Барча гуруҳлардаги беморларнинг катта қисмида жигарнинг катталашishi қайд этилди. Талоқнинг катталашishi кўпинча цирроз олди ҳолати бўлган беморларда учради. Жигарнинг биринчи вертикал ўлчами барча беморларда 10 дан 16 см гача ўзгариб турди ҳамда ўртача $12,6 \pm 1,5$ см ни ташкил этди. Ўрганилаётган гуруҳларда ушбу кўрсаткичлар бўйича статистик аҳамиятли фарқлар кузатилмади.

Қоннинг умумклиник кўрсаткичлари қиёслаб ўрганилганда жигар циррозининг эрта босқичи бўлган беморларда гемоглобин, эритроцитлар ва тромбоцитлар ададининг ишончли пастроқ кўрсаткичлари аниқланди. Ушбу

гурух учун, шунингдек, лейкоцитоз, лимфопениянинг ва ЭЧТнинг ошиши ҳам хос бўлди.

Қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари таҳлили жараёнида аниқландики, жигар циррози бўлган беморларда сурункали С гепатит фониди гипербилирубинемиянинг ишончли жуда юқори даражаси ва цитолитик синдромнинг камайиши содир бўлади.

Жигар фибрози бўлган беморлар гистологик текширувдан ўтказилганда (2-расм) f3 да $95,4 \pm 2,5\%$ ҳолатда бўлакчалар орасига кириш билан гистолимфоцитар инфильтрация ҳисобига алоҳида портал трактларнинг ўткир кенгайиши, гепатоцитларнинг кўприксимон некрози, шунингдек, бўлакчалар ичида ўчоқли лимфоцитар инфильтрация кузатилди. $11,2 \pm 3,4\%$ ҳолатда ҳам ўчоқли лимфоцитар инфильтрация ва гепатоцитларнинг донадор дистрофияси аниқланди.



2-расм. f3 фибрознинг морфологик манзараси.

Шундай қилиб, жигар фиброзининг морфологик зўрайиши жигар тўқималарида гепатоцитларнинг солиштирма оғирлиги камайиши фониди кечадиди, натижада бўлакчалар ичи некрози ортиши, некротизирланган гепатоцитлар майдонининг пайдо бўлиши, сафро йўллари эпителийсининг шикастланиши ва шунга мос ҳолда сафро тромблари миқдорининг кўпайиши, гепатоцитлар цитоплазмаси ёғ дистрофиясининг бирмунча диффуз характер билан намоён бўлувчи некротик ва дистрофик ўзгаришлар даражаси ўсади, шунингдек, фиброгенезнинг бўлакчалар ичи ва перипортал компонентлари фаоллашуви натижасида жигарда бириктирувчи тўқима солиштирма оғирлиги ортиши билан кўп миқдордаги жигар бўлакчаларида қайта шаклланган тор порто-портал ва порто-марказий септалар пайдо

бўлиши билан бирга кечувчи бўлакчалар ичи яққол фибрози бўлган беморлар сони ҳам ортади.

Диссертациянинг «**Жигар фиброзини инструментал текшириш усуллари самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида жигарни текширишнинг ноинвазив усуллари тавсифига бағишланган учта кичик боблардан иборат.

Жигар биопсияси жигарнинг яллиғланишли-некротизацияланган шикастланиш даражаси ҳақида батафсил маълумот беришига қарамасдан ундан фойдаланиш кўпинча инвазивлиги ва оғриқлилиги сабабли чекланади. Шунинг учун жигар фиброзини ташхислашда ноинвазив усуллардан фойдаланиш долзарблик касб этиб бормоқда. Жигарни ноинвазив текширишнинг яқинда кашф этилган усуллари орасида ушбу тадқиқот давомида иккита усул алоҳида ажратилди: жигар фибрози зардоб маркерларини аниқлаш ва транзитор эластография асосида жигар зичлигини аниқлашнинг инструментал усули.

Яқиндагина жигар фибрози маркери сифатида ташхислашнинг иммунологик усуллари ёрдамида аниқлаш мумкин бўлган одам ижобий агглютинин оксили *Wisteria floribunda* Mac-2 (WFA±M2BP)дан фойдаланиш имкониятлари ҳақида эълон қилинган эди. Тадқиқот давомида жигар циррозини эрта ташхислаш учун юқори эндемик ҳудуд популяцияси ўртасида ушбу маркердан амалий фойдаланиш имкониятларини аниқловчи тадқиқот амалга оширилди.

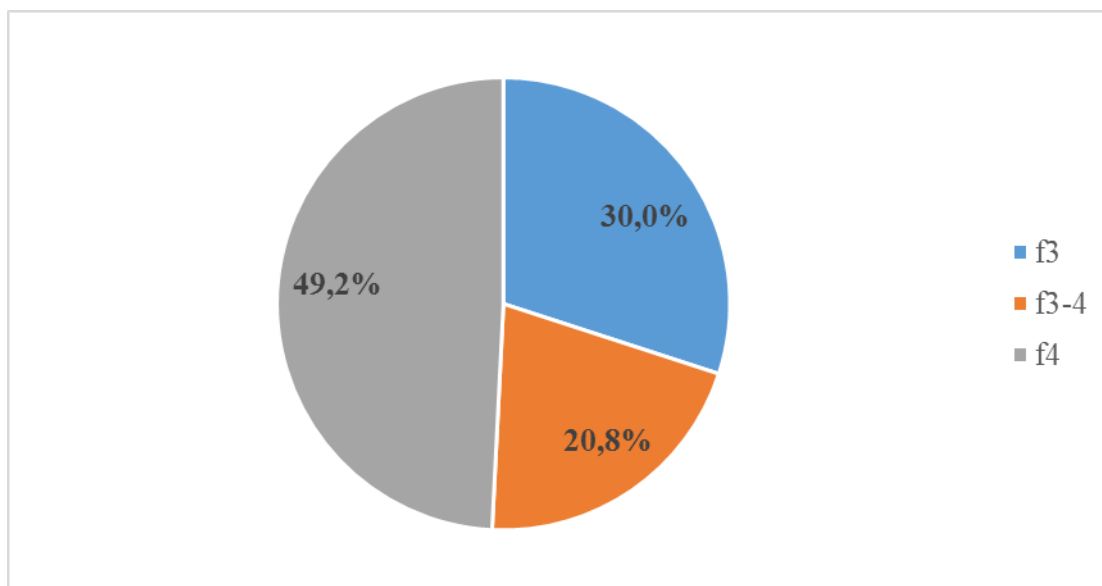
Сурункали С гепатит (n=120) ҳамда жигарнинг турли даражадаги фибрози бўлган барча беморлар зардобдаги M2BPGi даражасини аниқлаш мақсадида текширувдан ўтказилганда маркернинг ўртача даражаси $6,88 \pm 0,33$ С.О.И. ни ташкил этди, бунда С.О.И. нинг минимал даражаси – 0,7, максимал даражаси эса 13,94 бўлди (4-жадвал).

4-жадвал

M2BPGi (C.O.I.) кўрсаткичининг тавсифий характеристикаси

M2BPGi, C.O.I. (n=120)		Кўрсаткич	Стандарт хато
Ўртача		6,8821	0,33693
95% Ўртача ишонч интервали	Қуйи чегара	6,2149	
	Юқори чегара	7,5492	
Медиана		6,9650	
Вариация коэффиценти		13,623	
Стандарт оғиш		3,69090	
Минимум		0,70	
Максимум		13,94	
Тарқалиш		13,24	

Чизикли регрессия асосида маркердан фойдаланишнинг диагностика самарадорлигини баҳолаш мақсадида фибрознинг f3, f3-4 ва f4 турли даражалари бўлган беморлар ўртасида солиштирма синов ўтказилди (3-расм). Фибрознинг оғир шакли (f3) бўлган гуруҳ – $30,0 \pm 4,1\%$, цирроз олди гуруҳи (f4) – $20,8 \pm 3,6\%$, эрта цирроз гуруҳи эса $49,2 \pm 4,5\%$ ни ташкил этди.



3-расм. Фиброз шаклининг улушли (%) тақсимланиши.

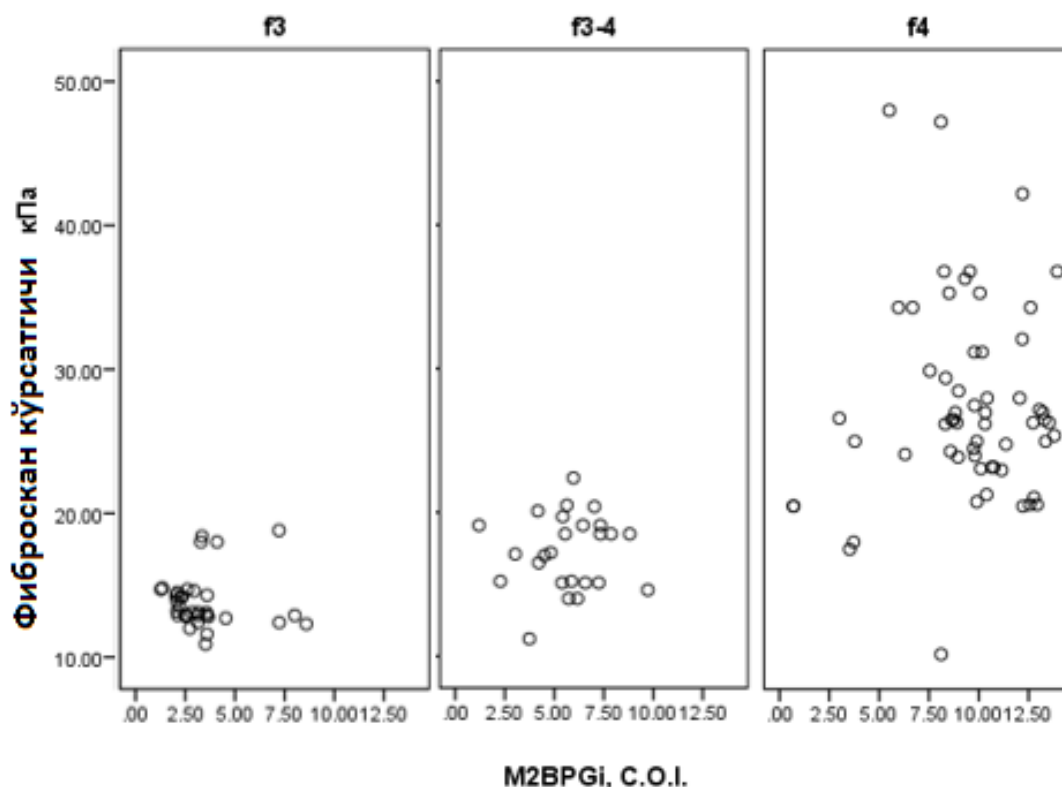
Шундай қилиб, расмдан кўриб турганимиздек, динамикада кўпайиши ва M2BPGi кўрсаткичининг фиброз даражаларига боғлиқлиги яққол намоён бўлган тенденция кўз олдимизда гавдаланади (3-расм). Статистик аҳамиятли фарқлар оғир фиброз ва цирроз олди гуруҳларида $p=0,004$ даражада ҳамда оғир цирроз, цирроз олди ва эрта циррозда $p<0,001$ фарқланди.

