

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МИРЗААБДУЛЛАХОЖИЕВА ОДИНА УСМОНЖОН ҚИЗИ

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ЛАРДА ВИРУСГА ҚАРШИ
ЖАВОБНИНГ ИММУНОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ҲОМИЛАДОРЛИК АСОРАТЛАРИНИНГ КОМПЛЕКС
ПРОФИЛАКТИКАСИ**

14.00.01- Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)

БУХОРО -2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мирзаабдуллахожиева Одина Усмонжон Қизи

Сурункали вирусли гепатит В ларда вирусга қарши жавобнинг
иммуногенетик механизмлари ва ҳомиладорлик асоратларининг
комплекс профилактикаси..... 3

Мирзаабдуллахожиева Одина Усмонжон Қизи

Иммуногенетические механизмы противовирусного ответа и
комплексная профилактика осложнений беременности при хронических
вирусных гепатитах В 30

Mirzaabdullakhozhieva Odina Usmonjon Qizi

Immunogenetic mechanisms of antiviral response and complex prevention of
pregnancy complications in chronic viral hepatitis B
..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 58

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.31.02РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МИРЗААБДУЛЛАХОЖИЕВА ОДИНА УСМОНЖОН ҚИЗИ

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ЛАРДА ВИРУСГА ҚАРШИ
ЖАВОБНИНГ ИММУНОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ҲОМИЛАДОРЛИК АСОРАТЛАРИНИНГ КОМПЛЕКС
ПРОФИЛАКТИКАСИ**

14.00.01- Акушерлик ва гинекология

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

БУХОРО - 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib815 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: **Зуфарова Шахноза Алимджановна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:
тиббиёт фанлари доктори, профессор

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.31.02 рақамли илмий кенгашнинг 20__ йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№__ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация автореферати 2023 йил «__» _____ кунни тарқатилган.

(2023 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Д.Т.Ходжиева

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

Н.Ш.Ахмедова

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

Г.А.Ихтиярова

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «... парентерал вирусли гепатитлар (ВГ) замонавий гепатологиянинг ва инсон юқумли патологиясининг энг муҳим муаммоларидан биридир, чунки улар ер шарида ўсиш суръатлари ва тарқалиш масштаби жиҳатидан бошқа инфекциялар билан касалланишдан сезиларли даражада юқори. ЖССТ баҳолашларига кўра, 2019 йилда дунёда сурункали гепатит В (СГВ) билан яшаётган 296 миллион киши ҳисобга олинган, бунда ҳар йили тахминан 1,5 миллион янги инфекцияланиш ҳолатлари содир бўлади. 2019 йилда гепатит В билан 820 000 киши асосан жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома (бирламчи жигар саратони) натижасида вафот этган»¹. Ҳомиладор аёлларда гепатит В га нисбатан антитаналарнинг аниқланиш частотаси Фарбий Европа, АҚШ, Япония ва Австралияда 1-2,5% дан Африка ва Яқин Шарқнинг айрим мамлакатларида 10% ва ундан юқори ўзгариши кузатилади. Акушерлик патологияси кўпинча гестозлар, ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши, ҳомиладорликнинг тўхташи ва муддатдан олдин туғруқ хавфи, фетоплацентар етишмовчилик, плацентанинг муддатдан олдин кўчиши, янги туғилган чақалоқларнинг гипоксияси ва гипотрофияси, ўлик туғилиш шаклида намоён бўлади. Гепатит В ва унинг асоратларини аниқлаш, ташҳислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича кўп сонли изланишлар ва маълум бир натижаларга эришилганига қарамадан, ушбу патологияли ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликни олиб боришнинг ягона тактикаси ва бундай пациентларда ҳомиладорлик ва туғруқнинг кечиши ва натижаларини башорат қилишнинг ишончли тамойиллари мавжуд эмас.

СГВ да ҳомиладорликнинг асоратларини олдини олиш бўйича чоратадбирлар самарадорлигини ошириш учун дунёда кенг кўламли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик механизмларини ўрганишга эътибор қаратилмоқда. Сўнгги йилларда ҳомиладорлик пайтида гепатитнинг кечиши тобора кўпроқ муҳокама қилинмоқда, бунда жигарга юкламалар сезиларли даражада ошади. Ҳомиладорлик пайтида жигарнинг оксил синтезловчи ва детоксикацияловчи фаоллиги ошади, эстрогенлар концентрациясининг сезиларли даражада ошиши эса унга стресс омилларининг таъсирини кучайтиради. Ҳозирги вақтда жигарнинг сурункали касалликларининг патогенезида цитокин тизимининг роли, шунингдек, организмнинг бошқа тартибга солувчи тизимлари билан ўзаро таъсир механизмлари тадқиқотчилар эътиборини тобора кўпроқ жалб қилмоқда. Иммуно тизимининг функциялари генетик назорат остида бўлганлиги сабабли, айниқса ҳомиладорлик пайтида аёлларда вирусли инфекцияларнинг сурункалилашувининг ва СГВ нинг прогрессияланишининг авж олишининг иммуногенетик жиҳатлари тўғрисидаги савол ўринли бўлиб ҳисобланади. Ҳомиладор аёлларда ушбу

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b,2021>

патологик ҳолатлар перинатал асоратларнинг юқори частотаси билан ассоциирланган. Ҳомиладор аёлларда хавфсиз бўлган дорилар доираси жуда тор бўлиб, бу ушбу ҳолатларни даволашдаги қийинчиликларни ва ҳомиладорлик даври учун “идеал” даволаш усуллари тўхтовсиз изланишини асослайди. Шундай қилиб, тадқиқотчиларнинг ушбу масалаларга бўлган қизиқишининг ортиши шуни кўрсатадики, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда жигар касалликларини ташхислаш ва даволаш муаммоси ҳали ҳам яқуний ечимидан узоқдир.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги ПФ-4947-сонли Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016-йил 2-ноябрдаги “2016-2020-йилларда Ўзбекистонда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-2650-сон ва 2017-йил 20-июндаги “Ўзбекистон республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3071-сонли қарорлари ва бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни маълум даражада амалга оширишга қаратилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Вирусли гепатитлар дунёда соғлиқни сақлашнинг энг долзарб ва мураккаб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. [Ford N., Kirby C, Singh K. et al., 2012]. Инфекциянинг сурункалилашувининг юқори частотаси барча ҳудудларда касалликнинг кенг тарқалишига олиб келади, жигар циррози ва гепатоцеллюляр карциноманинг ривожланиши билан прогрессияланишининг эҳтимоли гепатит В ни тиббий, ижтимоий ва иқтисодий муаммо даражасига кўтаради.

HBV билан касалланиш муқаррар равишда репродуктив ёшдаги аёлларнинг, шу жумладан ҳомиладор аёлларнинг эпидемик жараёнга жалб қилинишига олиб келади. [Neumann-Haefelin C, Blum H.E., Chisari F.V. et al., 2015]. Гепатит В - ҳомиладор аёлларда энг кўп учрайдиган инфекциялардан биридир, шунга боғлиқ ҳолда илмий тиббиётда ва амалий соғлиқни сақлашда вирусли жараённинг ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврга таъсири, шунингдек ҳомиладорликда вирусли гепатитнинг кечиши ва натижаларига таъсири муаммоси юзага келади [Ridruejo E., Solano A., Marciano S. et al., 2021]. Парентерал вирусли гепатит билан оғриган аёлларда ҳомиладорлик асоратлари сони касалланмаган аёлларга қараганда деярли икки бараварга кўп ва туғруқ асоратлари 1,5 бараварга кўп кузатилади [Громова Н.И., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. ва бошқ., 2021]. Вирусли гепатитнинг нафақат онанинг соғлиғига, балки ривожланаётган ҳомилага ҳам салбий таъсири аниқланган. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда, соғлом ҳомиладор аёлларга қараганда, ҳомиланинг гипотрофияси кўпроқ

кузатилади ва перинатал ўлим фоизи юқори [Идрисова Л.Р., Лопаткина Т.Н., 2019].

Ҳозирги вақтда сурункали жигар касалликлари патогенезида цитокин тизимининг ўрни, шунингдек, организмнинг бошқа тартибга солиш тизимлари билан ўзаро таъсири механизмлари тадқиқотчиларнинг эътиборини тобора кўпроқ жалб қилмоқда [С.Н. Маммаев, Ш.Р. Рамазанов, А.О.Буеверов ва бошқ., 2018]. Иммуно тизимининг функциялари генетик назорат остида бўлганлиги сабабли, айниқса ҳомиладорлик пайтида аёлларда вирусли инфекцияларнинг сурункалилашувининг ва (СГВнинг) прогрессияланишининг авж олишининг иммуногенетик жиҳатлари тўғрисидаги савол ўринли бўлиб ҳисобланади. [Шапиро И.Я., Сек Ок Сун, Кноринг Б.Е., 2012]. Ўтган асрнинг ўрталарида концепция шакллантирилган бўлиб, унга кўра маълум бир касалликка мойиллик шахснинг генотибида патологик фенотип шаклида атроф-муҳит омиллари билан ўзаро таъсирлашганда амалга ошириладиган салбий ирсий фонни ташкил этувчи генларнинг маълум аллел вариантларининг бирикмасидан келиб чиқади [Коротчаева Ю.В. ва ҳаммуал., 2012]. Шунга кўра, баъзи одамлар вирусли инфекцияларга нисбатан нисбий резистентликка эга, бошқалари эса унинг кўзгатувчиси билан алоқада бўлганда касалликнинг ривожланишига мойил.

Онада вирусли инфекциянинг мавжудлиги ҳомиладорликнинг кечишига ва унинг натижаларига таъсир қилмаслиги, тўсатдан аборт хавфини оширмаслиги ва туғма нуқсонларнинг кўпайишига олиб келмаслиги аниқланган. Бироқ, жигар касаллигининг оғирлиги, яъни жигар циррози босқичининг мавжудлиги, жигарнинг зарарланиш ва/ёки холестазиининг фаоллигининг белгилари ҳомиладорликнинг ўзида асоратлар хавфини, ҳомила учун салбий оқибатларни келтириб чиқаради: фаол вирусли сурункали гепатитда, айниқса жигар циррози босқичида, гестознинг, ҳомиладорлик муддатидан олдин тўхташи хавфи ортади ва перинатал ўлим даражаси ошади.

Гепатопротектив таъсирли дори воситаларини излаш долзарб бўлиб, уларнинг ёрдамида сурункали гепатит В мавжуд ҳомиладорларда ҳомиладорлик пайтида асоратларни олдини олиш мумкин.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институти ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот институти режасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади: вирусга қарши жавобнинг иммуногенетик патогенезини ўрганиш, сурункали вирусли гепатитда ташхисот алгоритмини ва ҳомиладорлик асоратларининг олдини олиш тамойилларини такомиллаштириш.

Тадқиқот вазифалари:

ҳомиладорлик даврида сурункали гепатит В нинг клиник-лаборатор белгиларини аниқлаш;

СГВ билан оғриган ҳомиладорларда жигар паренхимасидаги морфоструктуравий ўзгаришларни баҳолашда унинг эластографияси маълумотларини ўрганиш;

СВГ В билан оғриган ҳомиладор аёлларда ИЛ-28В генининг полиморфизмини ўрганиш;

СВГ В билан оғриган ҳомиладор аёлларда зардоб интерферонлари ва ИЛ-28В таҳлилини ўтказиш;

“Гептронг” маҳаллий гепатопротекторини киритиш орқали сурункали вирусли гепатит В да ҳомиладорлик асоратларининг такомиллаштирилган комплекс профилактикаси самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқот объекти: ҳомиладорлиги СГВ фонида кечган 95 нафар аёлда проспектив таҳлил ўтказилган. Назорат гуруҳи гепатит В бўлмаган 60 нафар ҳомиладор аёлдан ташкил топган.

Тадқиқот предмети: периферик қоннинг умумий кўрсаткичлари ва жигарни фибросканирлаш маълумотлари.

Тадқиқот усуллари: тадқиқот жараёнида тадқиқотнинг умумклиник, лаборатор, инструментал, иммуногенетик, иммунологик ва статистик усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ИЛ28 ген полиморфизми сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг Т/Т и G/G генотиплари иштирокида Т полиморфизмининг кичик аллеллари rs12979860 ва G полиморфизмининг rs8099917 бўйича жигар фиброзининг ривожланиши ва прогрессирланишининг башоратли предиктори эканлиги биринчи марта исботланган;

ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида ҳомиладор аёлларда сурункали вирусли гепатит В да интерферон гамма ва ИФН-лямбда фаоллигининг пасайиши ҳужайра иммунитетининг пасайишига ва вирус репликациясининг фаоллашувига олиб келиши илк марта исботланган;

гамма ва лямбда интерферонларининг камайиши фиброзга ўтиш билан жигарнинг функционал бузилишларини ривожланишида патогенетик рол ўйнаши исботланган;

ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврда асоратларни ривожланишининг олдини олишни ҳисобга олган ҳолда ҳомиладор аёлларни олиб бориш тактикасининг алгоритми модификацияланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали вирусли гепатит В бўлган ҳомиладор аёлларда фиброз даражасини баҳолаш учун жигар эластографиясини ўтказиш мақсадга мувофиқлиги исботланган;

амалий акушерликда ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги асоратларнинг ривожланишини камайтириш мақсадида маҳаллий гепатопротектор "Гептронг" ва "Вобензим" ни сурункали гепатитли ҳомиладор аёлларни олиб бориш протокоliga киритиш таклиф этилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотларда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва

статистик усуллардан фойдаланиш билан тасдиқланганлиги, текширилган беморларнинг етарли сони, СГВ нинг акушерлик ва перинатал асоратларининг замонавий ташҳисот ва башоратли мезонларидан фойдаланиш, статистик таҳлил усулларининг асосли тўплами, шунингдек уларни тўғри қўллаш; олинган натижаларнинг хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги; хотима, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладор аёлларда фиброзга ўтиш билан жигарнинг функционал бузилишларининг ривожланишида ИЛ28 гени полиморфизмининг, гамма интерферонининг ва ИФН-лямбданинг патогенетик ва прогностик ролини аниқлаш билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тадқиқот натижалари СГВ билан оғриган ҳомиладор аёлларнинг этиологияси, хавф омиллари, асоратларининг ривожланиш механизми ҳақидаги ғояларни кенгайтириши билан, жигарнинг функционал ва морфоструктуравий ўзгаришларининг ривожланиши билан ассоциирланган номзод-генларнинг аллел вариантлари аниқланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. СГВ билан оғриган аёлларда ҳомиладорлик асоратларини башорат қилиш ва олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

амалий соғлиқни сақлашда қўллаш учун тавсия этилган “Сурункали вирусли гепатит В да ҳомиладорликнинг жигар асоратларининг комплекс профилактикасини оптималлаштириш усули” услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 майдаги 8-сонли хулосаси.). Услубий тавсияномада тақдим этилган СГВда ҳомиладорликни олиб боришга дифференциал ёндашув ҳомиладорликнинг асоратларини камайтиришга, перинатал даврни яхшилашга ва перинатал касалликларни камайтиришга имкон берган.

илмий тадқиқотлар натижалари амалий соғлиқни сақлашга жорий этилган: Хоразм вилояти перинатал маркази, Фарғона вилояти перинатал маркази (Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 7 октябрдаги 8-сонли хулосаси.). СГВ да ҳомиладорликни олиб бориш учун ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган дифференциал ёндашув перинатал асоратлар частотасини 13,8% га ва акушерлик асоратларини 8,3% га статистик жиҳатдан аҳамиятли камайтиришга имкон берган, бу эса юқори иқтисодий самарадорликка эришишга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар

асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, хорижий илмий нашрларда 4 та мақола нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтига боб, хотима, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, шунингдек тадқиқот объекти ва предметлари тавсифланган. Тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий асосланган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациясининг **“Сурункали вирусли гепатит В нинг ҳомиладорлик жараёнига таъсирининг долзарб масалалари (адабиётлар шарҳи)”** деб аталувчи биринчи бобида ҳомиладорликда сурункали вирусли гепатит В нинг эпидемиологик, клиник ва иммунопатогенетик жиҳатлари таҳлил қилинган адабиётларнинг таҳлилий шарҳи келтирилган. Физиологик ва патологик кечувчи ҳомиладорлик даврида жигардаги функционал ўзгаришларга алоҳида эътибор берилган. Ҳомиладорлик даврида жигар асоратларининг олдини олиш жиҳатлари келтирилган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб аталувчи иккинчи бобида муаммонинг ечимини таъминловчи услубий ёндашув ва усуллар келтирилган.

Илмий иш СГВ фонидаги 95 ҳомиладор аёлнинг ретроспектив ва проспектив таҳлилини ўтказишга асосланган. Назорат гуруҳини гепатит В билан касалланмаган 60 нафар ҳомиладор аёллар ташкил этган.

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг ёш градацияси 25 ёшдан 29 ёшгача (40%; 44 ҳомиладор аёл) ГВ нинг намоён бўлиши частотаси устунлик қилган 18 ёшдан 40 ёшгача бўлганлардан таркиб топган. Гепатит В билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг ўртача ёши $28,9 \pm 0,5$ ёшни ташкил этган.

СГВ ташҳиси юқумли касалликлар шифокорлари ва гепатологлар томонидан клиник текширув натижалари, лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари маълумотлари асосида тасдиқланган. Ташҳис Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 30.10.2000 йилдаги 560-сон ва 2012-йилдаги 5-сонли буйруғи асосида клиник-лаборатор маълумотлари билан тасдиқланган.

СГВ юқиш омилларини ўрганишда, 31,6% ҳолатларда (95 ҳомиладор аёлдан 30 таси) инфекция қайси йўл билан юққанлигини аниқлаб бўлмаган, бошқа ҳолларда эса стоматологга ташриф буюриш (18,9%), жарроҳлик аралашувлари (16,8%), маникюр (14,7%) ва қон билан касбий алоқа (тиббиёт ходимлари; 18,0%) катта эҳтимол билан касалликнинг юқиш сабаби бўлган.

Киритиш мезонлари:

1. Тадқиқотни ўтказиш учун аёлнинг маълумот олган тарздаги розилиги;
2. Ёши 18 ёшдан 40 ёшгача;
3. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда - вирусли репликацияни тасдиқлаш (ИФА ва ПЗР билан).

4. Соғломлар учун - гепатит В ва С вируслари учун салбий серологик скрининг, рухий ва соматик касалликларнинг йўқлиги.

5. Вирусга қарши ва иммунмодуляцияловчи давони ҳомиладорликдан 6 ой олдин ўтказилмаганлиги

Истисновий мезонлар қуйидагилар эди:

1. СГВ нинг лаборатор тасдиқланишининг йўқлиги;
2. 18 ёшгача ва 40 ёшдан ошган ҳомиладор аёллар;
3. Анамнездаги оғир аллергик реакциялар;
4. Ҳомиладорликдан камида 6 ой олдин олдин ва ушбу ҳомиладорлик даврида вирусга қарши, иммунмодуляцияловчи давони ўтказиш;
5. Аутоиммун касалликлар ва бошқа оғир сурункали касалликлар;
6. ОИВ-инфекциясининг мавжудлиги, сифилис;
7. Аёлнинг тадқиқотда иштирок этишдан бош тортиши;
8. Герпес вирусли инфекцияларнинг қайта фаоллашуви.

Эпидемиологик анамнез маълумотларига асосланиб, тадқиқотга киритилган СГВ ва СГС билан касалланган ҳомиладор аёлларда инфекция юқишининг эҳтимолий йўллари ва/ёки хавф омилларининг қиёсий таҳлили ўтказилган.

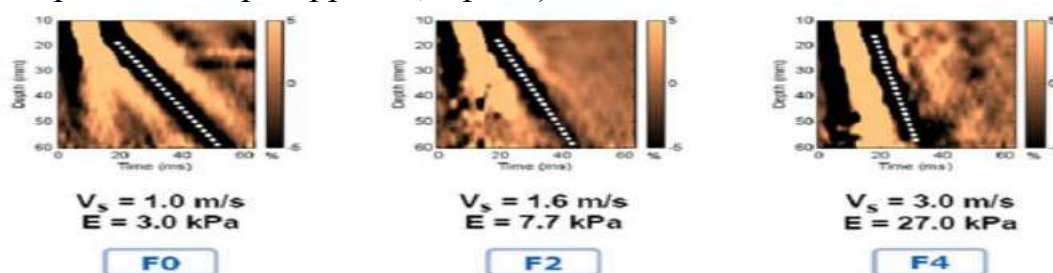
Репликация босқичидаги (В18.1) СГВ ташҳиси беморларда қуйидаги мезонларни аниқлаш орқали қўйилган: а) ЎГВ нинг клиник-лаборатор белгиларининг йўқлиги; б) қонда вирус репликациясининг маркерлари аниқланганда (HBsAg, HBeAg, умумий анти- HBcore ва IgM мусбат ВГВ ДНК сига ижобий ПЗР); в) УТТ маълумотларига кўра цирроз белгиларининг йўқлиги; д) қонда вирусли гепатит А, С, D, E маркерларининг йўқлиги.

Бирламчи текшириш комплекси анъанавий клиник ва биокимёвий лаборатор кўрсаткичлари тўплами, УТТ ва серологик маркёрлар текширувини ўз ичига олган.

Патологияни аниқлаш учун ҳомиладор аёлларни текширишда TOSHIBA фирмаси (Япония) аппарати ёрдамида гепатобилиар худудни ултратовуш (УЗИ) орқали текшириш каби энг қулай инвазив бўлмаган инструментал тадқиқот усули қўлланилган. УТТ дан олдин барча ҳомиладор аёллар метеоризмни камайтириш учун тегишли тайёргарликдан ўтдилар.

Жигар зичлигини УТЭ (ультратовуш эластографияси) ёрдамида ўрганиш асосий гуруҳдаги СГВ билан касалланган 30 нафар ҳомиладор аёлда ва ҳомиладорлик нормал кечувчи 20 нафар ҳомиладор аёлда ўтказилган.

Жигарни фибросканерлаш натижалари - эластометрия натижаларига кўра куйидаги ҳолатлар ташҳисланган: F0 - соғлом жигар; F1 - F3 фиброз даражалари; F4-жигар циррози (1- расм).



1-расм. Жигар фибрози даражаси

Икки асосий аллел бўйича ИЛ-28В генининг иммунологик статусини ўрганиш ва полиморфизмини аниқлаш учун қўшимча усуллар: rs12979860 ва rs8099917 “Иммунология ва инсон геномикаси” институтида (директор, тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси академиги Арипова Т.У.) амалга оширилган.

Сурункали вирусли гепатит В да ҳомиладорлик асоратларининг комплекс олдини олишнинг тавсия этилган усулининг самарадорлигини баҳолаш учун барча текширилган ҳомиладор аёллар 2 та кичик гуруҳга бўлинган:

1 кичик гуруҳ - 55 нафар СГВ билан оғриган ҳомиладор аёллардан иборат бўлиб, ЎзРес ССВ нинг баённомасига асосан “Гептронг” препарати қўшилган ҳолда ҳомиладорлик назорат қилинган дастлабки 6 кун давомида мушак орасига 6 мл дан, кейин жигарнинг шикастланиш даражасига кўра 10-15 кун давомида ҳар куни мушак орасига 3 мл дан инекция қилинган.

2-кичик гуруҳга, ЎзР ССВ баённомасига асосан ҳомиладорлиги назорат қилинган 40 нафар СГВ билан касалланган ҳомиладор аёллар кирган

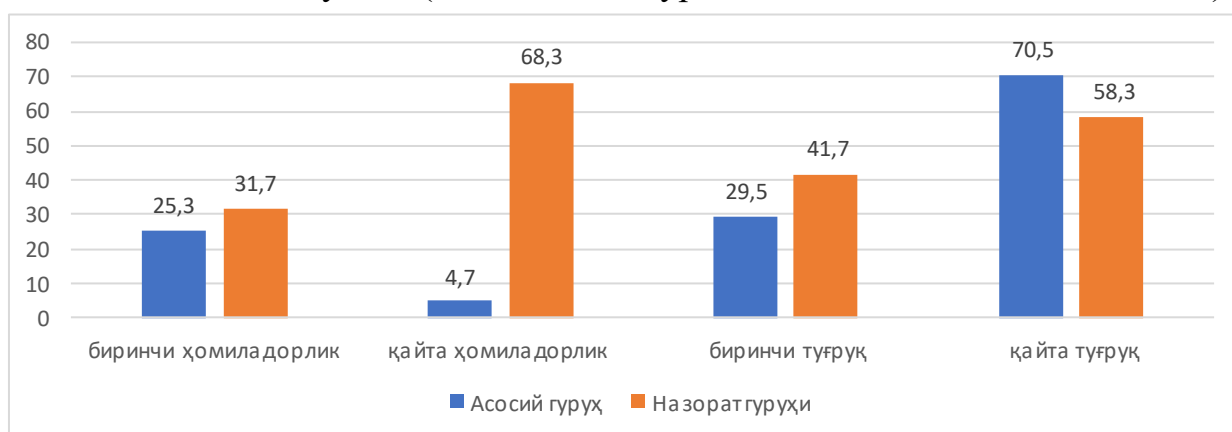
Даволаш самарадорлигини баҳолаш учун клиник белгиларнинг (ҳолсизлик; тез чарчаш; иштаҳанинг йўқолиши; кўнгил айниши, қусиш; эпигастрал соҳада ўнг қовурға ости соҳасида оғирлик, оғрик; терининг қичиши; сариқлик; гепатомегалия), биокимёвий (бевосита ва билвосита биллирубин миқдори, АСТ, АЛТ ферментларининг фаоллиги, умумий оксил, глюкоза, холестерин миқдори) кўрсаткичларининг даволашдан олдин ва кейинги динамикаси инобатга олинган.

Олинган маълумотлар статистик функциялар мажмуасидан фойдаланган ҳолда EXCEL пакетида ишлаб чиқилган дастурлар ёрдамида статистик ишловдан ўтказилди. Ўртача қийматлардаги фарқлар $P < 0,05$ аҳамиятлилик даражасида ишонарли деб ҳисобланган.

Диссертациянинг учинчи бобида «**Ҳомиларлик даврида сурункали гепатит В нинг клиник-лаборатор белгилари**» ўтказилган текширувларнинг маълумотлари келтирилган. Ҳомиладорликнинг СГВнинг клиник жиҳатдан кечишига таъсирини аниқлаш учун ҳомиладорлик СГВ (асосий гуруҳ) фонида давом этган 95 нафар ҳомиладор аёл ва назорат гуруҳини ташкил этган ҳомиладорлиги меъёрий кечган 60 нафар ҳомиладор

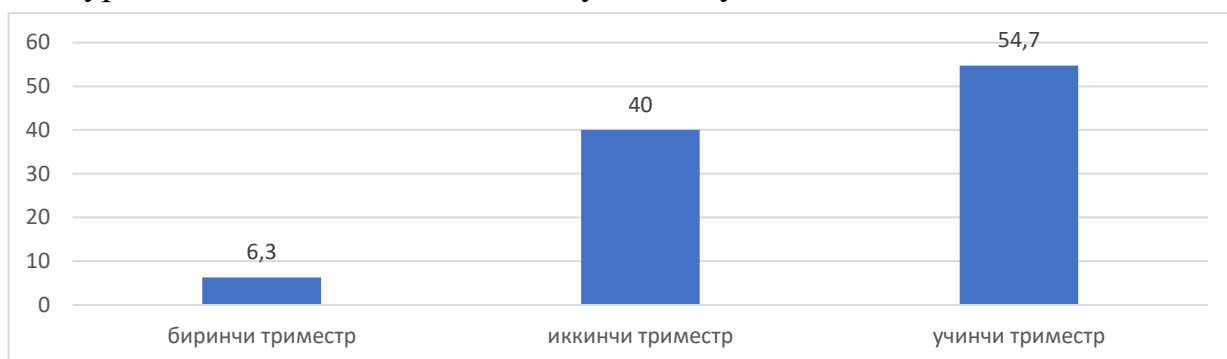
аёл текширилган. Асосий гуруҳда ҳомиладор аёлларнинг ўртача ёши $28,9 \pm 0,51$ ёшни, назорат гуруҳида эса $26,9 \pm 0,51$ ёшни ташкил этган. Назорат гуруҳида 20 ёшдан 25 ёшгача бўлган ҳомиладор аёллар (43,3%), асосий гуруҳда эса 30-35 ёшли аёллар (43,2%) кўпроқ кузатилган. Туғруқ паритети бўйича маълумотларини таҳлил қилган ҳолда, такрорий ҳомиладор бўлган аёллар ва такроран туққан аёллар кўпчилигини ташкил этганлиги (мас равишда 25,3%га қарши 29,5%) аниқланган (1-расм). Анамнезида бирламчи бепуштлик СГВ билан касалланган ҳомиладор аёллар орасида кам сонли 1,1% ҳолатларда (текширилган 95 тадан 1 нафарида) кузатилганлиги аниқланган.

Асосий гуруҳда СГВ ҳозирги ҳомиладорликдан олдин 78,9% да (95 ҳомиладор аёлдан 75 тасида) аниқланган бўлса, 21,1% ҳолатларда СГВ биринчи марта жорий ҳомиладорлик даврида рўйхатга олиш пайтида аниқланган (95 ҳомиладор аёлдан 20 таси). Касалликнинг давомийлиги 1 йилдан 13 йилгача бўлган (касалликнинг ўртача давомийлиги $3,15 \pm 0,37$ йил).