Бундан ташқари f3 оғир фиброз гуруҳида M2BPGi кўрсаткичининг 95% тарқалишида С.О.І. 2,86 дан 4,1 гача бўлган чегарада ўзгариб турди. f3-4 гуруҳида M2BPGi 4,87–6,49 чегарада ҳамда эрта цирроз гуруҳларида С.О.І. 8,6-10,2 чегарада ўзгариб турди. f3 гуруҳида медиана – 3,03, f3-4 гуруҳида – 5,7 ва f4 гуруҳида – 9,8 С.О.І. ни ташкил этди.

Гепатологлар амалиётида жигар шикастланишларини ташхислашда кенг қўлланилувчи транзиент эластометрия кўпчилик мутахассислар томонидан дунё микёсидан “олтин стандарт” деб тан олинган биопсия билан таққосланувчи аҳамиятли тест сифатида қабул қилинади. Бироқ ушбу тасдиқ шубҳа ва тестлардан ўтказилишга жалб этилиши лозим. Ушбу тадқиқотни амалга ошириш жараёнида оғир фиброзлар ва эрта циррозларда жигарнинг шикастланиш даражасини аниқлашга нисбатан транзиент эластометрия усули самарадорлигининг «олтин стандарт»га нисбатан қиёсий тести ўтказилди. Шунинг учун параллел равишда фибрознинг турли даражалари (f3, f3-4, f4) бўлган беморлар транзиент эластометриянинг жигар биопсияси билан таққослангандаги прогностик қимматини баҳолаш мақсадида тестдан ўтказилди.

Тадқиқотга сурункали С гепатит ва жигар фиброзининг турли даражалари бўлган жами 120 нафар бемор жалб этилди. Оғир фиброз (f3) гуруҳини – $30,0\pm 4,1\%$, цирроз олди (f3-4) гуруҳини – $20,8\pm 3,6\%$, эрта цирроз (f4) гуруҳини – $49,2\pm 4,5\%$ бемор ташкил этди. Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида фиброз даражаларига боғлиқ ҳолда M2BPGi (С.О.І.) ва транзиент эластометрия кўрсаткичлари таққосланди (4-расм).

Фиброз даражаси



4-расм. Фиброз гуруҳлари бўйича транзитор эластография (кПа) ва M2BPGi (C.O.I.) кўрсаткичларининг чизиқли тақсимланиши.

Натижаларни верификациялаш мақсадида ҳар иккала текшириш усулларида ҳам фойдаланилганда 17,5% ҳолатда ташхислар жигар биопсияси усули орқали тасдиқланди (5-жадвал).

5-жадвал

Текшириш усулига боғлиқ ҳолда жигар фибрози гуруҳлари бўйича беморларнинг ўзаро тақсимланиши

Жигар биопсияси	M2BPGi					ТЭ				
	>f3	f3	f3-4	f4	Жами	>f3	f3	f3-4	f4	Жами
>f3	3	0	1	0	4	0	1	2	1	4
f3	0	4	1	0	5	0	4	1	0	5
f3-4	0	1	5	0	6	0	2	4	0	6
f4	0	0	0	6	6	0	0	0	6	6
Жами	3	5	7	6	21	0	7	7	7	21

Шундай қилиб, референт усул шуни кўрсатдики, жигар фиброзини M2BPGi зардоб маркерларини аниқлаш усули орқали белгилаш энг аниқ усул ҳисобланади (усулнинг хатоси 14,2% га қарши 33,3% ни ташкил этди).

Жигарнинг турли даражали фибрози бўлган ўн тўрт нафар бемор вирусли С гепатитига қарши бевосита вирусга қарши таъсирга эга препаратлар билан вирусга қарши специфик даво олди. Тадқиқот давомида

M2BPGi кўрсаткичларини динамикада ўрганиш амалга оширилди (даволашга қадар, даволаш бошланганидан 1 ой ўтиб, даволаш тугаганидан кейин). Гуруҳга жами f3 фиброз бўлган 3 нафар, f3-4 фиброз бўлган 2 нафар ҳамда f4 фиброз бўлган 9 нафар бемор киритилди. M2BPGининг ўртача кўрсаткичи даволаш бошланган вақтда $7,7 \pm 1,05$ С.О.И. ни ташкил этди (6-жадвал).

6-жадвал

Даволашнинг турли босқичларида специфик даволанган шахслар (n=14) ўртасида M2BPGi кўрсаткичларининг тақсимланиши

Фиброз гуруҳи	Даволашга қадар		Даволашнинг 1-ойида		Даволашдан кейин	
	Ўртача (М)	Статистик хато (m)	Ўртача (М)	Статистик хато (m)	Ўртача (М)	Статистик хато (m)
f3	2,82	0,43	1,42	0,34	1,25	0,15
f3-4	7,13	2,61	3,06	0,83	2,80	1,39
f4	9,87	1,02	8,65	1,37	4,88	1,83
Жами	7,97	1,05	6,12	1,25	3,71	1,25

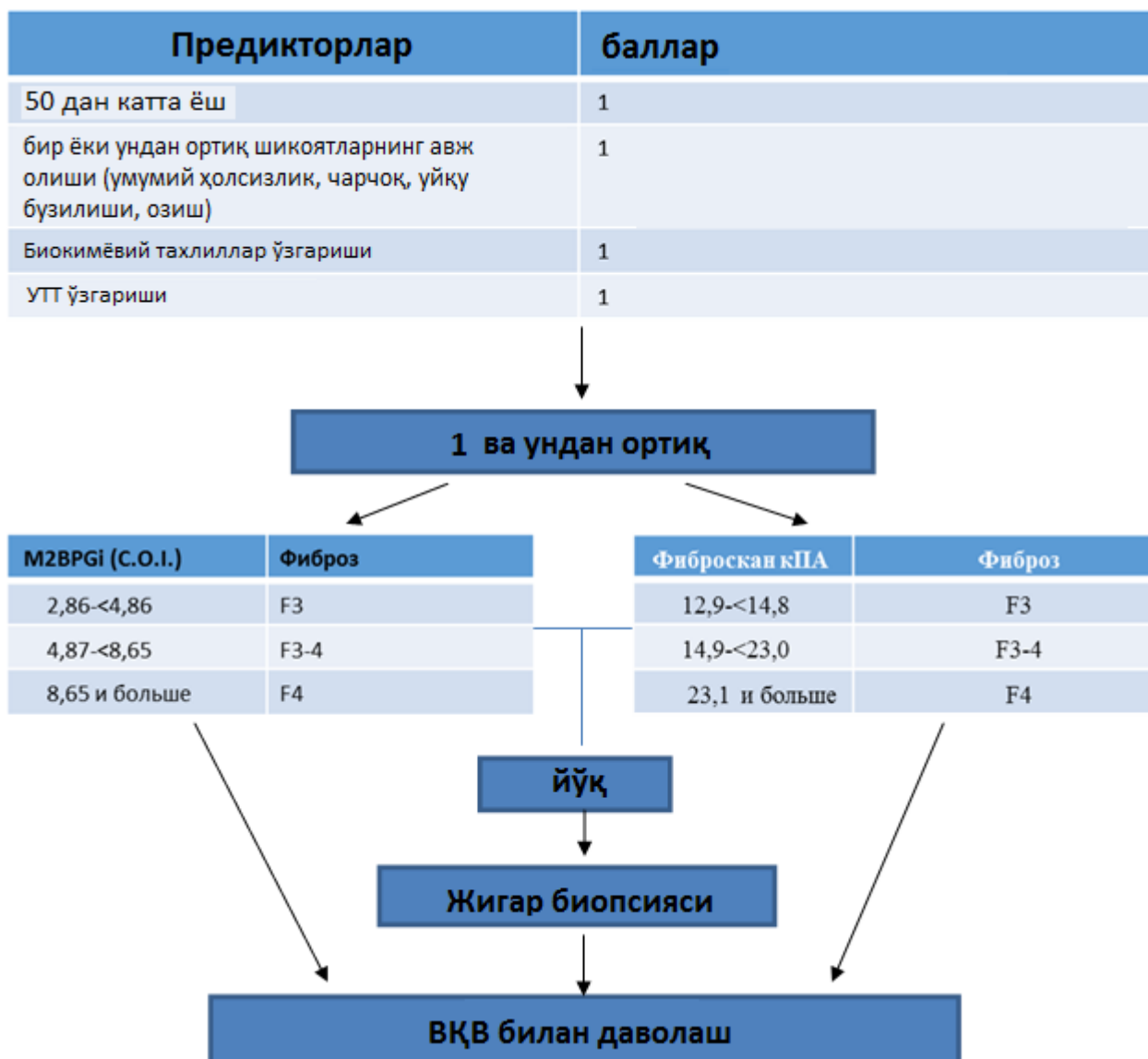
Айтиш жоизки, M2BPG кўрсаткичи жигар ҳолатидаги ўзгаришларга ўта сезгир ҳамда даволаш давомида мониторинг учун фойдаланиш мумкин. Бироқ ушбу тасдиқ даволашнинг ҳар бир босқичида биопсия кўрсаткичлари билан тасдиқланиши зарур, буни баҳариш эса усулнинг инвазивлиги туфайли жуда қийин ҳисобланади.

Олинган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда статистик аҳамиятли доминантлар ва кўрсаткичлардан фойдаланиб оғир фиброзлар, цирроз олди ва эрта циррозларни ташхислашнинг алгоритми ишлаб чиқилди (5-расм).