1-расм. Текширилган ҳомиладор аёллар паритети

Кўпинча СГВ ҳомиладорликнинг иккинчи ва учинчи триместрларида аниқланган, олинган маълумотлар 2-расмда келтирилган. Биринчи триместрда ҳомиладор аёлларда СГВнинг камдан-кам аниқланиши, эҳтимол, ОП да кеч рўйхатга олиш, шунингдек, юқумли касаллик бўйича мутахассисга кеч муружаат қилиш билан боғлиқ бўлиши мумкин.



2-расм. Ҳомиладор аёлларда гестация даврига кўра СГВ ташҳисининг тасдиқланиши

Репликация фаза 31,6% ҳомиладорларда (95 нафар аёлдан 30 нафаридан), интеграция фазаси эса 68,4% ҳомиладорларда (95 нафар ҳомиладор аёлдан 65 нафаридан) аниқланган.

Ҳомиладор аёлларда СГВ нинг клиник хусусиятлари 1-жадвалда келтирилган. Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда интеграция фазасида, астеновегетатив синдром, кўнгил айниши/қусиш (87,7% га қарши 36,7%; $P<0,05$), иштаҳанинг бузилиши (69,2% га қарши 23,3%; $P<0,05$), тана ҳароратининг кўтарилиши (12,3% га қарши 6,7%; $P<0,05$) ишонарли даражада тез-тез қайд этилган. Шунингдек, тери қичиши ҳам 2 мартага тез-тез қайд этилган (18,5 га қарши 6,7%; $P<0,05$). Сариклик синдроми ҳомиладорларнинг 12,3% да фақатгина интеграция босқичида қайд этилган. СГВ нинг ушбу босқичида геморрагик кўринишларнинг мавжудлиги 2,5 мартага тез-тез қайд этилган (10,0% га нисбатан 24,6%; $P<0,05$). Жигарнинг катталашishi СГВ билан касалланган, текширилган барча ҳомиладор аёлларнинг 48,4% да қайд этилган. Бунда интеграция босқичида ҳомиладор аёлларнинг 63,1% да, репликация босқичида эса 3,8 мартага камроқ қайд этилган (16,7%; $P<0,05$). СГВ билан касалланган, текширилган ҳомиладор аёлларда жигар циррози белгилари аниқланмаган. СГВ репликация босқичида гепатомегалия ҳомиладор аёлларнинг 62,5% да топилган. Палпацияда жигар зич консистенцияли, юзаси силлик, аксарият пациентларда қовурға ёйи четидан 1-2 см чиқиб турган ва сезгир ҳолатда бўлган.

1-жадвал

Касалликнинг фазасига кўра ҳомиладор аёлларда СГВ нинг асосий симптомларининг частотаси

Асосий симптомлар	Репликация фазаси (n=30)		Интеграция фазаси (n=65)		Жами (n=95)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астеновегетатив синдром	15	50	61	93,8	76	80,0
Кўнгил айниши, қусиш	11	36,7	57	87,7*	68	71,6
Ўнг қовурға ости ёки эпигастрийда оғриқ	14	46,7	49	75,4	63	66,3
Иштаҳанинг бузилиши	7	23,3	45	69,2*	52	54,7
Тана ҳароратининг ошиши	2	6,7	8	12,3*	10	10,5
Тери қичиши	2	6,7	12	18,5*	14	14,7
Сариклик синдроми	0	0	8	12,3	8	8,4
Геморрагик белгилар	3	10	16	24,6*	19	20,0
Гепатомегалия	5	16,7	41	63,1*	46	48,4
Спленомегалия	0	0	4	6,2	4	4,2

Изоҳ: *- касаллик фазасига кўра гуруҳлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05$)

Эхографик кўрсаткичларни ўрганишда жигар ва қон томир тизимининг тузилишидаги ўзгаришлар, стеатоз, гепатоспленомегалия ва жигар ости лимфа тугунларининг катталашishi, фақатгина СГВ билан касалланган

ҳомиладор аёлларда 48,4% ҳолатларда содир бўлганлиги аниқланган. Қиёсий таҳлилда ўт пуфаги ва ошқозон ости безидаги ўзгаришлар соғлом ҳомиладор аёлларда ҳам кузатилганлиги, ammo СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда ишонарли даражада кўпроқ кузатилганлигини аниқлашга муваффақ бўлинган ($P<0,05$). Олинган маълумотлар 3-расмда келтирилган.



3-расм. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёллар ва соғлом ҳомиладор аёлларда эхографик ўзгаришларнинг хусусиятлари

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг 48,4% да гепатомегалия ва жигарнинг диффуз ўзгаришлари кузатилган. Аёлларнинг 31,6% да эхогенликнинг ошиши қайд этилган. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг 15,8% да перипортал фиброз кузатилган. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг 8,4% да портал вена диаметрининг 13 мм дан ошиши кузатилди. Айрим ҳолатларда, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда стеатоз белгилари (1,1%), талоқ венасининг 10 мм дан ортиқ кенгайиши (1,1%) қайд этилган. Ҳомиладор аёлларнинг 2,1% да жигар ости лимфа тугунларининг катталашиши қайд этилган.

Ўт пуфаги деворининг қалинлашуви кўринишидаги сурункали холецистит белгилари СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда назорат гуруҳига нисбатан 2 мартага кўпроқ қайд этилган ($P<0,05$). Дисхолия белгилари соғлом ҳомиладор аёлларнинг 15% да ва СГВ билан касалланганларнинг 20% да кузатилган. Ошқозон ости безининг диффуз ўзгаришлари назорат гуруҳига нисбатан СГВ билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида энг кўп учради (5,0% га қарши 11,6%; $P<0,05$).

Клиник белгилар ва эхографик ўзгаришларнинг корреляцион таҳлили 4-расмда келтирилган.



4-расм. СГВнинг клиник белгилари ва жигардаги эхоген ўзгаришлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Астеник синдром ва диффуз жигар ўзгаришлари ўртасида ўртача кучли боғлиқлик аниқланган. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда эпигастрийдаги оғрик синдроми гепатомегалия ва жигарнинг эхогенлигининг кучайиши билан корреляцияланиб, муносабатнинг ўртача кучи, шунингдек ўт пуфаги деворининг юқлашиши билан тавсифланади. Гепатомегалия ва жигарнинг зич консистенциясининг мавжудлиги, томир кўринишининг сусайиши ва талоқ венасининг диаметри билан ўртача ижобий боғлиқлик аниқланган.

Шундай қилиб, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда жигарнинг функционал зарарланишига хос бўлган эхоген ўзгаришлар аниқланган.

Кейинги босқичда СГВ билан касалланган 30 нафар ҳомиладор аёлларда эластография ўтказилган. Олинган эластография маълумотларини таҳлил қилишда, F0 босқичи ҳомиладор аёлларнинг 16,7% да (30 дан 5 тасида), F1 босқичи 53,3% да (30 дан 16 тасида), фибрознинг F2, F3 даражалари эса 20% (30 тадан 6 таси) ва 10,0% (30 тадан 2 таси) да қайд этилган. Қиёсланган гуруҳларда жигар зичлигининг ўртача кўрсаткичлари асосий гуруҳда $10,1 \pm 4,9$ кПА (4,2 дан 25,1 кПА гача бўлган вариацион қатор) ни ташкил этган, бу назорат гуруҳига нисбатан - $5,0 \pm 0,5$ кПа ($P < 0,05$) 2 бараварга юқори бўлган.

Гестацион асоратларни таҳлил қилишда, эрта токсикознинг нисбатан юқори бўлишига эътибор қаратилган - соғлом аёлларга қараганда СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда 2,2 бараварга кўп (назорат гуруҳидаги 11,7% га нисбатан 25,4%; $P < 0,05$).

Гематологик таҳлил шуни кўрсатганки, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда гемоглобин миқдори назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларга қараганда ишонарли даражада камайган ($P < 0,001$). Шунингдек, периферик қондаги эритроцитлар даражаси ишонарли даражада камайган ($P < 0,001$). Шуни таъкидлаш керакки, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида тромбоцитлар сони ишонарли даражада ошган ва ўртача

234±1,96 бирлик/л; P<0,01 га етган. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан лейкоцитларнинг ишонарли даражада ўсиши аниқланган (P<0,01). СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда ЭЧТ нинг деярли 3 бараварга ортиши аниқланган, бу ўртача 22,±1,46 мм/соатга етган (P<0,001).

Олинган маълумотларни таҳлил қилишда, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда камқонлик 94,7% ҳолатларда (95 аёлдан 90 нафариди), ҳомиладорлик меъёрий кечувчи аёлларда эса камқонлик 2 бараварга камроқ бўлиб, 46,7% (60 ҳомиладор аёлдан 28 таси) ни ташкил этганлигини аниқланган.

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда анемиянинг мавжудлиги қизил тана ҳужайраларида компенсатор механизмларининг бузилиши мавжудлигини кўрсатади, келажакда бу механизмлар жигарда патологик ўзгаришларни келтириб чиқаради. Шу муносабат билан анемия жигарда функция бузилишининг ривожланишига олиб келадиган асосий хавф омилларидан бири бўлиши мумкин, шунингдек, ушбу патологик жараённинг ривожланишининг маркери бўлиши мумкин.

СГВ билан оғриган ҳомиладор аёлларнинг лаборатор текширувида ўртача гипербилирубинемия, ифодаланмаган гипертрансферинемия, албуминнинг камайиши туфайли юзага келган диспротеинемия аниқланган (2-жадвал).

2-жадвал

СГВ билан касалланган ҳомиладорларда жигар фаунциясининг биокимёвий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=60)	Асосий гуруҳ (n=95)	Гуруҳлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги
Умумий оқсил, г/л	70,5±2,8	50,12±1,1	P<0,05
Албумин, г/л	53,5±1,6	44,18±0,9	P<0,05
Умумий билирубин, мкмоль/л	10,1±4,2	16,34±0,5	P<0,05
АЛТ, бирлик /мл	23,9±7,52	50,58±1,9	P<0,01
АСТ, бирлик /мл	20,4±8,3	40,17±1,8	P<0,05
Ишқорли фосфатаза, бирлик /л	186,2±17,6	288,93±2,8	P<0,05
ГГТП, ммоль/л	28,9±4,6	48,05±2,3	P<0,05
ЛДГ, U/L	308,1±22,6	497,31±6,2	P<0,05
Глюкоза, ммоль/л	3,8±1,06	4,55±0,07	-
Креатинин, мкмоль/л	76,5±19,8	80,41±0,6	-
Мочевина, ммоль/л	4,15±0,8	5,79±0,8	P<0,05

Жигарнинг оқсил ҳосил қилувчи функциясини ўрганишда назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан умумий оқсилнинг ўртача кўрсаткичларининг 1,4 бараварга пасайиши қайд этилган (P<0,05). Асосий гуруҳдаги АЛТ ва АСТ даражалари назорат гуруҳидаги маълумотлардан мос равишда 2,1 ва 2,0 мартага (P<0,05) ишонарли даражада ошган.

Ишқорли фосфатаза гепатоцитлар мембранаси билан чамбарчас боғланган, унинг қон зардобидаги юқори қийматлари эса гепатоцитлар фаолиятининг бузилиши, гепатотоксиклик белгилари, жигар паренхимасининг шикастланиши натижасидир. Асосий гуруҳдаги ишқорли фосфатазанинг ўртача қийматлари назорат гуруҳидаги маълумотларга нисбатан 1,6 бараварга ошган ($P<0,05$).

Асосий гуруҳдаги ҳомиладор аёлларнинг қонидаги билирубиннинг ўртача даражаси $16,34\pm 0,5$ мкмол/л ни ташкил этган ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда 1,6 бараварга юқори бўлган ($P<0,05$). Ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳида албумин кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 1,2 мартага камайган ($44,18\pm 0,9$ га қарши $53,5\pm 1,6$ г/л; $P<0,05$).

Асосий гуруҳда ГГТП ва ЛДГ кўрсаткичлари ҳам назорат гуруҳининг қийматларидан 1,7 ва 1,6 бараварга юқори бўлган ($P<0,05$). АЛТ, АСТ, ЛДГ ферментларининг фаоллигининг ошиши СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда цитоллиз синдроми ва жигар-хужайралари етишмовчилиги синдромини тасдиқлаган. Ҳомиладор аёлларда СГВ кечишининг клиник-лаборатор хусусиятларини таҳлил қилиш жигарнинг функционал синамалари меъёр кўрсаткичидан енгил оғишини кўрсатган.

Шундай қилиб, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда фиброз даражасини аниқлаш учун инвазив бўлмаган усул бўлган жигар функциясининг биокимёвий маркерларини ўз ичига олган кенг қамровли текширув ўтказиш керак.

Диссертациянинг “**Сурункали вирусли гепатит В билан касалланган ҳомиладор аёлларда иммунитетнинг вирусга қарши потенциал фаолиятининг хусусиятларини ўрганиш**” деб аталувчи тўртинчи бобда текширилган ҳомиладор аёллар орасида вирусга қарши иммунитетнинг молекуляр-генетик маълумотлари келтирилган. Ўтказилган генетик тадқиқотлар натижасида назорат гуруҳида ИЛ28 нинг rs12979860 локусининг қуйидаги генотиплари ажратиб кўрсатилганлигини аниқладик (3-жадвал)

3-жадвал

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда ва назорат гуруҳида ИЛ28 генида rs12979860 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини аниқлаш.

Аллел/генотип	Назорат гуруҳи (n=32)		Асосий гуруҳ (n=55)		
	n	%	n	%	
С	45	70,3	62	56,4	$\chi^2=24,64$; $p=0,05$; OR=0,680; 95% CI 0,441-1,049; df=0,014
Т	19	29,7	48	43,6	
С/С	17	53,1	19	34,5	$\chi^2 =13,24$; $p=0,05$; OR=0,716; 95% CI 0,473-1,085; df=0,030
С/Т	11	34,4	24	43,6	
Т/Т	4	12,5	12	21,8	

Шундай қилиб, СТ, ТТ генотипларининг салбий полиморфизми rs12979860 нинг частотаси назорат гуруҳида мос равишда 34,4% ва 12,5%, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда эса 43,6% ($\chi^2=12,87$; $p=0,05$;

OR=0,788; 95% CI 0,448-1,386) ва 21,8% ($\chi^2=5,89$; $p=0,05$; OR=0,573; 95% CI 0,202-1,386) ни ташкил этган.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда rs12979860 полиморфизмининг Т аллелининг учраш частотасининг ошиш тенденцияси мавжуд бўлиб, бу номақбул ҳолат бўлиб ҳисобланади.

ИЛ28 генининг rs12979860 полиморфизм гени минор аллели Т нинг СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда жигар шикастланишининг функционал белгилари билан корреляцияси таҳлили биокимёвий маркерлар ва эластография кўрсаткичлари билан сезиларли ўзаро алоқалари аниқланган (4-жадвал).

4-жадвал

ИЛ28 генининг rs12979860 полиморфизмининг Т минор аллелининг СГВ бўлган ҳомиладор аёлларда жигар шикастланишининг функционал белгилари билан корреляцион боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	Т минор аллели	
	R	p
Умумий оқсил, г/л	-0,521	<0,05
Албумин, г/л	-0,280	>0,05
Умумий билирубин, мкмол/л	0,560	<0,05
АЛТ, Бирлик/мл	0,621	<0,05
АСТ, Бирлик /мл	0,789	<0,01
ИФ, Бирлик /л	0,231	>0,05
ГГТП, ммол/л	0,801	<0,01
ЛДГ, U/L	0,451	<0,05
Карбамид, ммол/л	0,623	<0,05
F0	0,256	>0,05
F1-2	0,456	<0,05
F3-4	0,689	<0,01

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, биллирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ, мочевина кўрсаткичлари билан ишонарли ижобий ўзаро алоқалар аниқланган ($P<0,05-0,01$).

Шунингдек минор Т аллелининг учраши ва эластографияга кўра фибрознинг даражаси ўртасида ҳам боғлиқлик аниқланган, шундай қилиб F1-2 ($r=0,456$; $P<0,05$) билан ижобий тўғридан-тўғри ўртача боғлиқлик ва F3-4 билан кучли ($r=0,689$; $P<0,01$) боғлиқлик аниқланган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, ИЛ28 генининг rs12979860 полиморфизмининг Т минор аллели СГВ бўлган ҳомиладор аёлларда жигар фиброзининг ривожланиши ва прогрессияланишининг белгиси бўлиши мумкин.

Кейинги босқичда ИЛ28 генининг rs8099917 полиморфизми таҳлил қилинган. Шундай қилиб, назорат гуруҳидаги ИЛ28 генининг rs8099917 локусининг номақбул TG ва GG генотиплари 37,5% ва 6,2% ҳолларда, ХГВ бўлган ҳомиладор аёлларда эса мос равишда 50,9% ва 9,1% да ажратилган ($\chi^2=2,57$; $p=0,05$; OR=1,455; 95% CI 0,299-7,068). Олинган маълумотлар 5-жадвалда келтирилган.

Тақдим этилган маълумотлардан кўришиб турибдики, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда rs8099917 полиморфизмининг G аллелининг учраш частотасининг ортиши тенденцияси мавжуд бўлиб, бу салбий ҳолат ҳисобланади.

5 жадвал

Назорат гуруҳидаги ва СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда ИЛ28 генида rs8099917 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини аниқланиши

Аллел/генотип	Назорат гуруҳи (n=32)		Асосий гуруҳ (n=55)		
	n	%	n	%	
T	48	75	72	65,5	$\chi^2 = 19,86$; $p=0,05$; $OR=0,724$; 95% CI 0,441-1,189; $df=0,016$
G	16	25,0	38	34,5	
T/T	18	56,3	22	40	$\chi^2 = 2,57$; $p=0,05$; $OR=1,455$; 95% CI 0,299-7,068; $df=0,031$
G/T	12	37,5	28	50,9	
G/G	2	6,2	5	9,1	

Шундай қилиб, агар назорат гуруҳида бу аллел 25,0% ҳолларда аниқланган бўлса, асосий гуруҳда эса ўсиш тенденциясига эга бўлиб, унинг аниқланиш частотаси - 34,5% ни ташкил этган. Бироқ, статистик ишқилиқ аниқланмаган. Бу, эҳтимол, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг танловининг кичиклиги билан боғлиқ.

ИЛ28 генининг rs8099917 полиморфизми G минор аллелининг СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда жигар шикастланишининг функционал белгилари билан ўтказилган корреляцион таҳлили биокимёвий маркерлар ва эластография кўрсаткичлари билан ишончли боғлиқликлар аниқланган (6 жадвал).

6-жадвал

ИЛ28 генининг rs8099917 полиморфизмининг G минор аллелининг СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда жигар шикастланишининг функционал белгилари билан ўзаро боғлиқлиги.

Кўрсаткичлар	Кичик аллел T	
	r	p
Умумий оқсил, г/л	-0,321	<0,05
Альбумин, г/л	-0,278	>0,05
Умумий биллирубин, мкмол/л	0,460	<0,05
АЛТ, бирлик/мл	0,722	<0,05
АСТ, бирлик /мл	0,801	<0,01
Ишқорли фосфатаза, бирлик /л	0,148	>0,05
ГГТП, ммол/л	0,834	<0,01
ЛДГ, U/L	0,562	<0,05
Мочевина, ммол/л	0,496	<0,05
F0	0,193	>0,05
F1-2	0,385	<0,05
F3-4	0,587	<0,01

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, биллирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ, мочевино кўрсаткичлари билан ижобий ишончли алоқалар аниқланган ($P < 0,05-0,01$). G минор аллелининг учраши ва эластографияга кўра фиброз даражаси ўртасида ҳам боғлиқлик мавжуд, шундай қилиб F1-2 ($r=0,384$; $P < 0,05$) билан ижобий тўғридан-тўғри ўртача ва F3-4 билан кучли ($r=0,581$; $P < 0,01$) муносабатлар аниқланган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатганки, ИЛ28 генининг rs8099917 полиморфизмининг G минор аллели СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда жигар фиброзининг ривожланишининг ва прогрессияланишининг белгиси бўлиши мумкин.

Гепатит В билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида ИФН-гамма миқдорини таҳлил қилинганда, қон зардобиди ИФН-гамма миқдори назорат гуруҳининг қиймати билан пасайганлиги аниқланган. Шундай қилиб, гепатит В билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида ИФН-гамма қиймати $4,82 \pm 1,4$ пг/мл ни ташкил этганлиги аниқланди, амалда соғлом ҳомиладор аёлларда эса $-14,2 \pm 0,9$ пг/мл ($P < 0,01$) ни ташкил этган, бу ишонарли фарқни кўрсатган.

Шуни таъкидлаш керакки, қон зардобиди ИФН-гамма миқдори назорат қийматлари билан солиштирилганда 3,4 бараварга камайган ва ИФН-лямбда даражаси 4,2 марта камайган, бу ҳам вирусга қарши иммунитет тизимининг фаоллигининг сусайишидан далолат берган (7-жадвал)

7 жадвал

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда иммун тизимининг асосий интерферонларининг ҳолати, пг / мл

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи	СГВ билан касалланган аёллар тадқиқот гуруҳининг қийматлари
ИФН-гамма, пг/мл	$14,22 \pm 0,54$	$4,82 \pm 1,4$ *
ИФН-лямбда, пг/мл	$12,8 \pm 0,75$	$3,74 \pm 0,92$ *

Изоҳ: *- ўрганилаётган аёллар гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончилиги ($P < 0,05$)

Юқорида кўрсатилганидек, ИЛ-28 нинг роли, айниқса инфекцион жараённинг кечишида жуда юқори. Шундай қилиб, ҳомиладор аёлларнинг қон зардобиди ИЛ-28 концентрацияси вирусли шикастланишсиз ҳомиладор аёлларнинг қийматига нисбатан сезиларли даражада пасайган. Гепатит В билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида ИЛ-28 нинг қиймати $3,74 \pm 0,92$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, амалда соғлом ҳомиладор аёллар учун меъёр $12,8 \pm 0,75$ пг/мл ни ташкил этган, бу ишонарли даражада фарқ қилган.

Ҳомиладор аёлларнинг гестация муддатига кўра интерферонларнинг динамикасини ўрганиб чиқилган. Натижада, биринчи триместрда ҳам, иккинчи триместрда ҳам СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда гамма ва лямбда интерферонларининг камайиши аниқланган. Шу билан бирга, гестацион даврнинг ошиши билан ўрганилаётган интерферонларнинг камайиши ортиб бориши қайд этилган.

Шундай қилиб, СГВ билан касалланган аёлларда ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида ИФН-лямбда кўрсаткичлари биринчи триместрдаги

4,03±0,27 пг/мл ($\chi^2=13,2$; $P<0,05$) кўрсаткичларга нисбатан 1,1 бараварга камайган ва ўртача 3,7±0,25 пг/мл ни ташкил этган. Бунда у назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан ишонарли даражада фарқ қилган ($P<0,001$). Энг аниқ пасайиш ИФН-гамма ўртача қийматларини қиёсий таҳлил қилишда қайд этилган, ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида СГВ билан касалланган аёлларда бу кўрсаткич 6,7±0,46 пг/мл ($\chi^2=24,6$; $P<0,01$) га нисбатан 1,2 бараварга пасайиб, ўртача - 5,7±0,47 пг/мл ни ташкил этган. Корреляцион таҳлилни ўтказишда интерферонлар миқдорининг камайиши ҳомиладор аёлларнинг гестация муддатига тесқари пропорционалиги аниқланган ($r=-0,852$; $P<0,01$).

Шунингдек, жигар фиброзининг кўрсаткичларига кўра, интерферонларнинг миқдорининг қиёсий таҳлил қилдик. Шундай қилиб, эластография асосида (юқорида кўрсатилгандек) F0-СГВ билан касалланган 5 нафар ҳомиладор аёлда, F1 - СГВ билан касалланган 16 ҳомиладорда, F2 ва 3 - СГВ билан касалланган 9 нафар ҳомиладор аёлда қайд этилган. F2 ва 3 ни бирлаштириш, статистик таҳлилни амалга ошишининг имкони бўлмаган гуруҳлардаги кичик рақамлар туфайли мақсадга мувофиқ деб ҳисобланган. Натижада, интерферонларнинг энг кам миқдори F2 ва 3 босқичли жигар фибрози бўлган СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда қайд этилганлиги аниқланган. Корреляцион таҳлил СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда интерферонларнинг миқдори ва жигар фиброзининг ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни аниқлашга имкон берган ($r=0,852$; $P<0,01$).

Шундай қилиб, олинган маълумотларга асосланиб, СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда интерферонлар миқдорининг пасайиши функционал бузилишлар ва жигар фиброзининг ривожланишида асосий рол ўйнайди деган хулосага келиш мумкин.

Диссертациянинг бешинчи бобида **“Гептронг” маҳаллий ишлаб чиқарилган гепатопротекторини ўз ичига олган сурункали вирусли гепатит В да ҳомиладорлик асоратларининг оптималлаштирилган комплекс профилактикасининг самарадорлиги**” СГВ ли ҳомиладор аёлларни олиб бориш учун тавсия этилган алгоритмнинг самарадорлиги баҳоланган. Ҳомиладорликнинг тўхташи хавфининг частотаси таққослаш гуруҳидаги 47,5% (СГВ билан касалланган 40 ҳомиладор аёлдан 19 таси) га нисбатан асосий гуруҳда 29,1% га (СГВ билан касалланган 55 ҳомиладор аёлдан 16 таси) 1,63 мартага камайди. Ушбу асоратнинг учраш частотаси жигарда патологик жараённинг кучайиши, узоқ муддатли комбинацияланган гестознинг мавжудлиги, шунингдек, қўшилиб келган экстрагенитал патология билан боғлиқ бўлган (8 жадвал).

Дифференциаллашган олиб боришга боғлиқ ҳолда СГВ билан касалланган аёлларда ҳомиладорликнинг кечиши

Асоратлар	Асосий гуруҳ (n=55)		Таққослаш гуруҳи (n=40)		Назорат гуруҳи (n=60)	
	n	%	n	%	n	%
Ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи	13	23,6	19	47,5*^	9	15,0
Биринчи триместрда	8	14,5	3	7,5*^	8	13,3
Иккинчи триместрда	2	3,6*	8	20*^	1	1,7
Учинчи триместрда	3	5,5	8	20^	0	0,0
Эрта токсикоз	6	10,9	9	22,5*^	5	8,3
Гестоз	21	38,2*	27	67,5*	9	15,0
Оғирликнинг енгил даражаси	17	30,9*	8	20	8	13,3
Оғирликнинг ўрта даражаси	3	5,5*	13	32,5*^	1	1,7
Оғирликнинг оғир даражаси	1	1,8	6	15^	0	0,0
Ҳомиланинг сурункали гипоксияси	19	34,5*	29	72,5*^	10	16,7
Фетоплацентар етишмовчилик	11	20,0*	17	42,5*^	6	10,0
Кўп сувлилик	6	10,9*	9	22,5*^	3	5,0
Кам сувлилик	4	7,3*	7	17,5*^	2	3,3

Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги ($P<0,05$); ^ - асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги маълумотларнинг ишончилиги ($P<0,05$)..

Эрта токсикоз асосий гуруҳда СГВ ли аёлларнинг 10,6% да ва таққослаш гуруҳида 22,5% да ҳомиладорликнинг кечишини оғирлаштирган ($P<0,05$).

8-жадвалда келтирилганлардан кўриниб турибдики, гестозлар таққослаш гуруҳида СГВ ли аёлларда ишончли тарзда тез-тез учраган, асосий гуруҳда гестозлар назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ишонарли кўп учраган, аммо таққослаш гуруҳига қараганда камроқ бўлган. Бунда шуни таъкидлаш зарурки, ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳида кўп ҳолатларда таққослаш гуруҳига нисбатан енгил гестоз (30,9%) бўлган ($P<0,05$). Гестознинг оғир даражаси таққослаш гуруҳида ишончли тарзда кўпроқ қайд этилган, бу кўп ҳолларда 2-даражали нейропатия фонида ривожланган.

Фетоплацентар етишмовчилик таққослаш гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда асосий гуруҳга нисбатан 2 мартага ва назорат гуруҳига нисбатан 4 мартага кўпроқ кузатилган ($P<0,01$). Ҳомила сувининг кўплиги ва камлиги СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда назорат гуруҳига нисбатан ишонарли даражада тез-тез учраган ($P <0,05$). Бироқ, асосий гуруҳдаги кўрсаткичларга нисбатан таққослаш гуруҳида ишонарли даражада устунлик билан ($P<0,05$) учраган.

Ҳомиланинг сурункали гипоксияси таққослаш гуруҳида ҳам асосий гуруҳга нисбатан, ҳам назорат гуруҳига нисбатан ишонарли даражада тез-тез қайд этилган. Бироқ, асосий гуруҳда ҳомиланинг сурункали гипоксияси назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда 2 мартага тез-тез кузатилган ($P<0,05$).