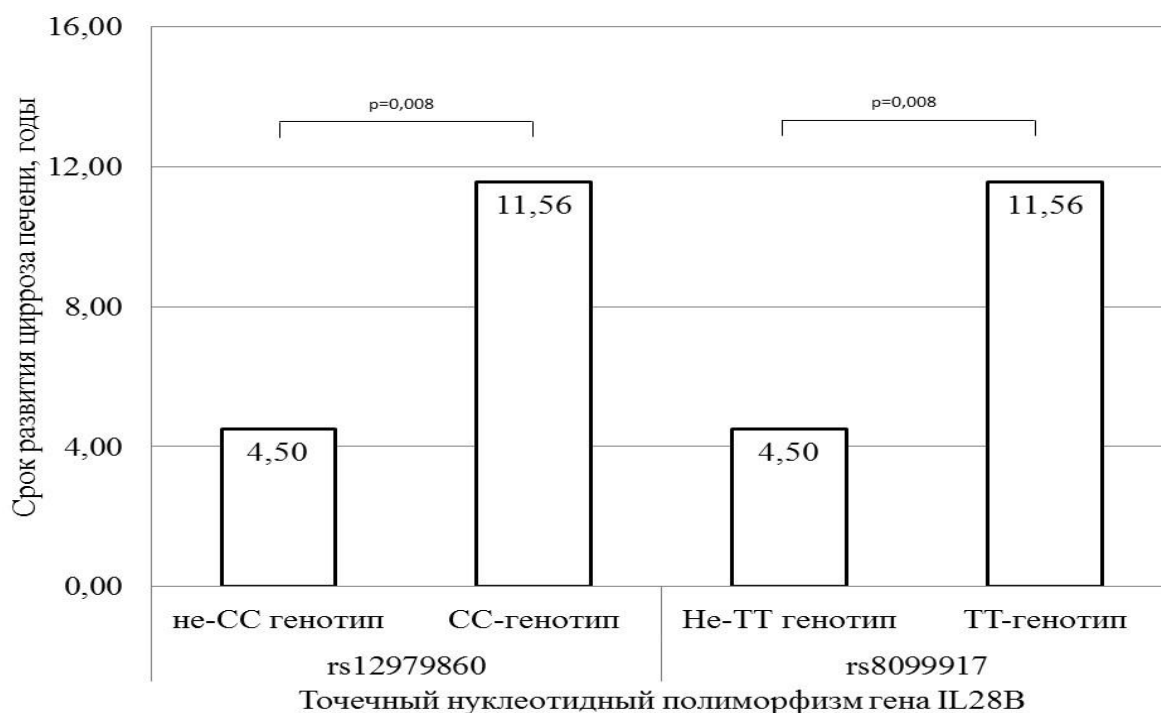
Диссертациянинг «**Жигар фиброзининг клиник-лаборатор намоён бўлишида генетик полиморфизмнинг роли**» деб номланган бешинчи боби коинфекцияли беморларда HCV этиологияли Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозининг кечиш хусусиятларини ёритишга бағишланган иккита кичик боблардан иборат.

Тадқиқотга СВГС ва ОИВ коинфекцияси бўлган 110 нафар бемор жалб этилди (6-расм). IL28B ген полиморфизми генотипларига тестлаш натижалари шуни кўрсатдики, rs8099917 полиморфизми генотипининг ёввойи тури (ТТ-генотип) 68,2% ҳолатда учради ва 31,8% ҳолатда генетик мутациялар кайд этилди. rs12979860 полиморфизмида бу тақсимланиш мос ҳолда 80% ва 20% ни тегишли равишда ташкил этди

**НСV инфекциясида Чайлд-Пью бўйича А босқичидаги жигар циррозини
эрта ташхислаш кетма-кетлиги**



5-расм. Жигар фиброзини ташхислаш кетма-кетлиги.



6-расм. Вирусли С гепатит коинфекцияси бор ОИВ билан инфицирланганларда IL28B генда генетик полиморфизм генотипларига боғлиқ ҳолда жигар циррози ривожланиш тезлигининг тақсимланиши.

Полиморфизмнинг ҳар иккала турида жигар циррозининг полиморфизм генотипига боғлиқ ҳолда келиб чиқиш эҳтимоли генотипга боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Бундан ташқари rs12979860 нуктали полиморфизмида жигар циррози пайдо бўлишининг нисбий шанси (НШ) 0,87 95% ИИ 0,17–4,38, rs8099917 полиморфизмида эса НШ 0,44 95% ИИ 0,09–2,1 ни ташкил этди. Бироқ жигар циррози ривожланиш тезлиги ва нуктали полиморфизм ўртасида кучли статистик боғлиқлик аниқланди. Шунингдек, rs12979860 полиморфизмининг СС-генотипида умрнинг ўртача давомийлиги циррозсиз $11,56 \pm 0,89$ ёшни, СС бўлмаган генотипда эса $4,5 \pm 1,5$ ёшни ташкил этди. rs8099917 полиморфизмида ҳам ўхшаш натижалар олинди. Ҳар иккала полиморфизмларда ҳам статистик аҳамият даражаси $p=0,008$ ни ташкил этди, бу кузатилаётган ҳодисаларда статистик хатоликнинг қуйи таъсири эҳтимолини кўрсатади ҳамда натижалар генетик полиморфизм таъсири билан шартланган.

ХУЛОСА

«HCV инфекцияда Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозининг диагностик, прогностик ва терапевтик жиҳатлари» мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Чайлд-Пью бўйича А синф жигар циррозининг клиник кўриниши ўзига хос клиник ва лаборатор кўрсаткичлар билан тавсифланмайди, аммо

динамикада холсизликнинг $79,7 \pm 5,3\%$, чарчоқликнинг $55,9 \pm 6,5\%$ ортиши, ГГТПнинг $123,7 \pm 33,2$ бирлик/л ва билирубин миқдорининг $144,2 \pm 24,8\%$ мкмоль/л дан юқори бўлишини жигар фибрози зўрайишининг диагностика мезонлари сифатида қаралиши мумкин.

2. Ташхисот усуллари $66,7\%$ ҳолатларда транзент эластометриянинг ва $85,8\%$ ҳолатларда М2ВРнинг информативлигини кўрсатди, бу эса, ушбу усуллардан жигар фиброзини аниқлашнинг прогностик кўрсаткичлари сифатида фойдаланиш имкониятини кўрсатади.

3. М2ВРGi зардоб маркерларини аниқлаш усули ёрдамида жигар фиброзини ташхислаш транзент эласторгафия усулига нисбатан кўпроқ аниқроқ усулдир (усулнинг хатоси $14,2\%$ га қарши $33,3\%$).

4. Барча беморларда даволаниш динамикасида М2ВР кўрсаткичларининг камайиши кузатилди, дастлабки кўрсаткичга нисбатан камайишнинг умумий кўрсаткичи 80% гача бўлди, бу эса, ушбу кўрсаткични даволаш динамикасида прогностик маркер сифатида қўллаш имконини беради.

5. IL28В генотиби коинфекция бор беморларда жигар фибрози хавфининг прогностик омили ҳисобланади: генетик полиморфизм цирроз ривожланишининг тезлигини аниқлайди ва унинг шаклланиш вақтини икки баробар қисқартиради (rs12979860 полиморфизмининг СС бўлмаган ва СС генотипида $4,5 \pm 1,5$ йил ва $11,56 \pm 0,89$ тегишли равишда).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ЭГАМОВА ИНТИЗОР НОРМУХАММАДОВНА

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ КЛАССА А
ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ HCV ИНФЕКЦИИ**

14.00.10 - Инфекционные болезни

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.PhD/Tib63

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Мусабаев Эркин Исакович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ахмедова Мубарахон Джалиловна
доктор медицинских наук, профессор

Таджиев Ботир Мирхашимович
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Самаркандский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № _____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 г.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2019 г.).

Л.Н. Туйчиев
председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.У. Таджиева
ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, доцент

Б.М. Таджиев
заместитель председателя научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы вирусный гепатит С и его последствия остаются важной медицинской и социальной проблемой. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни больных и повышенной смертностью. По данным Всемирной Организации Здравоохранения «... более 170 миллионов человек инфицированы гепатитом С. Ежегодно 686 000 человек умирают от цирроза печени и рака, ассоциированный ХГС ...»¹. Известно, что «... у 70–85% пациентов развивается хроническая инфекция, приводящая к средне-умеренным гистологическим изменениям в печени ...»². Развитие цирроза печени и высокий уровень смертности при хроническом гепатите С требует разработки диагностических, прогностических и терапевтических мер для оценки риска.

На сегодняшний день трудность для практикующего врача в назначении патогенетически обоснованного лечения при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии обусловлена сложностью механизмов патогенеза и разнообразием сравнительной диагностики этой патологии. Во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям направленным диагностике на раннем этапе, осложнениям, включая риска развития цирроза печени, оптимизации методов лечения и профилактики. В связи с этим, необходимо выявить факторы риска развития цирроза печени HCV этиологии, определить молекулярно-генетический полиморфизм различных генов, определить сывороточные маркеры фиброза печени, оптимизировать мероприятия по ранней диагностике, прогнозированию, лечению и профилактике фиброза печени. Среди различных слоев населения страны достигнуты определенные успехи в ранней диагностике инфекционных заболеваний, усовершенствовании методов лечения, профилактики и осложнений. В тоже время в системе здравоохранения реализуются масштабные программные мероприятия. В связи с этим, в соответствии с Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 20 июня 2017 года определены следующие задачи, как «... расширение доступа населения к медицинским услугам, оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи ...»³. При реализации этих задач важно повысить уровень диагностики и лечения инфекционных заболеваний на новый, высокий уровень, разработать и внедрить современные методы лечения, а также применить инновационные технологии при оказании качественной медицинской помощи.

¹World Health Organization website, 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.