Асосий гуруҳда 61,8% мустақил муддатли туғруқ амалга ошган, ҳомиладор аёлларнинг 21,8% да туғруқ кесарча кесиш операцияси йўли билан ҳал этилган. Асосий гуруҳда муддатли оператив туғруқ режали тартибда (96,3%) таққослаш гуруҳига (60%) нисбатан 1,6 марта кўпроқ ($p=0,0018$) амалга оширилган.

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёллар кузатуви динамикасида АЛТ, АСТ, ИФ, ГГТП, ЛДГ ферментларининг даражасини баҳолашда ушбу кўрсаткичлар асосий гуруҳда меъёрнинг юқори чегараларига етганлиги аниқланган, таққослаш гуруҳида эса ушбу кўрсаткичлар дастлабки маълумотларга нисбатан ишончли характерга эга бўлмаган (9 жадвал).

9-жадвал

СГВ билан оғриган ҳомиладор аёлларда жигар фаолиятининг биокимёвий кўрсаткичлари динамикаси

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=60)	Асосий гуруҳ (n=55)		Қиёсий гуруҳ (n=40)	
		Натижа	Даволашдан сўнг	Натижа	Даволашдан сўнг
Умумий оксил, г/л	70,5±2,8	49,5±1,2	68,2±2,1*	50,1±1,1	51,6±1,5^
Альбумин, г/л	53,5±1,6	43,8±0,9	54,1±1,7^	44,2±0,9	46,5±0,8
Умумий билирубин, мкмоль/л	10,1±4,2	16,5±0,4	11,3±0,5^	16,3±0,5	15,6±0,6
АЛТ, бирлик/мл	23,9±7,52	50,7±1,8*	29,2±2,3^	50,6±1,9*	42,3±1,8*
АСТ, бирлик /мл	20,4±8,3	39,8±1,4*	22,5±3,2^	40,2±1,8*	35,6±1,7*
ИФ, бирлик /л	186,2±17,6	286,5±2,2*	151,3±7,6^	288,9±2,8*	195,3±3,2
ГГТП, ммоль/л	28,9±4,6	47,9±1,8*	32,3±2,6^	48,1±2,3*	41,3±2,4*
ЛДГ, U/L	308,1±22,6	498,2±5,6*	307,5±4,9^	497,3±5,2*	435,6±4,9*

Изох:* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги ($P<0,05$); ^ - гуруҳларда даволашдан олдинги ва кейинги маълумотларнинг ишончилиги ($P<0,05$)

Кузатиш динамикасида "Гептронг" препаратининг киритилиши СГВ билан оғриган ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳ ҳомиладорларининг 92,7% да жигар фаолиятининг яхшиланишига кўмаклашиши аниқланган, бу жигар фаолиятини тавсифловчи биокимёвий кўрсаткичлар билан тасдиқланади. Таққослаш гуруҳида жигар фаолиятининг яхшиланиши 47,5% да қайд этилган.

Таққослаш гуруҳида ҳомиладор аёлларнинг 27,5% да туғруқ муддатидан олдин бўлган, бу асосий гуруҳга (9,1%) қараганда 3 бараварга кўп ($p = 0,0098$), шулардан 75% да – муддатидан олдин туғруқга асосий кўрсатма плацентар етишмовчиликнинг (ПЕ) прогрессияланиши бўлиб, бу асосий гуруҳда ($p = 0,0014$) кузатилмаган (10 жадвал).

**Кузатилган СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорлик
натижалари**

Ҳомиладорлик натижалари	Асосий гуруҳ n=55		Қиёсий гуруҳ n=40		Назорат гуруҳи n=60	
	n	%	n	%	n	%
Муддатли туғруқ	34	61,8	21	52,5*	60	100
Эрта туғиш	5	9,1	11	27,5*	0	0
Кесарча кесиш	12	21,8	8	20*	0	0
Ғайририхтиёрий ташлаш	4	7,3	0	0	0	0

Изоҳ: * асосий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан $P < 0,05$

Қиёсий гуруҳда эрта оператив туғруқнинг сабабларидан бири сифатида ПЕ нинг частотаси 16,4% ни ташкил этган, бу асосий гуруҳга (3,6%) нисбатан 4,6 баравар тез-тез учраган.

Барча кузатувларда ҳам асосий, ҳам таққослаш гуруҳида тирик чақалоқлар туғилган. Асосий гуруҳдаги янги туғилган чақалоқларнинг бўй-вазни кўрсаткичлари ва ҳолатини баҳолашда таққослаш гуруҳига ($p > 0,05$) қараганда сезиларли даражада юқори бўлган.

Таққослаш гуруҳида янги туғилган чақалоқларнинг 17,5% туғилишда тана вазни 2500 г дан кам бўлган, индивидуал тебранишлар 820 дан 2430 г гача ва вазни бўйича I дан IV даражагача вақтидан олдин туғилган, бу асосий гуруҳга қараганда 3,2 бараварга кўп (5,5%). Таққослаш гуруҳидаги барча эрта туғилган чақалоқларга нафас олиш бузилиши синдроми (НБС) ва марказий асаб тизимининг ишемик-гипоксик шикастланиши ташҳиси қўйилган, бу эса сунъий ўпка вентиляцияси аппаратига ўтишни ва реанимация бўлимида кейинги даволанишни талаб қилган. Асосий гуруҳнинг янги туғилган чақалоқларида сунъий ўпка вентиляцияси аппарати ва реанимациянинг талаб қилиниш эҳтимоли 2 бараварга кам бўлган.

Туғруқдан кейинги эрта даврнинг энг оғир асоратларидан бири бўлган гипотоник қон кетиш асосий гуруҳнинг СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларининг 3,6% да ва таққослаш гуруҳида 7,5 % да кузатилган. Кўпчилик ҳолатларда қон кетиш консерватив чоралар билан тўхтатилган: бачадоннинг ташқи массажи, бачадонни қисқартирувчи воситалардан фойдаланиш, Бакшеев бўйича қисқичларни қўллаш.

Туғруқдан кейинги давр асоратларидан (12-жадвал) кўпинча бачадоннинг субинволюцияси: асосий гуруҳда - аёлларнинг 16,4% да, таққослаш гуруҳида - 25,0% да, назорат гуруҳида - нисбатан соғлом оналарда 16,7% ҳолатларда кузатилган.

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда туғруқдан кейинги даврда дифференциал даволашга кўра асоратларнинг частотаси ва турлари

Асоратлар	Асосий гуруҳ n=55		Таққослаш гуруҳи n=40		Назорат гуруҳи n=60	
	n	%	n	%	n	%
Бачадоннинг субинволюцияси	9	16,4	9	22,5	9	15,0
Гематометра	6	10,9	6	15*	5	8,3
Метроэндометрит	7	12,7*	7	17,5*	3	5,0
Лохиометра	7	12,7*	8	20*	1	1,7
Сальпингоофорит	1	1,8*	2	5 [^]	2	3,3

Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан маълумотларнинг ишонарлилиги ($P<0,05$); [^] - асосий ва киёсий гуруҳ ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,05$)

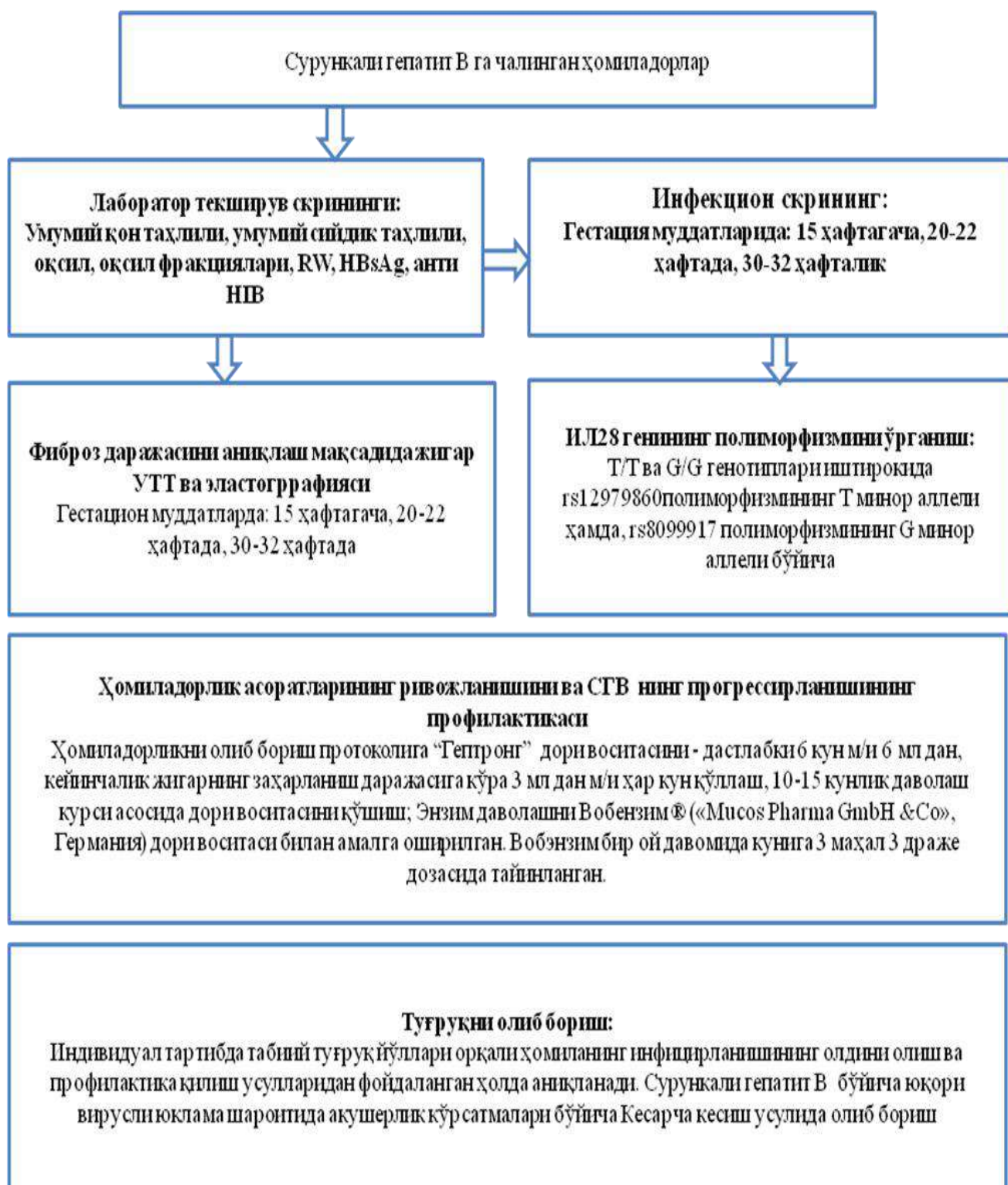
Гематометра СГВ билан касалланган асосий гуруҳнинг туққан аёлларининг 10,9% да, таққослаш гуруҳида 20,0% да ва назорат гуруҳида 8,5% да ташхисланган, лохиометра камроқ ҳолларда аниқланган (мос равишда 9,1%, 22,5% ва 2,1% да).

Нисбатан соғлом туққан аёллар билан таққосланганда, СГВ билан касалланган аёлларда туғруқдан кейинги давр кўпинча метроэндометрит билан асоратланган (мос равишда 9,1%, 22,5% ва 3,3%), салпингоофорит камроқ ташхисланган (мос равишда 1,8%, 5,0% ва 1,7%).

СГВ билан оғриган аёлларда туғруқдан кейинги давр асоратлари таркибида дифференциал олиб боришга кўра, бачадоннинг субинволюцияси, гематометра ва лохиометра устунлик қилган, уларнинг ривожланиш частотаси назорат гуруҳига қараганда юқори эди. Таққослаш гуруҳида бу асоратлар асосий гуруҳга қараганда сезиларли даражада тез-тез содир бўлган. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда иммунодепрессия ва жигарнинг оксил ҳосил қилувчи функциясининг бузилиши фонида юқумли асоратлар хавфи сезиларли даражада ошган: масалан, кузатилган беморларда улар назорат гуруҳига қараганда 2,5 мартага кўпроқ учраган.

Олинган маълумотларга асосланиб, СГВ билан касалланган аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш тактикаси алгоритми ишлаб чиқилган.

СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларни олиб бориш тактикаси алгоритми



ХУЛОСА

1. Ҳомиладор аёлларда сурункали гепатит В нинг клиник ва лаборатор кўринишлари астено-вегетатив (80,0%) ва диспептик (71,6%) синдромларнинг намоён бўлиши билан суст ифодаланган клиник белгилар билан тавсифланади. 48,4% ҳолларда жигар зарарланишининг функционал белгилари аниқланди. Бунда интеграция босқичида ҳомиладор аёлларнинг 63,1% да, репликация босқичида эса 3,8 баравар кам (16,7%; $p < 0,05$) ифодаланган.

2. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг периферик қонида гемоглобиннинг, эритроцитлар даражасининг ишончли пасайиши, умумий оксил ва албумин миқдорининг ишончли пасайиши фонида ЭЧТ нинг, умумий билирубиннинг, тўғридан-тўғри ва билвосита билирубиннинг, тимол синамасининг, ишқорий фосфатазанинг, ЛДГ нинг, ГГТ нинг ишонарли ошиши кузатилди. АЛТ, АСТ, ЛДГ ферментлари фаоллигининг ошиши СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларда цитолиз синдроми ва жигар-хужайралари етишмовчилигини тасдиқлайди.

3. Эхографик кўрсаткичларни ўрганишда биз жигар ва қон томир тизимининг тузилишидаги ўзгаришлар, стеатоз, гепатоспленомегали ва жигар ости лимфа тугунларининг каталлашувини фақатгина СГВ бўлган ҳомиладор аёлларда 48,4% ҳолатларда юз берганини аниқладик. Қиёсий таҳлилда биз ўт пуфаги ва ошқозон ости безидаги ўзгаришлар соғлом ҳомиладор аёлларда ҳам қайд этилганлигини аниқладик, аммо бу СГВ ($p < 0,05$) бўлган ҳомиладор аёлларда ишончли тарзда кўпроқ учрайди. СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг 83,3% да жигар эластографияси пайтида нафақат функционал бузилишлар, балки унинг паренхимасида морфоструктуравий ўзгаришлар ҳам аниқланган.

4. ИЛ28 ген полиморфизмининг аниқланиши Т/Т ва G/G генотиплари иштирокида Т минор аллеллари учун rs12979860 полиморфизми ва G rs8099917 полиморфизмига кўра жигар фибрози ривожланишининг башоратли предиктори ҳисобланади.

5. Яққол вирусга қарши оқсиллар бўлган интерферон гамма ва ИФН лямбда қийматлари ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида ҳомиладор аёлларда сурункали вирусли гепатит В фонида сезиларли даражада камайди, бу эса хужайра иммунитетини сезиларли даражада сусайишига ва вирус репликациясининг фаоллашувига олиб келиши мумкин. Гамма ва лямбда интерферонлари даражасининг пасайиши жигарнинг функционал бузилишларининг фиброзга ўтиш билан ривожланишида патогенетик рол ўйнайди, бу тўғридан-тўғри кучли корреляцион муносабатлар билан исботланган ($r=0,852$; $P < 0,01$).