²Fumio Imazeki et al., in *Hepatology International* 4(3):548-61 2010

³Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным 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 Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2857 «О мерах по совершенствованию организации деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи Республики Узбекистан» от 29 марта 2017 года, № ПП-3071 «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 приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Прогноз при HCV циррозе печени определяется стадией его развития. При компенсированном циррозе в течение 5 лет трансформация в декомпенсированный регистрируется у 18% больных, малигнизация – у 7%, всего выживает 91% больных. При декомпенсированном циррозе к 5-летнему сроку выживает 50% больных (Zhou M. et al, 2016). Тактика лечения компенсированного цирроза печени HCV этиологии основана на следующих основных направлениях: этиологические (устранение или подавление причин заболевания), усиление патологических процессов, коррекция нарушений, связанных с изменениями функции печени и влияние на механизмы, приводящих к осложнениям. Проблема лечения компенсированного цирроза печени HCV этиологии антивирусными препаратами остается актуальной. По результатам нескольких комплексных ген-ассоциированных исследований в области гена IL28B выявлены незначительные генетические изменения, представляющие большой интерес. В хромосоме 19q13 были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы SNP (Single Nucleotide Polymorphisms), которые тесно связаны с вероятностью самопроизвольной элиминации HCV и ответом на противовирусную терапию (Ge B. et al, 2009; Mc Carthy J.J. et al, 2009; Tanaka Y. et al, 2009; Thomas D.L. et al, 2009). Диагностика цирроза в дебюте болезни весьма сложна, поскольку клинические проявления, равно как и данные лабораторных (клинические и биохимические показатели) и инструментальных (ультразвуковое исследование, компьютерная или ядерно-магнитно-резонансная томографии) методов исследования весьма неспецифичны и в большинстве случаев не позволяют разграничить цирроз, хронический гепатит и стеатогепатиты (дистрофическое заболевание печени) (Исаков В.А., 2008).

Новые подходы в диагностике цирроза включают исследование сывороточных маркеров. Анализируя, значимость сывороточных маркеров в диагностике и прогнозировании цирроза печени существует необходимость включить их в исследование (Flisiak R. et al, 2004). В настоящее время

биопсия печени с последующей микроскопией и изучением структуры полученной ткани является «золотым стандартом» диагностики цирроза печени, однако не все пациенты соглашаются на процедуру – биопсия печени. Исследования неинвазивных методов (транзитор эластография) диагностики и прогноза критериев цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии ранее не проводились (Goncales E.S. et al, 2007). Не изучено роль интерлейкина IL28В в прогнозе скорости развития фиброза печени, роль сывороточных маркеров крови при диагностике фиброза печени как один из неинвазивных методов исследования и недостаточно изучена корреляционная связь между инвазивными и неинвазивными методами диагностики цирроза печени.

В связи с этим, совершенствование ранней диагностики цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии (при моноинфекции и коинфекции ВИЧ+ХВГС), профилактика осложнений, определение морфологических изменений в печени с использованием сывороточных маркёров (М2ВР) и проведение молекулярно-генетических исследований являются актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей и Научно-исследовательского института Вирусологии на основе гранта АТСС 21.2 «Разработка новых подходов к прогнозированию, лечению и профилактике перехода хронических вирусных гепатитов в цирроз печени на основании идентификации полиморфизма гена IL28В и сывороточных маркёров фиброза печени» (2012–2014).

Цель исследования: изучить диагностические, прогностические и терапевтические аспекты цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии.

Задачи исследования:

изучить клинико-лабораторные особенности течения цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии;

оценить эффективность и сопоставить показатели транзиторной эластографии, сывороточного маркёра М2ВР и биопсии печени для диагностики, лечения и определения стадии фиброза у больных с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии;

определить роль полиморфизма гена IL28В в прогнозе развития фиброза печени на примере пациентов с коинфекцией (ХВГС+ВИЧ-инфекция);

разработать алгоритм ранней диагностики и тактики лечения циррозов печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии.

Объектом исследования явились 120 больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии и 110 больных с коинфекцией (ХВГС и ВИЧ).

Предмет исследования: для биохимических, серологических, молекулярно-генетических исследований были взяты венозная кровь и сыворотка крови, а для гистологических исследований – биоптат печени.

Методы исследований: использованы общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические, гистологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что повышение показателей транзиторной эластографии и маркера WFA+-M2BP при фиброзе печени являются диагностическими критериями прогрессирования фиброза печени;

определено, что повышение уровня билирубина, цитолитических показателей и снижение количества белков при циррозе печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии является диагностическим критерием прогрессирования фиброза;

впервые доказано, что полиморфизм гена IL28B является ведущим маркером риска прогрессирования и формирования цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов;

впервые доказано, что не СС-генотип полиморфизма rs12979860 у ВИЧ-инфицированных пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии является причиной ускорения процесса фиброза в печени.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые доказано, что демографическое распределение тяжести фиброза печени не зависит от возраста и пола пациентов (в возрасте до 40 лет для женщин – f3 и для мужчин – выше f3-4);

обоснована необходимость определения сывороточного маркера WFA+-M2BP в качестве неинвазивного метода для оценки уровня фиброза печени у больных с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии;

разработаны новые подходы определения стадий фиброза и прогнозирования цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии.

Достоверность результатов исследования обоснована применением в диссертационной работе методически правильных теоретических подходов и методов, соответствующих полученным результатам, достаточным количеством больных и статистическими методами анализа, а также сравнением результатов исследования с международными и отечественными данными, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования послужила основой для углубленных исследований и определения взаимосвязи повышения маркеров фиброза с глубокими морфологическими изменениями в биопсии печени у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии. Определение пропорциональной взаимосвязи повышения уровня билирубина со снижением цитолитического синдрома и синтезом белка (общий белок, альбумин) у пациентов с циррозом печени, определение прогностического

маркёра прогрессирования и формирования цирроза печени полиморфизма гена IL28B заключается в открытии новых критерий патогенеза данной патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что выявление встречаемости не СС-генотипа полиморфизма rs12979860 у ВИЧ-инфицированных пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии является причиной ускорения цирроза, впервые обосновано необходимость определения сывороточного маркёра WFA+-M2BP в качестве неинвазивного метода оценки степени фиброза печени, разработанные новые подходы прогнозирования цирроза печени и определения стадий фиброза позволят предупреждению заболевания и повысят эффективность лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов по совершенствованию диагностических, прогностических и терапевтических аспектов цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии:

утверждены методические рекомендации «Прогностические и диагностические методы выявления фиброза печени при хронических гепатитах и циррозах печени» (справка № 8н-д/226 Министерства здравоохранения от 10 октября 2018 года). Данные методические рекомендации послужили диагностике и прогнозированию течения заболевания и применению своевременных мероприятий по лечению у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени на ранних стадиях;

научные результаты по совершенствованию диагностических, прогностических и терапевтических аспектов цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии на ранних стадиях были внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность Навоийской и Ферганской областных инфекционных больниц (справка № 8п-з/149 Министерства здравоохранения от 10 сентября 2019 г.). Полученные результаты помогли достичь экономической эффективности за счет улучшения диагностики и лечения хронического гепатита и цирроза печени на ранних стадиях, снижения вероятности развития тяжелых осложнений и сокращения сроков стационарного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 19 научных работ, в том числе 10 статей, из них 8 в республиканских и 2 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 122 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных результатов, приведены данные о внедрении результатов исследований, апробации результатов исследований, а также приводятся сведения о структуре диссертации и количестве опубликованных работах.

В первой главе диссертации **«Современные подходы к диагностическим, прогностическим и терапевтическим аспектам цирроза печени»** состоящей из 3 подглав на основании отечественных и зарубежных источников описан литературный обзор по современной ситуации проблемы цирроза печени во всем мире. Проанализированы эпидемиологии цирроза, механизмы и причины фиброгенеза печени, профилактика и лечение фиброза печени. Освещены вопросы клинической характеристики, современные проблемы диагностики и лечения коинфекции вируса гепатита С и ВИЧ инфекции.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования»** описаны объект исследования, методы исследования и методические подходы. Исследования проводились в клинике НИИ Вирусологии МЗ РУз. В исследование было включено 120 больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии.

В ходе клинического исследования уточнялись демографические данные, анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез (сроки инфицирования, вероятные пути заражения и т.д.). В процессе объективного осмотра проводили антропометрические измерения (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетеле), осмотр по органам и системам.

Определение группы крови по системе АВО и резус-фактору проводили по стандартной методике с использованием поликлонов.

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе и определяли содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, а также лейкоцитарную формулу.

Биохимический анализ крови, включавший определение уровни холестерина, общего билирубина, общего белка и альбумина, активности ферментов: аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), проводился фотометрическим и потенциометрическим способами на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с8000 производства фирмы Abbot Laboratories (США).

Показатели коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген) определяли на полуавтоматическом коагулометре SStart 4 производства фирмы Roche (Швейцария).

Выявление антител к вирусу гепатита С определяли с использованием тест-системы Anti-HCVAb на иммунохимическом анализаторе Architect 2000 SR производства фирмы Abbot Laboratories (США).

Молекулярно-биологическое исследование ВГС проводили с целью выявления наличия рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса в плазме крови (качественный анализ) и уровня вирусной нагрузки (количественный анализ) методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-систем «АмплиСенс HCV-FRT» (качественная детекция) и «АмплиСенс HCV-монитор-FRT» (количественная детекция).

Молекулярно-генетическое исследование (генотипирование) ВГС выполняли с использованием тест-системы «АмплиСенс-50-R HCV-генотип» производства ЦНИИЭ (РФ).

Определение антител к ВИЧ проводили методом ИФА с использованием тест-системы Genscreen Ultra HIV Ag/Ab производства Bio-Rad Laboratories (Франция).

Уровень альфа-фетопротейна определяли электрохемилюминисцентным методом на автоанализаторе фирмы Abbot Laboratories (США): референсное значение 0–8,78 нг/мл.

Инструментальное обследование включает в себя:

– УЗИ органов брюшной полости выполняли с использованием ультразвукового сканера АЛОКА с секторным датчиком 3,5 МГц, непрямую эластометрию печени выполняли на аппарате FibroScan (Франция);

– аппарат «Фиброскан» (Echosens, Франция) представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию ткани составляет в среднем 6 см^3 , что многократно превышает таковой при пункционной биопсии;

– также проведен статистический анализ и визуализация данных, с использованием IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM, Chicago, IL, США). Данные представлены как медианно-межквартильный диапазон для непрерывных переменных. Группы сравнивались с использованием χ^2 -критерий для категориальных переменных. Корреляция между стадией фиброза и сывороточным значением WFA+-M2BP определяли с помощью рангового теста Спирмена. Точность диагностики оценивалась с использованием метода Области под кривой криволинейной характеристики (ROC) (AUROC). Значения отсека были идентифицированы индексом Youden по шкале Каплана-Мейера и оценивали с использованием логарифмических тестов. Многомерный анализ проводили с использованием пропорционального Кокс-модель рисков с

поэтапным методом. Все статистические тесты были двухсторонними и оценивались на уровне 0,05 значимости.

В третьей главе «Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью» представлены данные полученные по результатам исследования 120 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, получавших медицинскую помощь в НИИ Вирусологии МЗ РУз и которым была проведена транзиторная эластография печени с целью определения фибротического поражения.

Демографические и клинические характеристики включенных в исследование пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов с хроническими гепатитами

Основные показатели	Количество, среднее значение	% (M±m)
Пол		
мужчины	46	38,3±4,4
женщины	74	61,7±4,4
Возраст, годы (25% и 75% квантили)	56,0±0,95	(50-63)
Мужчины	53,4±1,71	(44,7-62,0)
Женщины	57,6±1,09	(53,5-64,0)
Возрастные группы (n=120)		
25-29 лет	3	2,5±1,4
30-34 года	3	2,5±1,4
35-39 лет	3	2,5±1,4
40-44 года	10	8,3±2,5
45-49 лет	8	6,7±2,3
50-54 года	17	14,2±3,2
55-59 лет	25	20,8±3,7
60-64 года	26	21,7±3,8
65 лет и старше	25	20,8±3,7

При оценке распределения показателя среднего возраста по степеням фиброза печени (таблица 2) было установлено, среди женщин показатель среднего возраста имел примерно одинаковое распределение среди степеней фиброза: f3 – 54,2±2,2, f3-4 – 59,0±2,1, f4 – 59,6±1,2 года; тогда как среди мужчин отмечается более высокий средний возраст среди тех, у кого был отмечен фиброз третьей степени – 58,1±3,0 и относительно более низкий в группах с f3-4 и f4 52,1±3,2 и 52,1±2,4 соответственно.

Таблица 2

**Характеристика распределения степеней фиброза печени
среди пациентов, включенных в исследование**

Основные показатели	Степень фиброза		
	f3	f3-4	f4
Количество	36	25	59
%±m	30,0±4,1	20,8±3,6	49,2±4,5
Пол			
Женщины	26	16	32
%	35,1%	21,6%	43,2%
Мужчины	10	9	27
%	21,7%	19,6%	58,7%
Средний возраст	55,3±1,8	56,5±1,8	56,2±1,3

В целом можно отметить, что с возрастом частота встречаемости более высоких степеней фиброза увеличивается, что указывает на влияние продолжительности заболевания, на осложнение течения заболеваний печени. Зависимость степени фиброза печени коррелирует с показателем возраста положительно соответственно уравнению $y=2.09+0.01*x$, где x возраст в годах.

В целом если оценивать тенденцию в частоте проявления различных жалоб со стороны пациентов с различной степенью фиброза печени можно отметить положительную тенденцию, т.е. увеличение частот проявления симптомов с увеличением степени фиброза проявляется в отношении слабости, повышенной утомляемости, нарушения сна и снижения аппетита (рис. 1).

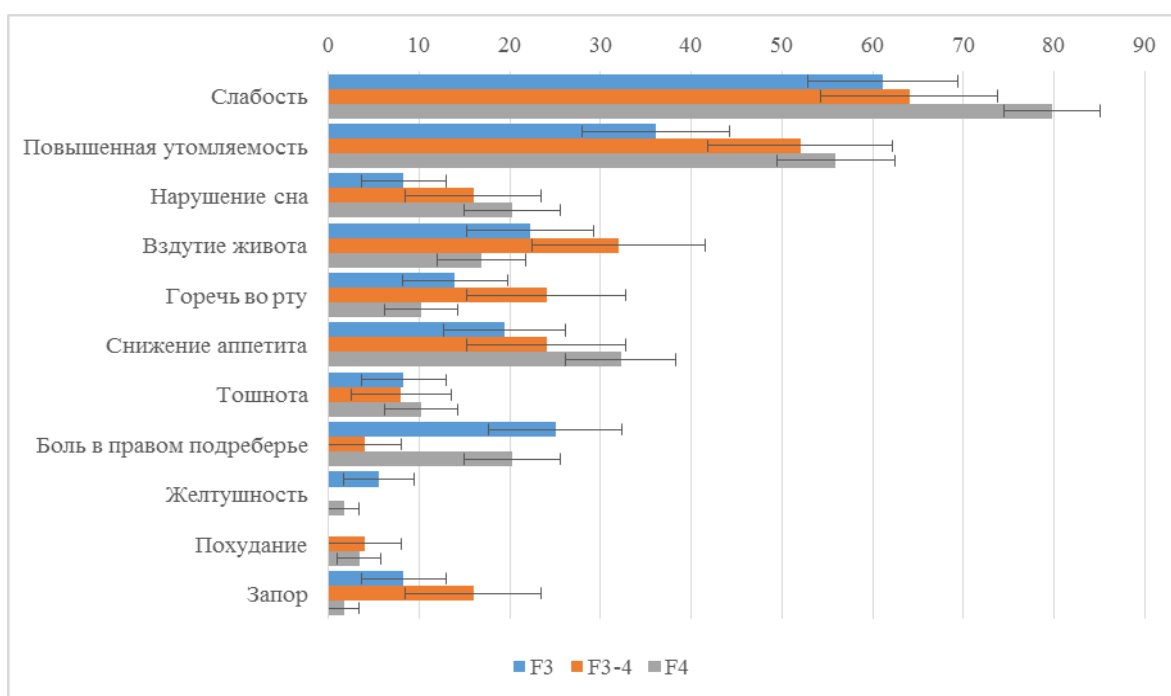


Рис. 1. Динамика встречаемости жалоб со стороны пациентов с различной степенью фиброзного поражения печени, (%±m).

При сравнительном анализе данных, полученных при врачебном осмотре (таблица 3), наблюдалось увеличение печени и селезенки у большей половины пациентов во всех группах. Первый вертикальный размер печени колебался у всех пациентов от 10 до 13 см и в среднем составил $12,6 \pm 1,5$ см. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось.

Таблица 3

Основные клинические проявления у больных с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии

Симптомы	Частота обнаружения (%)		
	f3	f3-4	f-4
Болезненность края печени при пальпации (%)	42,1	48,1	52,3
Гепатомегалия (%)	76,3	72,3	88,6
Спленомегалия (%)	50,0	71,4	81,8
Вертикальный размер печени (см)	$12,3 \pm 1,04$	$12,4 \pm 1,5$	$13,4 \pm 1,6$

Таким образом, общая слабость и тошнота, характерные симптомы больных с тяжелой степенью фиброза и циррозом печени. Жалобы на тошноту и кожный зуд достоверно чаще предъявляли больные на стадии предцирроза печени. Во всех группах отмечалась слабость. При сравнительном анализе данных, было установлено, что геморрагии у большей части больных встречаются у пациентов с ранним циррозом печени, тогда как в группе предцирроза жалобы на кровоточивость оболочек носа, десен были незначительны. Желтуха чаще отмечалась среди лиц с ранним циррозом печени. Более половины больных во всех группах предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье, между ними не обнаружено достоверных различий. Жалобы на снижение аппетита достоверно чаще предъявляли больные с ранним циррозом печени.

У большей половины пациентов во всех группах отмечалось увеличение печени. Увеличение селезенки регистрировалось достоверно чаще у пациентов с предциррозом. Первый вертикальный размер печени колебался у всех пациентов от 10 до 16 см и в среднем составил $12,6 \pm 1,5$ см. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось.

При сравнительном изучении общеклинических показателей крови выявлены достоверно более низкие цифры гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов у больных с ранними циррозами печени. Для этой группы также было характерно нарастание лейкоцитоза, лимфопении и ускорения СОЭ.

В ходе анализа динамики биохимических показателей крови установлено, что у больных циррозом печени имели место достоверно более высокий уровень гипербилирубинемии и снижение цитолитического синдрома.

При гистологическом исследовании пациентов (рис. 2) с фиброзом печени f3 в 95,4±2,5% случаев наблюдается резкое расширение отдельных портальных трактов за счет гисто-лимфоцитарной инфильтрации с проникновением между дольками, мостовидные некрозы гепатоцитов, а также очаговые лимоцитарные инфильтрации внутри долек. В 11,2±3,4% случаев выявляется также очаговая лимфоцитарная инфильтрация и зернистая дистрофия гепатоцитов.

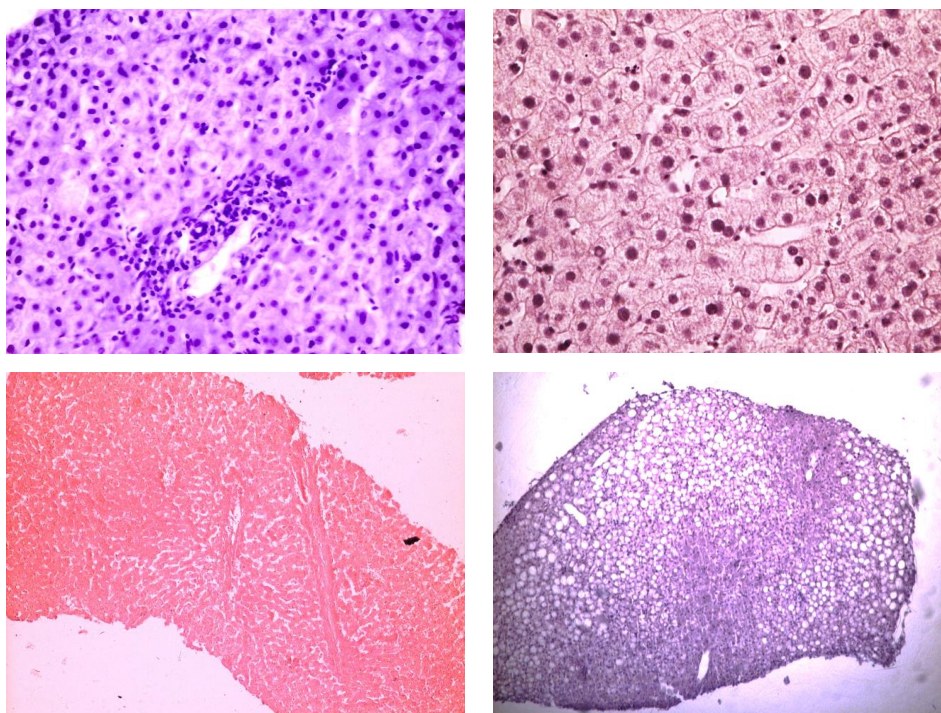


Рис. 2. Морфологическая картина фиброза f3.