6. Кузатиш динамикасида биз “Гептронг” ва “Вобензим” воситаларининг киритилиши СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳининг 92,7% да жигар фаолиятини яхшилашини аниқладик, бу жигар фаолиятини тавсифловчи биокимёвий кўрсаткичлар билан тасдиқланади. Такқослаш гуруҳида жигар фаолиятининг яхшиланиши 47,5% да қайд этилган. ПЕ частотаси такқослаш гуруҳида эрта оператив туғруқнинг

сабабларидан бири сифатида 16,4% ни ташкил этди, бу асосий гуруҳга қараганда 4,6 бараварга кўп (3,6%). Муддатдан олдин туғруқдан кейинги даврнинг энг оғир асоратларидан бири гипотоник қон кетишдир, бу асосий гуруҳдаги СГВ билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг 3,6% да ва таққослаш гуруҳида 7,5% да кузатилган. СГВ билан оғриган аёлларда туғруқдан кейинги даврнинг асоратлари таркибида, дифференциал олиб боришга кўра, бачадон субинволюцияси, гематометра ва лохиометра устунлик қилди, уларнинг ривожланиш частотаси назорат гуруҳига қараганда 3,5 бараварга кўп бўлди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МИРЗААБДУЛЛАХОЖИЕВА ОДИНА УСМОНЖОН ҚИЗИ

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО
ОТВЕТА И КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В**

14.00.01. –Акушерство и гинекология

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

БУХАРА – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.2.PhD/Tib815.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель: **Зуфарова Шахноза Алимджановна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2023 года в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSC.04/30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2023 года).

Д.Т.Ходжиева
Председатель научного совета по
присуждению учёной степени
доктора наук, д.м.н., профессор

Н.Ш.Ахмедова
Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёной степени доктор
(DSc) по медицинским наукам. доцент

Г.А.Ихтиярова
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению учёной
степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...парентеральные вирусные гепатиты (ВГ) являются одной из наиболее важных проблем современной гепатологии и инфекционной патологии человека, так как по темпам прироста и масштабу распространенности на земном шаре они значительно превосходят заболеваемости другими инфекциями. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. в мире насчитывалось 296 миллионов человек, живущих с хроническим гепатитом В (ХГВ), при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. В 2019 г. от гепатита В умерло 820000 человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени)»¹. Частота выявления антител к гепатиту В у беременных колеблется от 1-2,5% в странах Западной Европы, США, Японии и Австралии до 10% и выше в некоторых странах Африки и Ближнего Востока. Акушерская патология наиболее часто проявляется в виде гестозов, спонтанных выкидышей, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойки плаценты, гипоксии и гипотрофии новорожденных, мертворождением. Несмотря на огромное количество работ и достижение определенных результатов в выявлении, диагностике, лечении и профилактике гепатита В и его осложнений, до сих пор не существует единой тактики ведения беременных с данной патологией, надежных принципов прогнозирования течения и исходов беременности и родов у таких пациенток.

Для повышения эффективности мероприятий по профилактике осложнений беременности при ХГВ в мире проводится широкий круг научных исследований, сделан акцент на изучение иммуногенетических механизмов противовирусного ответа. В последние годы все шире обсуждается течение гепатита во время беременности, при которой нагрузки на печень значительно возрастают. При беременности повышаются белкосинтетическая и детоксикационная активности печени, а значительное увеличение концентрации эстрогенов усиливает воздействие стрессовых факторов на нее. В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает роль цитокиновой системы в патогенезе хронических заболеваний печени, а также механизмы ее взаимодействия с другими регуляторными системами организма. Поскольку функции иммунной системы находятся под генетическим контролем, правомерным становится вопрос об иммуногенетических аспектах хронизации вирусных инфекций и темпов прогрессирования ХВГ, особенно у женщин при беременности. Данные патологические состояния у беременных

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, 2021

ассоциированы с высокой частотой перинатальных осложнений. Круг препаратов, безопасных у беременных, весьма узок, что обуславливает трудности терапии этих состояний и непрекращающийся поиск «идеальных» для периода беременности методов лечения. Таким образом, повышенный интерес исследователей к указанным вопросам, свидетельствуют о том, что проблема диагностики и лечения заболеваний печени у беременных с ХГВ еще далека от своего окончательного решения.

Данное диссертационное исследование направлено на реализацию задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в определенной мере служит выполнению задач, предусмотренных в других нормативно-правовых актах.

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

Степень изученности проблемы. Вирусные гепатиты продолжают оставаться одной из актуальнейших и сложнейших проблем мирового здравоохранения [Ford N., Kirby C, Singh K. et al., 2012]. Высокая частота хронизации инфекции обуславливают повсеместное распространение заболевания, а возможность прогрессирования с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы возводят гепатит В в ранг медицинской, социальной и экономической проблемы.

Заболееваемость HBV неизбежно приводит к все большему вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, и в том числе беременных [Neumann-Haefelin C, Blum H.E., Chisari F.V. et al., 2015]. Гепатит В - это одни из наиболее часто встречающихся инфекций у беременных, в силу чего перед научной медициной и практическим здравоохранением встает проблема влияния вирусного процесса на течение беременности, родов и послеродового периода, а также влияние беременности на течение и исходы вирусного гепатита [Ridruejo E., Solano A., Marciano S. et al., 2021]. Число осложнений течения беременности у женщин с парентеральными вирусными гепатитами почти в два раза чаще, чем у неболевших женщин, и в 1,5 раз чаще наблюдаются осложнения в родах [Громова Н.И., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. и др., 2021]. Выявлено неблагоприятное влияние ГВ не только на состояние здоровья матери, но и на развивающийся плод. У беременных, страдающих ХГВ, чаще, чем у здоровых беременных

наблюдаются гипотрофия плода и высок процент перинатальной смертности [Идрисова Л.Р., Лопаткина Т.Н., 2019].

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает роль цитокиновой системы в патогенезе хронических заболеваний печени, а также механизмы ее взаимодействия с другими регуляторными системами организма [С.Н. Маммаев, Ш.Р. Рамазанов, А. О. Буеверов и др., 2018]. Поскольку функции иммунной системы находятся под генетическим контролем, правомерным становится вопрос об иммуногенетических аспектах хронизации вирусных инфекций и темпов прогрессирования хронических вирусных гепатитов (ХВГ) [Шапиро И.Я., Сек Ок Сун, Кноринг Б.Е., 2012]. В середине прошлого столетия была сформулирована концепция, согласно которой подверженность к той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, реализующийся при взаимодействии с факторами среды в виде патологического фенотипа [Коротчаева Ю.В. и соавт. 2012]. В соответствии с этим, одни индивиды обладают относительной резистентностью к инфицированию вирусами, тогда как другие — подвержены к развитию болезни при контакте с ее возбудителем.

Установлено, что наличие вирусной инфекции у матери не влияет на течение беременности и ее исходы, не увеличивает риска самопроизвольных аборт, не ведет к учащению врожденных уродств. Однако тяжесть заболевания печени, а именно наличие стадии цирроза печени, признаков активности печеночного процесса и/или холестаза, определяет риск возникновения осложнений в течение самой беременности, неблагоприятных исходов для плода: при активном вирусном хроническом гепатите, особенно на стадии цирроза печени, отмечается повышенный риск развития гестоза, недонашивания беременности, повышена перинатальная смертность.

Актуальным является поиск препаратов гепатопротекторного действия, под защитой которых можно было бы проводить профилактику осложнений во время беременности при хроническом гепатите В.

Связь диссертационного исследования с планами работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии плана НИР Андиганского медицинского института и Ташкентского педиатрического медицинского института.

Цель исследования: изучение иммуногенетического патогенеза противовирусного ответа, совершенствование алгоритма диагностики и принципов профилактики осложнений беременности при хронических вирусных гепатитах.

Задачи исследования:

определить клинико-лабораторные проявления хронического гепатита В в период беременности;

изучить данные эластографии печени в оценке морфоструктурных изменений ее паренхимы у беременных с ХГВ;

изучить полиморфизм гена ИЛ-28В среди беременных женщин с ХВГВ;

провести анализ сывороточных интерферонов и ИЛ-28В у беременных женщин с ХВГВ;

оценить эффективность оптимизированной комплексной профилактики осложнений беременности при хронических вирусных гепатитах В с включением гепатопротектора отечественного производства «Гептронг».

Объект исследования: проспективный анализ проведен среди 95 женщин беременность которых протекала на фоне ХГВ. Контрольную группу составили 60 беременных без гепатита В.

Предмет исследования: общие показатели периферической крови и данные фибросканирования печени.

Методы исследований: в процессе исследования применялись общеклинические, лабораторные, инструментальные, иммуногенетические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

впервые доказано, что полиморфизм гена ИЛ28 является прогностическим предиктором развития и прогрессирования фиброза печени по минорным аллелям Т полиморфизма rs12979860 и G полиморфизма rs8099917, с участием генотипов Т/Т и G/ G у беременных с хроническим вирусным гепатитом В;

впервые доказано, что подавление уровня интерферона гамма и ИФН-лямбда при хроническом вирусном гепатите В у беременных в начальных сроках беременности приводит к выраженному подавлению клеточного иммунитета и активации репликации вируса;

доказано, что снижение содержания интерферонов гамма и лямбда играют патогенетическую роль в развитии функциональных нарушений печени с переходом в фиброз;

модифицирован алгоритм тактики ведения беременных женщин с учетом профилактики развития осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: доказана целесообразность проведения эластографии печени для оценки степени фиброза у беременных с хроническим вирусным гепатитом В;

в практическое акушерство предложено включение в протокол ведения беременных при хроническом гепатите В отечественный гепатопротектор «Гептронг» и «Вобензин» с целью снижения развития осложнений беременности, родов и послеродового периода;

научно-обоснован и внедрен алгоритм тактики ведения беременных с хроническим гепатитом В.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических, инструментальных и статистических методов. Достаточным количеством обследованных больных, использованием современных диагностических и прогностических критериев

акушерских и перинатальных осложнений ХГВ, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты сопоставлены с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в определении патогенетической и прогностической роли полиморфизма гена ИЛ28, интерферона гамма и ИФН-лямбда в развитии функциональных нарушений печени с переходом в фиброз у беременных при хроническом вирусном гепатите В.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что полученные результаты исследования расширяют представления об этиологии, факторах риска, механизме развития осложнений беременных женщин с ХГВ. Выявленные аллельные варианты генов-кандидатов, ассоциированных с развитием функциональных и морфоструктурных изменений печени.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по прогнозированию и профилактике осложнений беременности у женщин с ХГВ:

разработаны методические рекомендации: «Способ оптимизации комплексной профилактики печеночных осложнений беременности при хроническом вирусном гепатите В», рекомендованные к внедрению в практическое здравоохранение (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 от 07.10. 2022г.). Представленный в методических рекомендациях дифференцированный подход к ведению беременности при ХГВ позволил снизить частоту осложнений гестации, улучшить перинатальные исходы и снизить перинатальную заболеваемость.

результаты научных исследований внедрены в практическое здравоохранение: Хорезмский областной перинатальный центр, Ферганский областной перинатальный центр (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 от 07.10. 2022г.). Разработанный и предложенный дифференцированный подход к ведению беременности при ХГВ позволяет статистически значимо снизить частоту перинатальных осложнений на 13,8% и акушерских осложнений на 8,3%, что позволяет достичь высокой экономической эффективности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на научных 2-х международных и 4-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 8 в республиканских и 4 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Основной текст диссертации изложен на 106 страницах машинописного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Актуальные вопросы влияния хронических вирусных гепатитов В на течение беременности (обзор литературы)»** приведен аналитический обзор литературы, где проанализированы эпидемиологические, клинические и иммунопатогенетические аспекты хронических вирусных гепатитов В при беременности. Особое внимание уделяется функциональным изменениям печени при физиологически и патологически протекающей беременности. Представлены аспекты профилактики печеночных осложнений при беременности. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования»** диссертации представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение проблемы.

Работа основана на проведении ретроспективного и проспективного анализа 95 женщин беременность которых протекала на фоне ХГВ. Контрольную группу составили 60 беременных без гепатита В.

Возрастная градация беременных с ХГВ варьировала от 18 до 40 лет, с преобладанием частоты выявляемости ГВ в возрасте от 25 до 29 лет (40%; 44 беременных). Средний возраст беременных с ГВ составил $28,9 \pm 0,5$ лет.

Диагноз ХГВ установлен врачами инфекционистами и гепатологами на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз был верифицирован клиничко-лабораторными данными на основании приказов МЗ РУз №560 от 30.10.2000 г. и №5 от 05.01.2012г.

При изучении факторов передачи ХГВ нами в 31,6% случаях (30 из 95 беременных) не удалось установить путь передачи инфекции, тогда как в остальных случаях наиболее вероятными являлись посещение стоматолога (18,9%), оперативные вмешательства (16,8%), маникюр (14,7%) и профессиональный контакт с кровью (медицинские работники; 18,0%).

Критерии включения:

1. Информированное согласие женщины на проведение исследования.
2. Возраст от 18 до 40 лет.
3. Для беременных с ХГВ – подтверждение вирусной репликации (методом ИФА и ПЦР).
4. Для здоровых – отрицательный серологический скрининг на вирусы гепатитов В и С, отсутствие психических и соматических заболеваний.
5. Отсутствие противовирусной и иммуномодулирующей терапии не менее 6 месяцев до наступления беременности.

Критериями исключения были:

1. Отсутствие лабораторного подтверждения ХГВ.
2. Беременные женщины до 18 лет и старше 40 лет.
3. Тяжелые аллергические реакции в анамнезе.
4. Проведение противовирусной, иммуномодулирующей терапии не менее 6 месяцев до наступления беременности и во время настоящей беременности.
5. Аутоиммунные заболевания и другие тяжелые хронические заболевания.
6. Наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса.
7. Отказ женщины от участия в исследовании;
8. Реактивация герпесвирусных инфекций.

На основании данных эпидемиологического анамнеза проведен сравнительный анализ вероятных путей и или факторов риска заражения у беременных женщин с ХГВ и ХГС, включенных в исследование.

Диагноз ХГВ в фазе репликации (В18.1) ставили при определении у пациенток следующих критериев: а) отсутствие клинико-лабораторных признаков ОГВ; б) при обнаружении в крови маркеров репликации вируса (HBsAg, HBeAg, анти-HBcore суммарные и IgM, положительная ПЦР на ДНК ВГВ); в) отсутствие признаков цирроза по данным УЗИ; г) отсутствие в крови маркеров вирусных гепатитов А, С, D, E.