Таким образом, морфологическое прогрессирование фиброза печени происходит на фоне уменьшения удельного объема гепатоцитов в ткани печени; вследствие нарастания степени выраженности некротических и дистрофических изменений, проявлявшихся увеличением внутридольковых некрозов; появлением полей некротизированных гепатоцитов; поражением эпителия желчных протоков и, соответственно, увеличением числа желчных тромбов, сопровождавшихся более диффузным характером жировой дистрофии цитоплазмы гепатоцитов; увеличением удельного объема соединительной ткани в печени вследствие активации внутридолькового и перипортального компонентов фиброгенеза, сопровождавшихся появлением в печеночных дольках большего числа вновь сформированных узких порто-

портальных и порто-центральных септ, увеличением количества пациентов с выраженным внутридольковым фиброзом.

Четвертая глава «Оценка эффективности инструментальных методов исследования фиброза печени» состоит из 3 подглав, в основу которых легли описание неинвазивных методов исследования печени.

Несмотря на то, что биопсия печени предоставляет исчерпывающую информацию о воспалительно-наркотизирующей степени поражения печени, её использование часто ограничивается инвазивностью и болезненностью. В этой связи использование неинвазивных методов диагностики фиброза печени становятся актуальными. Среди недавних методов неинвазивного сывороточных маркеров фиброза печени и инструментальный метод определения плотности печени на основе транзиторной эластографии.

Недавно было заявлено о возможности использования в качестве маркера фиброза печени агглютинин положительный человеческий белок *Wisteria floribunda* Mac-2 (WFA+-M2BP) который может определяться с помощью иммунологических методов диагностики. Нами были проведены исследования для определения возможности практического использования данного маркера среди популяции высокоэндемичной территории для ранней диагностики циррозов печени.

Все пациенты (n=120) с хроническими гепатитами С и различной степенью фиброза печени были исследованы с целью определения уровня сывороточного M2BPGi. Так, средний уровень маркера составил $6,88 \pm 0,33$ С.О.И., при этом минимальный уровень составил 0,7, а максимальный 13,94 С.О.И. (таблица 4).

Таблица 4

Описательная характеристика показателя M2BPGi (С.О.И.)

M2BPGi, С.О.И. (n=120)		Показатель	Стандартная ошибка
Среднее		6,8821	0,33693
95% Доверительный интервал среднего	Нижняя граница	6,2149	
	Верхняя граница	7,5492	
Медиана		6,9650	
Коэффициент вариации		13,623	
Стандартное отклонение		3,69090	
Минимум		0,70	
Максимум		13,94	
Разброс		13,24	

С целью оценки диагностической эффективности использования маркера на основе линейной регрессии были проведены сравнительные испытания среди пациентов с различной степенью фиброза f3, f3-4 и f4 (рис. 3). Группа тяжелого фиброза (f3) составила $30,0 \pm 4.1\%$, группа

предцирроза (f3-4) – $20,8 \pm 3.6\%$, группа раннего цирроза (f4) составила – $49,2 \pm 4.5\%$ соответственно.

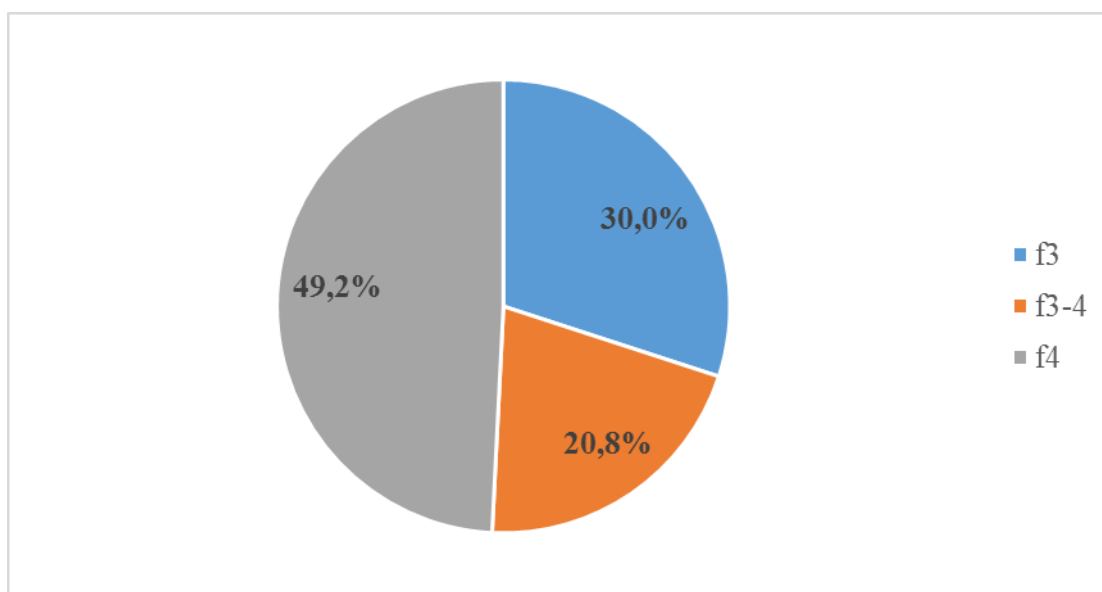


Рис. 3. Долевое (%) распределение форм фиброза.

Таким образом, вырисовывается ярко выраженная тенденция в динамике увеличения и зависимости показателя M2BPGi от степени фиброза (рис. 3). Статистически значимо показатели различались между группами тяжелого фиброза и предцирроза на уровне $p=0,004$, и между группами тяжелого фиброза и предцирроза и раннего цирроза $p<0,001$.

Так, в группе тяжелых фиброзов f3 95% разброс показателя M2BPGi варьировал в пределах от 2,86 до 4,1 С.О.И. В группе f3-4 M2BPGi варьировал в пределах 4,87–6,49 и в группе ранних циррозов в пределах 8,6–10,2 С.О.И. Медиана в группе f3 составила 3,03, в группе f3-4 – 5,7, и в группе f4 – 9,8 С.О.И.

Транзиторная эластография, широко применяемая в практике гепатологов, многими специалистами воспринимается как тест значимый по точности сравни биопсии, всемирно признанного «золотым стандартом» диагностики поражения печени. Однако данное утверждение должно подвергаться сомнению и тестированию. Нами было проведено сравнительное тестирование эффективности метода транзиторной эластографии с «золотым» стандартом в отношении определения степени поражения печени при тяжелых фиброзах и ранних циррозах.

В связи со сказанным выше было проведено параллельное тестирование пациентов с различной степенью фиброза (f3, f3-4, f4) с целью оценки прогностической ценности транзиторной эластографии по сравнению с биопсией печени.

Всего в исследование было включено 120 пациентов с хроническими гепатитами С и различной степенью фиброза печени. Группа тяжелого

фиброза (f3) составила $30,0 \pm 4.1\%$, группа предцирроза (f3-4) – $20,8 \pm 3.6\%$, группа раннего цирроза (f4) составила – $49,2 \pm 4.5\%$ соответственно.

Нами также было проведено сравнение показателей M2BPGi (C.O.I.) и транзиторной эластографии в зависимости от степени фиброза (рис. 4).

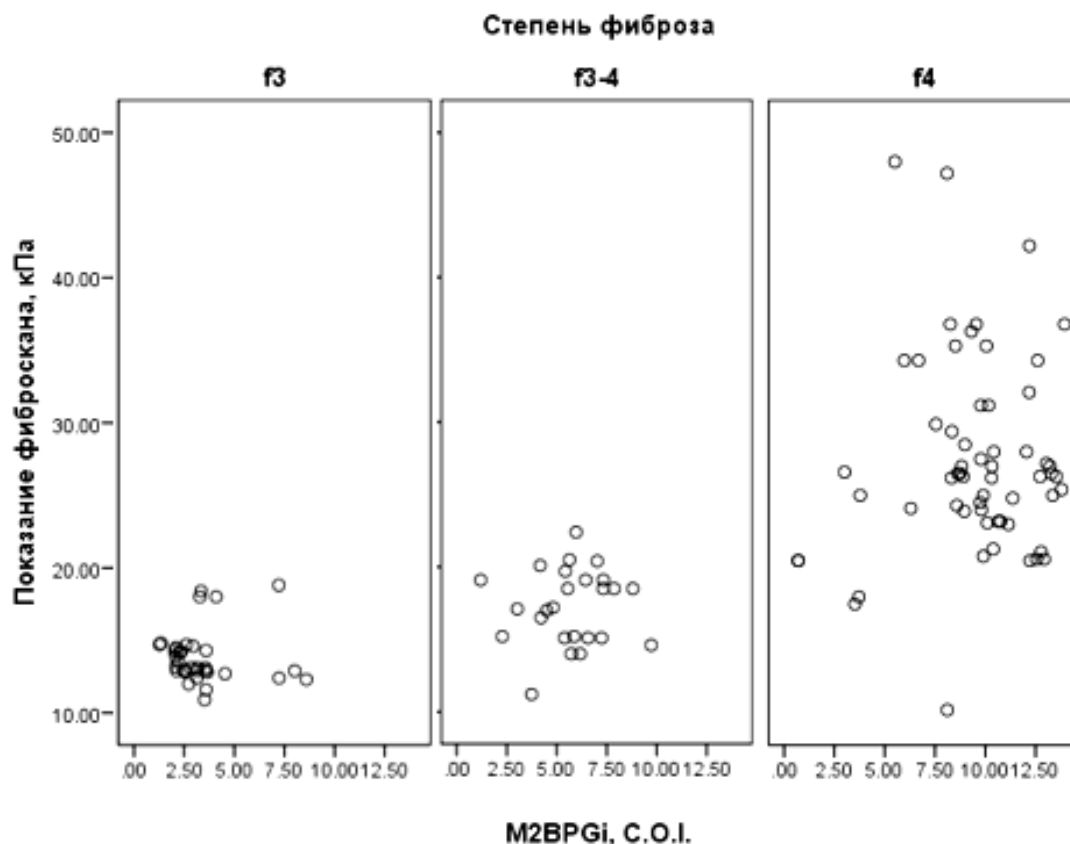


Рис. 4. Линейное распределение показателя транзиторной эластографии (кПа) и M2BPGi (C.O.I.) по группам фиброза.