Комплекс первичного обследования включал традиционный набор клинических и биохимических лабораторных показателей, УЗИ, исследования серологических маркеров.

При обследовании беременных с целью уточнения патологии использовали наиболее доступные неинвазивные инструментальные методы исследования, такие, как ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной зоны на аппарате фирмы TOSHIBA (Япония). Перед УЗИ все беременные проходили соответствующую подготовку с целью уменьшения метеоризма.

Исследование плотности печени по УЗЭ (ультразвуковая эластография) проводились у 30 беременных с ХГВ в основной группе и у 20 беременных с нормальной беременностью показали. Результаты фибросканирования печени - по результатам эластометрии диагностируются следующие состояния: F0 - здоровая печень; F1 - F3 степени фиброза; F4 - цирроз печени (рис. 1).



Рис. 1. Степень фиброза печени

Дополнительные методы исследования иммунологического статуса и определение полиморфизма гена ИЛ-28В по двум основным аллелям: rs12979860 и rs8099917 проводились в институте иммунологии и геномики человека (директор д.м.н., профессор, академик АН РУзАрипова Т.У.).

Для оценки эффективности предлагаемого метода комплексной профилактики осложнений беременности при хроническом вирусном гепатите В, все обследованных беременные были подразделены на 2 подгруппы:

1 подгруппа 55 беременных с ХГВ, ведение беременности которых осуществлялось согласно протокола МЗ РУз с включением препарата «Гептронг» - в/м 6 мл первые 6 дней, затем по 3 мл в/м ежедневно курсом 10-15 дней в зависимости от степени поражения печени.

2 подгруппа 40 беременных с ХГВ, ведение беременности которых осуществлялось согласно протокола МЗ РУз.

Для оценки эффективности лечения учитывалась динамика клинических симптомов (слабость, быстрая утомляемость; нарушение аппетита; тошнота, рвота; тяжесть, боли в правом подреберье, эпигастральной области; кожный зуд; желтуха; гепатомегалия), биохимических (содержание прямого и непрямого билирубин, активность ферментов АСТ, АЛТ, содержание общего белка, глюкозы, холестерина) показателей до и после лечения.

Полученные данные подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

В третьей главе «Клинико-лабораторные проявления хронического гепатита В в период беременности» диссертации приводятся данные проведенных обследований. Для установления влияния беременности на клиническое течение ХГВ нами были обследованы 95 беременных женщин, беременность которых протекала на фоне ХГВ (основная группа) и 60 беременных с нормально протекающей беременностью, которые составили контрольную группу. Средний возраст беременных в основной группе составил – $28,9 \pm 0,51$ лет, а в группе контроля – $26,9 \pm 0,51$ лет. В контрольной группе преобладали беременные в возрасте от 20 до 25 лет (43,3%), тогда в основной группе наиболее чаще встречались женщины в возрасте 30-35 лет (43,2%). Анализируя данные паритета родов нами было установлено (рис. 1), что наиболее чаще преобладали повторнобеременные и повторнородящие

женщины (25,3% против 29,5% соответственно). Из анамнеза первичное бесплодие отмечалось в единичных случаях среди беременных женщин с ХГВ и отмечалось у 1,1% (1 из 95 обследованных).

В основной группе ХГВ до настоящей беременности был диагностирован у 78,9% (75 беременных из 95), тогда как в 21,1% случаях ХГВ был впервые выявлен при взятии на учет при настоящей беременности (20 беременных из 95). Длительность заболевания оставила от 1 года до 13 лет (средняя длительность болезни составила – $3,15 \pm 0,37$ лет).

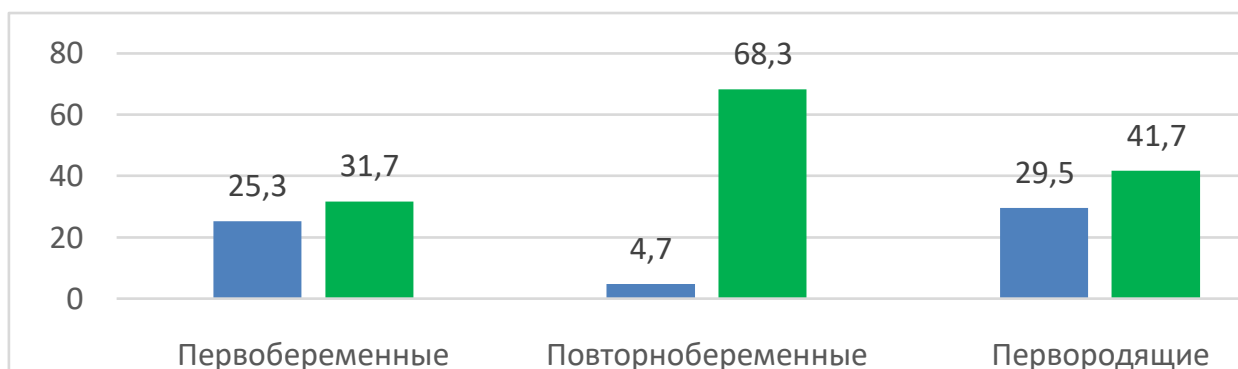


Рис. 1. Паритет обследованных беременных женщин

Наиболее чаще ХГВ был установлен во втором и третьем триместре беременности, полученные данные представлены на рисунке 2. Редкое выявление ХГВ у беременных в первом триместре скорее всего связано с поздней постановкой на учет в СП, а также с поздним направлением к инфекционисту.

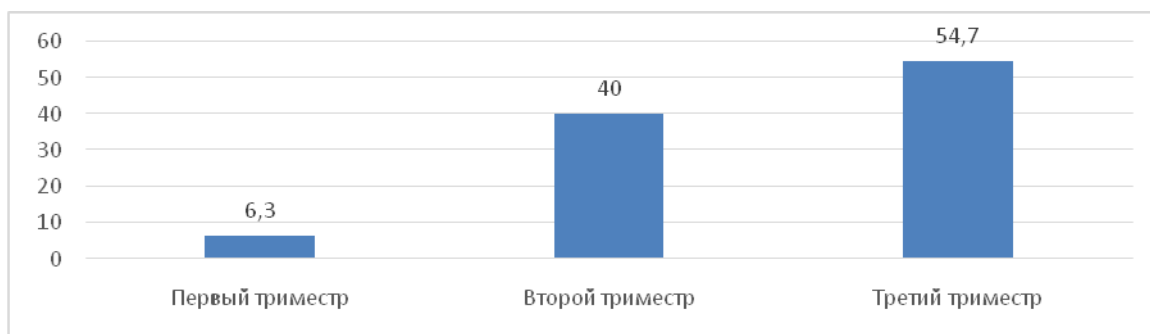


Рис. 2. Установление диагноза ХГВ у беременных в зависимости от срока гестации

Репликативная фаза была диагностирована у 31,6% беременных (30 из 95 женщин), а фаза интеграции – у 68,4% беременных (65 из 95 беременных).

Клиническая характеристика ХГВ у беременных представлена в таблице 1. Как видно из представленных данных у беременных с ХГВ в интегративной фазе достоверно чаще отмечался астеновегетативный синдром, тошнота/рвота (87,7% против 36,7%; $P < 0,05$), нарушения аппетита

(69,2% против 23,3%; $P<0,05$), повышение температуры тела (12,3% против 6,7%; $P<0,05$). Также в 2 раза чаще отмечался зуд кожи (18,5 против 6,7%; $P<0,05$). Желтушный синдром регистрировался только в фазе интеграции у 12,3% беременных. Наличие геморрагических проявления в 2,5 раза чаще отмечался при данной фазе ХГВ (24,6% против 10,0%; $P<0,05$). Увеличение печени регистрировалось в 48,4% среди всех обследованных беременных с ХГВ. При этом при фазе интеграции у 63,1% беременных, тогда как в фазе репликации в 3,8 раза реже (16,7%; $P<0,05$). Признаков цирроза печени среди обследованных беременных с ХГВ установлено не было. Гепатомегалия в фазе репликации ХГВ обнаружена у 62,5% беременных. Печень при пальпации была плотной консистенции, поверхность гладкая, у большинства пациенток она выступала на 1-2 см из-под края реберной дуги и была чувствительной.

Таблица 1

Частота основных симптомов ХГВ у беременных в зависимости от фазы заболевания

Основные симптомы	Фаза репликации (n=30)		Фаза интеграции (n=65)		Всего (n=95)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астеновегетативный синдром	15	50	61	93,8	76	80,0
Тошнота, рвота	11	36,7	57	87,7*	68	71,6
Боли в правом подреберье или в эпигастрии	14	46,7	49	75,4	63	66,3
Нарушение аппетита	7	23,3	45	69,2*	52	54,7
Повышение температуры тела	2	6,7	8	12,3*	10	10,5
Зуд кожи	2	6,7	12	18,5*	14	14,7
Желтушный синдром	0	0	8	12,3	8	8,4
Геморрагические проявления	3	10	16	24,6*	19	20,0
Гепатомегалия	5	16,7	41	63,1*	46	48,4
Спленомегалия	0	0	4	6,2	4	4,2

Примечание: * - достоверность данных между группами в зависимости от фазы заболевания ($P<0,05$)

При изучении эхографических показателей нами было установлено, что изменения структуры печени и сосудистой системы, стеатоз, гепатоспленомегалия и увеличение подпеченочных лимфоузлов встречались только у беременных с ХГВ в 48,4% случаях. При сравнительном анализе нам удалось установить, что изменения желчного пузыря и поджелудочной железы отмечались и у здоровых беременных, однако достоверно чаще у беременных с ХГВ ($P<0,05$). Полученные данные представлены на рисунке 3.



Рис. 3. Характеристика эхографических изменений у беременных с ХГВ и здоровых беременных

Гепатомегалия и диффузные изменения печени отмечались у 48,4% беременных с ХГВ. Повышенная эхогенность регистрировалась у 31,6% женщин. Перипортальный фиброз отмечался у 15,8% беременных с ХГВ. Увеличение диаметра воротной вены свыше 13 мм отмечалось у 8,4% беременных с ХГВ. В единичных случаях у беременных с ХГВ фиксировались признаки стеатоза (1,1%), увеличение селезеночной вены свыше 10 мм (1,1%). У 2,1% беременных отмечалось увеличение подпеченочных лимфоузлов.

Признаки хронического холецистита в виде утолщения стенки желчного пузыря регистрировалось в 2 раза чаще у беременных с ХГВ по отношению к контрольной группе ($P < 0,05$). Признаки дисхолии отмечались у 15% здоровых беременных и у 20% при ХГВ. Диффузные изменения поджелудочной железы наиболее часто встречались в группе беременных с ХГВ по сравнению с группой контроля (11,6% против 5,0%; $P < 0,05$).

Корреляционный анализ клинических признаков и эхографическими изменениями представлен на рисунке 4.

Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь клинических признаков



ХГВ и эхогенными изменениями в печени

Установлена средней силы взаимосвязь астенического синдрома с диффузными изменениями печени. Болевой синдром в эпигастрии среди беременных с ХГВ коррелирует с гепатомегалией и повышением эхогенности печени и характеризуется умеренной силой связи, а также с утолщением стенки желчного пузыря. Положительную среднюю связь выявили с гепатомегалией и наличием плотной консистенции печени, обеднением сосудистого рисунка и с диаметром селезеночной вены.

Таким образом, у беременных с ХГВ выявлены эхогенные изменения характерные для функционального поражения печени.

На дальнейшем этапе нами была проведена эластография среди 30 беременных с ХГВ. При анализе полученных данных нами удалось установить, что F0 стадия была отмечена у 16,7% беременных (5 из 30), F1 стадия у 53,3% (16 из 30), тогда как F2, F3 степени фиброза регистрировались у 20% (6 из 30) и у 10,0% (2 из 30). Средние показатели плотности печени в сравниваемых группах составили $10,1 \pm 4,9$ кПА (вариационный ряд от 4,2 до 25,1 кПА) в основной группе, что в 2 раза было выше по отношению к контрольной группе – $5,0 \pm 0,5$ кПА ($P < 0,05$).

При анализе гестационных осложнений мы обратили внимание на относительно высокую частоту раннего токсикоза – в 2,2 раза больше у беременных с ХГВ, чем у здоровых женщин (25,4% против 11,7% в группе контроля; $P < 0,05$).

Гематологический анализ показал, что у беременных женщин с ХГВ содержание гемоглобина достоверно было снижено, чем у беременных контрольной группы ($P < 0,001$). Также, уровень эритроцитов в периферической крови достоверно был снижен ($P < 0,001$). Важно отметить, что число тромбоцитов в группе беременных с ХГВ было достоверно повышено и достигало в среднем $234 \pm 1,96$ Ед/л; $P < 0,01$. Установлено достоверно значимое повышение лейкоцитов у беременных с ХГВ по отношению к показателям контрольной группы ($P < 0,01$). Установлено почти

3-х кратное повышение СОЭ у беременных с ХГВ, достигающих в среднем $22, \pm 1,46$ мм/час ($P < 0,001$).

При анализе полученных данных нами было установлено, что анемия у беременных с ХГВ отмечалась в 94,7% случаях (90 больных из 95 женщин), тогда как среди беременных с нормально протекающей беременностью анемия встречалась в 2 раза реже, составив 46,7% (28 из 60 беременных).

Наличие анемии у беременных с ХГВ свидетельствует о наличии нарушений компенсаторных механизмов в клетках красного ростка, в дальнейшем данные механизмы запускают патологические изменения в печени. В связи с чем анемия может быть одним из главных факторов риска, которые приводят к развитию нарушений функции печени, а также может являться маркером развития донного патологического процесса.

Лабораторное обследование беременных с ХГВ позволило выявить умеренная гипербилирубинемия, невыраженная гипертрансфераземия, диспротеинемия за счет снижения альбумина (табл. 2).

Таблица 2

Биохимические показатели функции печени среди беременных с ХГВ

Показатели	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=95)	Достоверность данных между группами
Общий белок, г/л	$70,5 \pm 2,8$	$50,12 \pm 1,1$	$P < 0,05$
Альбумин, г/л	$53,5 \pm 1,6$	$44,18 \pm 0,9$	$P < 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	$10,1 \pm 4,2$	$16,34 \pm 0,5$	$P < 0,05$
АЛТ, ЕД/мл	$23,9 \pm 7,52$	$50,58 \pm 1,9$	$P < 0,01$
АСТ, ЕД/мл	$20,4 \pm 8,3$	$40,17 \pm 1,8$	$P < 0,05$
ЩФ, ЕД/л	$186,2 \pm 17,6$	$288,93 \pm 2,8$	$P < 0,05$
ГГТП, ммоль/л	$28,9 \pm 4,6$	$48,05 \pm 2,3$	$P < 0,05$
ЛДГ, U/L	$308,1 \pm 22,6$	$497,31 \pm 6,2$	$P < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	$3,8 \pm 1,06$	$4,55 \pm 0,07$	-
Креатинин, мкмоль/л	$76,5 \pm 19,8$	$80,41 \pm 0,6$	-
Мочевина, ммоль/л	$4,15 \pm 0,8$	$5,79 \pm 0,8$	$P < 0,05$

При исследовании белковообразовательной функции печени отмечено снижение средних показателей общего белка в 1,4 раза по отношению к показателям контрольной группы ($P < 0,05$). Показатели АЛТ и АСТ в основной группе достоверно превышали данные контрольной группе в 2,1 и в 2,0 раза ($P < 0,05$) соответственно.