С целью верификации результатов использования обоих методов исследования в 17,5% случаев диагноза были подтверждены методом биопсии печени (таблица 5).

Таблица 5

Распределение пациентов по группам фиброза печени в зависимости от метода исследования

Биопсия печени	M2BPGi					ТЭ				
	>f3	f3	f3-4	f4	Всего	>f3	f3	f3-4	f4	Всего
>f3	3	0	1	0	4	0	1	2	1	4
f3	0	4	1	0	5	0	4	1	0	5
f3-4	0	1	5	0	6	0	2	4	0	6
f4	0	0	0	6	6	0	0	0	6	6
Всего	3	5	7	6	21	0	7	7	7	21

Таким образом, референтный метод указывает на то, что определение фиброза печени методом определения сывороточных маркеров M2BPGi является более точным (погрешность метода составила 14,2% против 33,3%).

Четырнадцать пациентов с различной степенью фиброза получили специфическое противовирусное лечение препаратами прямого противовирусного действия против вирусного гепатита С. Нами было проведено изучение показателя M2BPGi в динамике (до лечения, спустя 1 месяц после начала лечения, по окончании лечения). Всего в группу лечения вошли 3 пациента с фиброзом f3, 2 пациента с фиброзом f3-4, и 9 пациентов с фиброзом f4. Средний показатель M2BPGi на момент начала лечения составил $7,7 \pm 1,05$ С.О.И. (таблица 6).

Таблица 6

Распределение показателя M2BPGi среди лиц, получавших специфическое лечение (n=14) на различных этапах лечения

Группа фиброза	До лечения		1 мес лечения		После лечения	
	Среднее (M)	Ст. ошибка (m)	Среднее (M)	Ст. ошибка (m)	Среднее (M)	Ст. ошибка (m)
f3	2,82	0,43	1,42	0,34	1,25	0,15
f3-4	7,13	2,61	3,06	0,83	2,80	1,39
f4	9,87	1,02	8,65	1,37	4,88	1,83
Всего	7,97	1,05	6,12	1,25	3,71	1,25

Таким образом, можно отметить, что показатель M2BPGi чутко реагирует на изменения в состоянии печени и может быть использован для мониторинга во время лечения. Однако данное утверждение должно быть подтверждено показанием биопсии на каждом этапе лечения, что сделать является очень затруднительно из-за инвазивности метода.

С учетом полученных данных, используя статистически значимые доминанты и показатели, был выведен алгоритм диагностики ранних циррозов (рис. 5).

Пятая глава **«Роль генетического полиморфизма в клинико-лабораторном проявлении фиброза печени»** состоит из 2 подглав, в основу которых легли особенности течения цирроза печени класса А по Чайль-Пью при ВГС у пациентов с коинфекцией.

В исследование были включены 110 пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ (рис. 6). Результаты тестирования на генотипы полиморфизма гена IL28B показал, что дикий тип (ТТ-генотип) генотипа полиморфизма rs8099917 встречался в 68,2% случаев и в 31,8% случаях отмечался

генетические мутации. При полиморфизме rs12979860 это распределение составило 80% и 20% соответственно.

Алгоритм ранней диагностики цирроза печени класса А по Чайлд-Пью при HCV инфекции

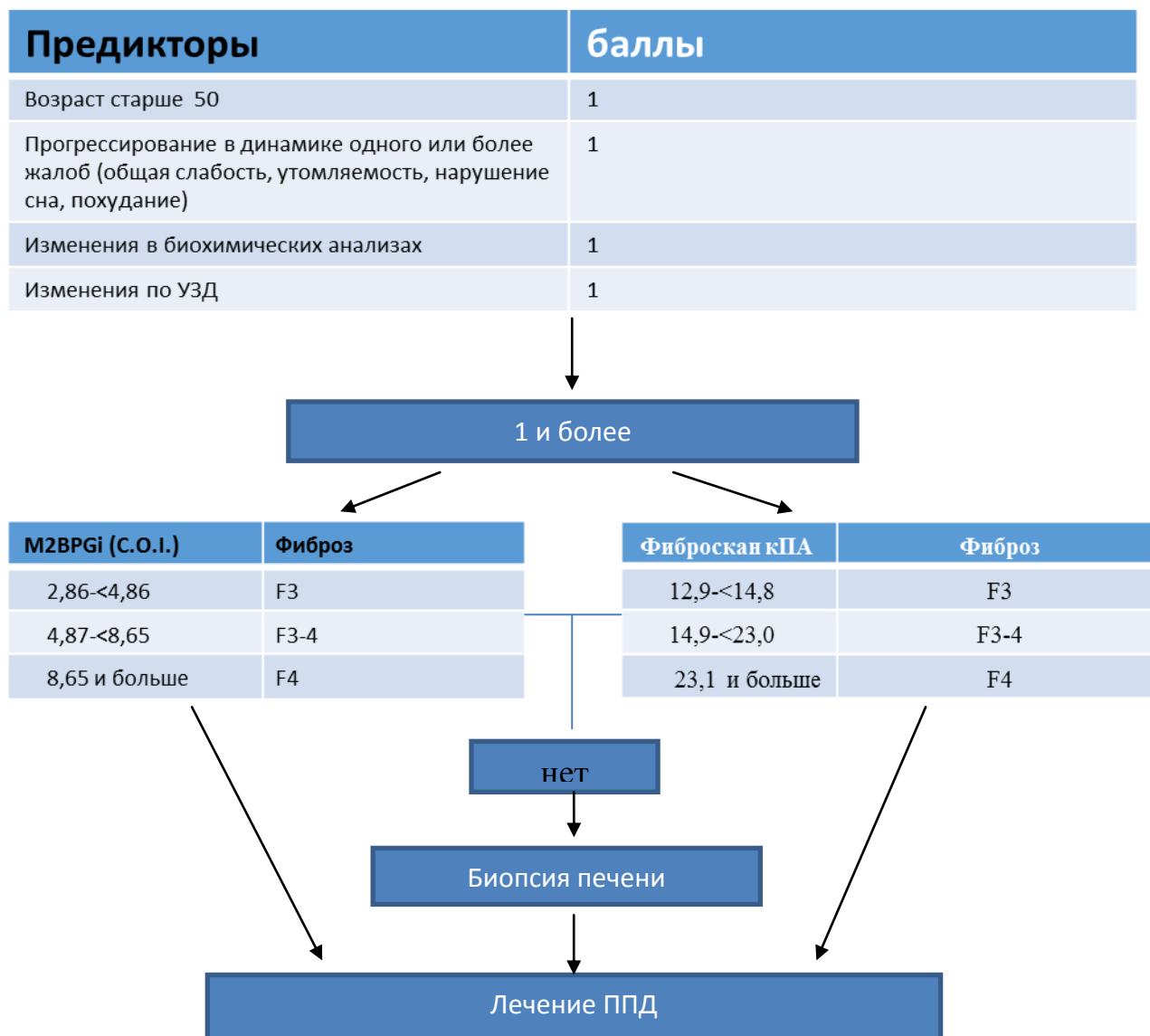


Рис. 5. Алгоритм диагностики фиброза печени.

Вероятность исхода цирроза печени, в зависимости от генотипа полиморфизма при обоих типах полиморфизма указывала на то, что развитие цирроза не зависит от генотипа. Так, относительный шанс возникновения (ОШ) цирроза печени при точечном полиморфизме rs12979860 составил ОШ 0,87 95% ДИ 0,17–4,38, а при полиморфизме rs8099917 ОШ 0,44 95% ДИ 0,09–2,1. Параллельно была выявлена сильная статистическая зависимость между точечным полиморфизмом и скоростью развития цирроза

печени. Так при СС-генотипе полиморфизма rs12979860 средняя продолжительность жизни без цирроза составила $11,56 \pm 0,89$ лет, при не-СС генотипе $4,5 \pm 1,5$ лет. Аналогичные результаты получены для полиморфизма rs8099917. Уровень статистической значимости при обоих полиморфизмах составляет $p=0,008$, что указывает на низкую вероятность влияния статистической погрешности в наблюдаемом явлении и результаты обусловлены влиянием генетического полиморфизма.

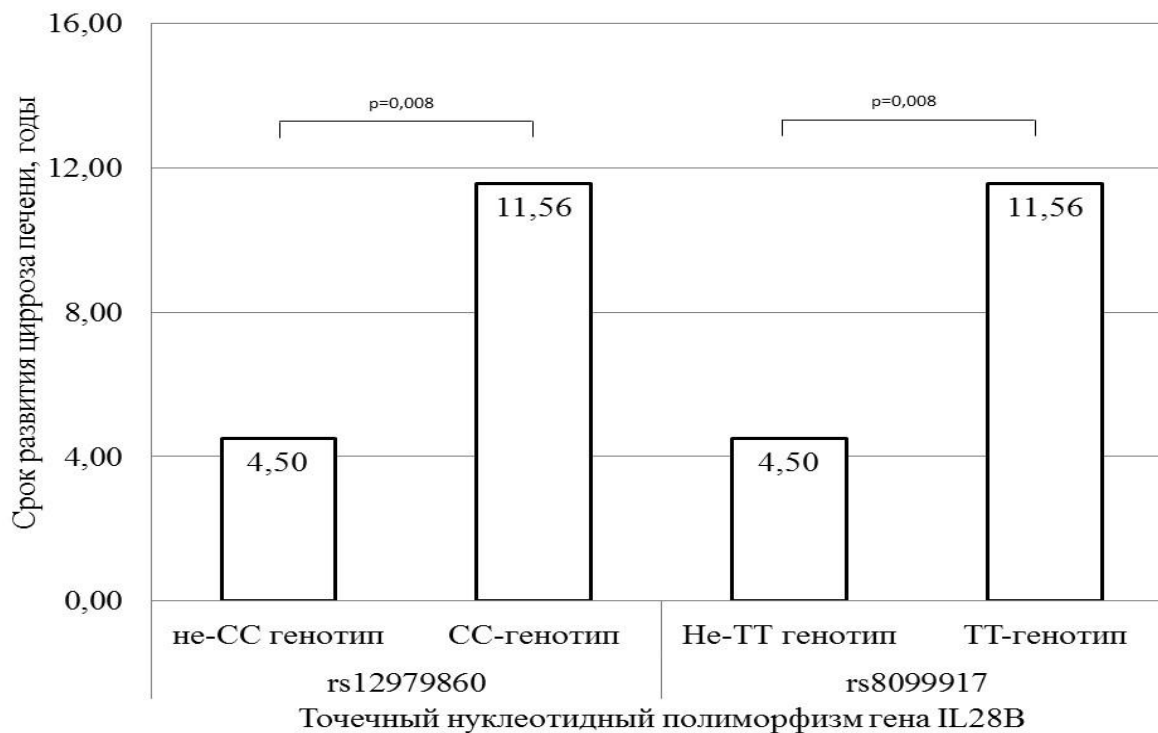


Рис. 6. Распределение скорости развития цирроза печени у ВИЧ инфицированных с коинфекцией вирусного гепатита С в зависимости от генотипов генетического полиморфизма в гене IL28B.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённых исследований на соискание степени доктора философии на тему «Диагностические, прогностические и терапевтические аспекты цирроза печени класса А по Чайлд-Пью при HCV инфекции» были получены следующие выводы:

1. Клиническая картина цирроза печени класса А по Чайлд-Пью не характеризуются специфическими клиническими и лабораторными показателями, однако нарастание в динамике слабости в $79,7 \pm 5,3\%$ и утомляемости в $55,9 \pm 6,5\%$, нарастание уровня билирубина крови свыше $144,2 \pm 24,8$ мкмоль/л и ГГТП $123,7 \pm 33,2$ ед./л могут рассматриваться как диагностические критерии прогрессирования фиброза.

2. Методы диагностики показали информативность транзиторной эластографии в 66,7% случаев, а M2BP – в 85,8% случаев, что указывают о

возможности использования этих методов как прогностических показателей определения фиброза печени.

3. Диагностика фиброза печени методом определения сывороточных маркеров M2BPGi является более точным (погрешность метода составила 14,2% против 33,3%) по сравнению с транзиторной эластографией.

4. Отмечается снижение показателей M2BPGi в динамике лечения у всех пациентов, общий показатель снижения по отношению к исходному варьировал до 80%, что даёт возможность использования данного маркера как прогностический в динамике лечения.

5. Генотип IL28B является прогнозирующим фактором риска фиброза у пациентов с коинфекцией: генетический полиморфизм определяет скорость развития цирроза, сокращая время его формирования почти вдвое ($4,5 \pm 1,5$ лет и $11,56 \pm 0,89$ лет при не-CC и CC генотипе полиморфизма rs12979860 соответственно).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT INSTITUTE OF POSGRADUATE MEDICAL EDUCATION

EGAMOVA INTIZOR NORMUXAMMADOVNA

**DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC, AND THERAPEUTIC ASPECTS OF
CHILD-PU CLASS A LIVER CIRRHOSIS WITH HCV INFECTION**

14.00.10 - Infectious diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2019

The theme of the doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.PhD/Tib63

The dissertation (PhD) has been prepared at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.

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

Scientific chief:

Musabaev Erkin Isakovich
Doctor of medical science, professor

Official opponents:

Akhmedova Mubarakhon Djalilovna
Doctor of medical science, professor

Tadjiev Botir Mirkhashimovich
Doctor of medical science, docent

Leading organization:

Samarkand State Medical Institute

Defense will take place « ____ » _____ 2019 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy at address: (Address: 100109, Tashkent, Faraby 2. Tel/Fax: (99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Dissertation registered in International-resource centre of Tashkent medical academy, registration number №____, the text of the dissertation is available at the Information Resource Center at the following address: (Address: 100109, Tashkent, Faraby 2, Tel/Fax: (99871)150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

Abstract dissertation sent out on « ____ » _____ 2019 year
(mailing report № ____ on « ____ » _____ 2019 year)

L.N. Tuychiev
Chairman of the Scientific Council for awards of scientific degrees, Doctor of Medical Science, professor

N.U. Tadjieva
Scientific secretary of the Scientific Council for awards of scientific degrees, Doctor of Medical Science, docent

B.M. Tadjiev
Vice-chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for awards of scientific degrees, Doctor of Medical Science, docent

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to study diagnostic, prognostic, and therapeutic aspects of Child-Pu class A liver cirrhosis with HCV infection.

The object of the research work - 120 patients with Child-Pu class A liver cirrhosis with HCV infection and 110 patients with coinfection (CHC+HIV).

Scientific novelty of the research was as follows:

for the first time, it has been proved that an increase in transient elastometry and the WFA+-M2BP marker for liver fibrosis are diagnostic criteria for the progression of liver fibrosis;

it was determined that elevated levels of bilirubin, cytolytic indices, and a decrease in the amount of proteins in Child-Pu class A liver cirrhosis with HCV infection is a diagnostic criterion for the progression of fibrosis;

for the first time, IL28B gene polymorphism has been shown to be a leading risk marker for the progression and formation of Child-Pu class A liver cirrhosis with HCV infection in HIV-infected patients;

for the first time, it was proved that the non-CC genotype of rs12979860 polymorphism in HIV-infected patients with Child-Pu class A liver cirrhosis with HCV infection is the cause of accelerated liver fibrosis.

Implementation of the results of research. On the basis on the scientific results on improving the diagnostic, prognostic and therapeutic aspects of Child-Pu class A liver cirrhosis with HCV infection:

Methodological recommendations “Prognostic and diagnostic methods for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis and cirrhosis of the liver” were approved (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d/226 dated October 10, 2018). These methodological recommendations served as a diagnosis and prediction of the course of the disease and the application of timely treatment measures in patients with chronic hepatitis and cirrhosis in the early stages;

The scientific results on improving the diagnostic, prognostic and therapeutic aspects of Child-Pu class A liver cirrhosis with HCV infection in the early stages were introduced into practical public health, including the practical activities of Navoyi and Fergana regional infectious diseases hospitals (certificate of the Ministry of Health 8n-z/149 September 10, 2019). The results helped to achieve economic efficiency by improving the diagnosis and treatment of chronic hepatitis and liver cirrhosis in the early stages, reducing the likelihood of developing serious complications and shortening the time of inpatient treatment.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of the introduction, five chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation presented on 122 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Эгамова И.Н., Байжанов А.К., Тошматов А.Ш. Жигарни фибросканда текшириш-жигар фибрози даражасини ноинвазив бахолаш усулидир // Инфекция, иммунитет ва фармакология. Тошкент, 2015, № 5. – Б. 376–379. (14.00.00; № 15).
2. Эгамова И.Н. Клинические аспекты циррозов печени вирусной этиологии // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015, № 5 – С. 380–383. (14.00.00; № 15).
3. Эгамова И.Н., Байжанов А.К. Циррозы печени HCV-этиологии у ВИЧ-инфицированных больных // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015, № 6. – С. 186–187. (14.00.00; № 15).
4. Egamova I.N. Antiviral treatment of patients with liver cirrhosis of viral etiology (HCV-infection) // European science review. Vienna, 2016, № 5-6. – P. 150–151. (14.00.00; № 19).
5. Мусабаев Э.И., Эгамова И.Н. Обзор современных достижений в оценке фиброза печени // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016, № 6. – С. 233–240. (14.00.00; № 15).
6. Мусабаев Э.И., Эгамова И.Н., Саматова И.Р. Патогенетические основы фиброгенного поражения печени // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016, № 6. – С. 240–245. (14.00.00; № 15).
7. Мусабаев Э.И., Эгамова И.Н., Бригида К.С. Современные аспекты ведения пациентов с циррозов печени // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент, 2017, № 2. – С. 96–99. (14.00.00; № 2).
8. Эгамова И.Н., Утегенова С.К., Шарапов С.М., Кан Н.Г., Локтева Л.М. Оценка роли генетического полиморфизма в клинико-лабораторном проявлении коинфекции ВИЧ и вирусного гепатита С и в развитии цирротического поражения печени // Медицинские новости. Минск, 2017, № 12. – С. 82–84. (14.00.00; № 82).
9. Эгамова И.Н., Волкова Н.Н. Прогностические и диагностические методы выявления фиброза печени при хронических гепатитах и циррозах печени // Журнал Теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2019, № 1. – С. 32–135. (14.00.00; № 3).
10. Эгамова И.Н., Волкова Н.Н. Использование сывороточного маркера M2BP для оценки фиброзного цирротического поражения печени при HCV индуцированных гепатитах // Журнал Tibbiyotda yangi kun. Бухара, 2019, № 1. – С. 159–161. (14.00.00; № 25/1).

II бўлим (III часть; II part)

11. Юлдашова Г.Т., Эгамова И.Н., Усманова Г.З. Профилактика гепатитов и циррозов печени // Материалы 1 Республиканской научно-практической конференции «Валеология и пути её интеграции в здравоохранение». Ташкент, 2014, № 1. – С. 74.

12. Эгамова И.Н., Байжанов А.К. Цирроз печени вирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных больных: клиничко-лабораторные аспекты // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2014, № 2. – С. 24.

13. Эгамова И.Н. Оценка степени фиброза при хронических вирусных гепатитах // Сборник тезисов материалов съезда инфекционистов Узбекистана. Ташкент, 2015. – С. 186–187.

14. Эгамова И.Н. Динамика вероятности раннего выявления цирротического поражения печени при хронических гепатитах различной этиологии // Сборник тезисов научно-практической конференции «Современная инфектология: новые подходы к лечению кишечных, вирусных и паразитарных болезней». Ургенч, 2016. – С. 101–102.

15. Эгамова И.Н., Усманова Г.З. Оценка распространенности степеней фиброза среди больных с хроническими и гепатитами // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения. Ташкент, 2016. – С. 339–340.

16. Эгамова И.Н. Оценка бремени ранних циррозов на основе триангуляции данных // Сборник тезисов научно-практической конференции: Инфекция и лекарственная резистентность. Ташкент, 2017. – С. 120.

17. Эгамова И.Н., Бакиева Ш.Р. Применение гепатопротекторов в терапии вирусных гепатитов // Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2017, № 3. – С. 89.

18. Эгамова И.Н. Роль генетического полиморфизма в клиничко-лабораторном проявлении цирротического поражения печени при коинфекции ВГС и ВИЧ // Сборник научных статей научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке». Казань, 2019. – С. 523–528.

19. Egamova I.N., Volkova N.N. The use of serum marker WF+M2BP for evaluation of fibrosis and cirrotic affection of liver at HCV induced hepatitis // Materials of the International Conference “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration”. – Beijing, 2019. – P. 85–91.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 01.11.2019
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № 94

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмахонасида чоп этилди.