ЩФ плотно связана с мембраной гепатоцитов, а высокие значения ее в сыворотке крови являются следствием нарушений функции гепатоцитов, явления гепатотоксичности, повреждения паренхимы печени. Средние значения ЩФ в основной группе повышались в 1,6 раза по отношению к данным в контрольной группе ($P < 0,05$).

Средний уровень билирубина в крови беременных основной группе составил $16,34 \pm 0,5$ мкмоль/л и был в 1,6 раза выше аналогичных показателей в группы контроля ($P < 0,05$). Показатели альбумина в основной группе беременных снижались в 1,2 раза по отношению к контрольной группе ($44,18 \pm 0,9$ против $53,5 \pm 1,6$ г/л; $P < 0,05$).

В основной группе показатели ГГТП и ЛДГ также превышали контрольные значения в 1,7 и в 1,6 раза ($P < 0,05$). Повышение активности ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ подтверждает синдром цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности у беременных с ХГВ. Анализ клинико-лабораторных особенностей течения ХГВ у беременных свидетельствует о нерезком отклонении от нормы функциональных проб печени.

Таким образом, у беременных с ХГВ необходимо проводить комплексное обследование, включающее биохимические маркеры функции печени, неинвазивную методику определения степени фиброза.

В четвертом главе «Изучение особенностей функционирования противовирусного потенциала иммунитета у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В» диссертации представлены молекулярно-генетические данные противовирусного иммунитета среди обследованных беременных. В результате проведенных генетических исследований нами было установлено, что в контрольной группе были выделены следующие генотипы локуса rs12979860 ИЛ28 (табл. 3).

Таблица 3

Выявление аллелей и генотипов полиморфизма rs12979860 в гене ИЛ28 у беременных с ХГВ и контрольной группы

Аллель/генотип	Контрольная группа (n=32)		Основная группа (n=55)		
	n	%	n	%	
С	45	70,3	62	56,4	$\chi^2 = 24,64$; $p = 0,05$; OR=0,680; 95% CI 0,441-1,049; df=0,014
Т	19	29,7	48	43,6	
С/С	17	53,1	19	34,5	$\chi^2 = 13,24$; $p = 0,05$; OR=0,716; 95% CI 0,473-1,085; df=0,030
С/Т	11	34,4	24	43,6	
Т/Т	4	12,5	12	21,8	

Так частота неблагоприятных генотипов СТ, ТТ полиморфизма rs12979860 в контрольной группе составляет 34,4% и 12,5% соответственно, тогда как у беременных с ХГВ – 43,6% ($\chi^2 = 12,87$; $p = 0,05$; OR=0,788; 95% CI 0,448-1,386) и 21,8% ($\chi^2 = 5,89$; $p = 0,05$; OR=0,573; 95% CI 0,202-1,386).

Как видно из представленных данных у беременных с ХГВ отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости Т аллеля полиморфизма rs12979860, который считается неблагоприятным.

При корреляционном анализе минорного аллеля Т гена полиморфизма rs12979860 гена ИЛ28 с функциональными признаками поражения печени у беременных с ХГВ выявлены достоверные взаимосвязи с биохимическими маркерами и показателями эластографии (табл. 4).

Корреляционные взаимосвязи минорного аллеля Т гена полиморфизма rs12979860 гена ИЛ28 с функциональными признаками поражения печени у беременных с ХГВ

Показатели	Минорного аллеля Т	
	г	р
Общий белок, г/л	-0,521	<0,05
Альбумин, г/л	-0,280	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	0,560	<0,05
АЛТ, ЕД/мл	0,621	<0,05
АСТ, ЕД/мл	0,789	<0,01
ЩФ, ЕД/л	0,231	>0,05
ГГТП, ммоль/л	0,801	<0,01
ЛДГ, U/L	0,451	<0,05
Мочевина, ммоль/л	0,623	<0,05
F0	0,256	>0,05
F1-2	0,456	<0,05
F3-4	0,689	<0,01

Как видно из представленных данных установлены положительные достоверные взаимосвязи с показателями билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ, мочевиной ($P < 0,05-0,01$).

Также отмечается взаимосвязь встречаемости минорного аллеля Т со степенью фиброза по эластографии, так установлена положительная прямая средняя связь с F1-2 ($r=0,456$; $P < 0,05$) и сильная с F3-4 ($r=0,689$; $P < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что минорный аллель Т полиморфизма rs12979860 гена ИЛ28 может являться маркером развития и прогрессирования фиброза печени у беременных с ХГВ.

На дальнейшем этапе нами был проанализирован полиморфизм rs8099917 гена ИЛ28. Так неблагоприятные генотипы TGиGG локуса rs8099917 гена ИЛ28 в контрольной группе выделены в 37,5% и в 6,2% случаях, тогда как у беременных с ХГВ в 50,9% и 9,1% соответственно ($\chi^2=2,57$; $p=0,05$; OR=1,455; 95% CI 0,299-7,068). Полученные данные представлены в таблице 5.

Как видно из представленных данных у беременных с ХГВ отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости аллеля полиморфизма rs8099917, который считается неблагоприятным.

Таблица 5

Выявление аллелей и генотипов полиморфизма rs8099917 в гене ИЛ28 у беременных с ХГВ и контрольной группы

Аллель/ генотип	Контрольная группа (n=32)		Основная группа (n=55)		
	n	%	n	%	
T	48	75	72	65,5	$\chi^2 = 19,86$; $p=0,05$; $OR=0,724$; 95% CI 0,441-1,189; $df=0,016$
G	16	25,0	38	34,5	
T/T	18	56,3	22	40	$\chi^2 = 2,57$; $p=0,05$; $OR=1,455$; 95% CI 0,299-7,068; $df=0,031$
G/T	12	37,5	28	50,9	
G/G	2	6,2	5	9,1	

Так если в контрольной группе данный аллель фиксировался в 25,0% случаях, то в основной группе он имел тенденцию к повышению, и его частота выявляемости составила—34,5%. Однако статистической достоверности установлено не было. Скорее всего это связано с малой выборкой беременных с ХГВ.

При корреляционном анализе минорного аллеля G гена полиморфизма rs8099917 гена ИЛ28 с функциональными признаками поражения печени у беременных с ХГВ выявлены достоверные взаимосвязи с биохимическими маркерами и показателями эластографии (табл. 6).

Таблица 6

Корреляционные взаимосвязи минорного аллеля G гена полиморфизма rs8099917 гена ИЛ28 с функциональными признаками поражения печени у беременных с ХГВ

Показатели	G минор аллели	
	r	p
Общий белок, г/л	-0,321	<0,05
Альбумин, г/л	-0,278	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	0,460	<0,05
АЛТ, ЕД/мл	0,722	<0,05
АСТ, ЕД/мл	0,801	<0,01
ЩФ, ЕД/л	0,148	>0,05
ГГТП, ммоль/л	0,834	<0,01
ЛДГ, U/L	0,562	<0,05
Мочевина, ммоль/л	0,496	<0,05
F0	0,193	>0,05
F1-2	0,385	<0,05
F3-4	0,587	<0,01

Как видно из представленных данных установлены положительные достоверные взаимосвязи с показателями билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ, мочевиной ($P<0,05-0,01$). Также отмечается взаимосвязь встречаемости минорного аллеля G со степенью фиброза по эластографии, так установлена положительная прямая средняя связь с F1-2 ($r=0,384$; $P<0,05$) и сильная с F3-4 ($r=0,581$; $P<0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что

минорный аллель Гполиморфизма rs8099917 гена ИЛ28 может являться маркером развития и прогрессирования фиброза печени у беременных с ХГВ.

Анализ содержания ИФН-гамма, который в группе беременных с гепатитом В выявил, что уровень сывороточного ИФН-гамма был подавлен со значением контрольной группы. Так, выявлено, что в группе беременных с гепатитом В значение ИФН-гамма составил $4,82 \pm 1,4$ пг/мл при норме для практически здоровых беременных - $14,2 \pm 0,9$ пг/мл ($P < 0,01$), что достоверно различается.

Следует отметить, что сывороточный уровень ИФН-гамма был снижен в 3,4 раза по сравнению с контрольными значениями, а уровень ИФН-лямбда подавлен в 4,2 раза, что также свидетельствует о подавлении противовирусной активности иммунитета (табл. 7)

Таблица 7

Состояние основных интерферонов иммунной системы у беременных женщин с ХГВ, пг/мл

Показатели	Контрольная группа	Значения исследуемой группы женщин с ХВГВ
ИФН-гамма, пг/мл	$14,22 \pm 0,54$	$4,82 \pm 1,4$ *
ИФН-лямбда, пг/мл	$12,8 \pm 0,75$	$3,74 \pm 0,92$ *

Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми группами женщин ($p < 0,05$)

Как было показано выше, роль ИЛ-28 достаточно высока, особенно в течении инфекционного процесса. Так, концентрация ИЛ-28 в сыворотке крови у беременных была значительно подавлена по сравнению со значением беременных женщин без вирусного поражения. В группе беременных с гепатитом В значение ИЛ-28 составил $3,74 \pm 0,92$ пг/мл, при норме для практически здоровых беременных - $12,8 \pm 0,75$ пг/мл, что достоверно различалось.

Нами была изучена динамика интерферонов в зависимости от срока гестации беременны. В результате установлено подавление интерферонов гамма и лямбда у беременных с ХГВ как в первом триместре, так и во втором. При этом отмечается что с увеличением гестационного срока снижение изучаемых интерферонов увеличивается.

Так показатели ИФН-лямбда во втором триместре беременности у женщин с ХГВ снизилось в 1,1 раза и составило в среднем $3,7 \pm 0,25$ пг/мл по отношению к показателям в первом триместре - $4,03 \pm 0,27$ пг/мл ($\chi^2 = 13,2$; $P < 0,05$). При этом достоверно значимо отличаясь от показателей в контрольной группе ($P < 0,001$). Наиболее выраженное снижение отмечалось при сравнительном анализе средних показателей ИФН-гамма, так во втором триместре беременности у женщин с ХГВ данный показатель снизился в 1,2 раза в среднем составив - $5,7 \pm 0,47$ пг/мл против $6,7 \pm 0,46$ пг/мл ($\chi^2 = 24,6$; $P < 0,01$). При проведении корреляционного анализа нами установлено, что снижение содержания интерферонов обратно пропорционально зависит от срока гестации беременных ($r = -0,852$; $p < 0,01$).

Также нами проведен сравнительный анализ содержания интерферонов в зависимости от показателей фиброза печени. Так на основании эластографии (как указано выше) F0 был зарегистрирован у 5 беременных с ХГВ, F1 - у 16 беременных с ХГВ, F2 и 3 - у 9 беременных с ХГВ. Объединение F2 и 3 было целесообразно из-за малого количества в группах, которое не поддается статистическому анализу. В результате нами установлено, что наименьшее количество содержания интерферонов было отмечено при F2 и 3 стадии фиброза печени у беременных с ХГВ. Корреляционный анализ позволил установить, взаимосвязь содержания интерферонов и развития фиброза печени у беременных с ХГВ ($r=0,852$; $P<0,01$).

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что снижение уровня интерферонов у беременных с ХГВ играют ключевую роль в развитии функциональных нарушений и фиброза печени.

В пятой главе «Эффективность оптимизированной комплексной профилактики осложнений беременности при хронических вирусных гепатитах В с включением гепатопротектора отечественного производства «Гептронг»» диссертации приведена оценка эффективности предложенного алгоритма ведения беременных с ХГВ. Частота угрожающего прерывания беременности снизилась в 1,63 раз на 29,1% (16 из 55 беременных с ХГВ) в основной группе против 47,5% (19 из 40 беременных с ХГВ) в группе сравнения. Частота встречаемости данного осложнения обуславливалась обострением патологического процесса в печени, наличием длительно текущего сочетанного гестоза, а также сопутствующей экстрагенитальной патологией (табл. 8).

Таблица 8

Течение беременности при ХГВ у женщин в зависимости от дифференцированного ведения

Осложнения	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=40)		Группа контроля (n=60)	
	n	%	n	%	n	%
Угроза прерывания беременности	13	23,6	19	47,5*^	9	15,0
В первом триместре	8	14,5	3	7,5*^	8	13,3
Во втором триместре	2	3,6*	8	20*^	1	1,7
В третьем триместре	3	5,5	8	20^	0	0,0
Ранний токсикоз	6	10,9	9	22,5*^	5	8,3
Гестоз	21	38,2*	27	67,5*	9	15,0
Легкой степени тяжести	17	30,9*	8	20	8	13,3
Средней степени тяжести	3	5,5*	13	32,5*^	1	1,7
Тяжелой степени тяжести	1	1,8	6	15^	0	0,0
Хроническая гипоксия плода	19	34,5*	29	72,5*^	10	16,7
Фетоплацентарная недостаточность	11	20,0*	17	42,5*^	6	10,0
Многоводие	6	10,9*	9	22,5*^	3	5,0
Маловодие	4	7,3*	7	17,5*^	2	3,3

Примечание: * - достоверность данных по отношению к контрольной группе ($P<0,05$); ^ - достоверность данных между основной группой и группой сравнения ($P<0,05$).

Ранний токсикоз осложнил течение беременности у 10,6% женщин с ХГВ в основной группе и у 22,5% в группе сравнения ($P<0,05$).

Как видно из приведенных в таблице 8 гестозы встречались достоверно чаще у женщин с ХГВ в группе сравнения, в основной группе гестозы встречались достоверно чаще по отношению к данным контрольной группы, но реже чем в группе сравнения. При этом хочется отметить, что в основной группе беременных в большинстве случаев встречался гестоз легкой степени тяжести (30,9%) по сравнению с группой сравнения ($P<0,05$). Тяжелая степень гестоза достоверно часто фиксировался в группе сравнения, который во многих случаях развивался на фоне невропатии 2 степени.

Фетоплацентарная недостаточность в 2 раза чаще отмечалась у беременных в группе сравнения по отношению к основной группе и в 4 раза – по отношению к группе контроля ($P<0,01$). Многоводие и маловодие достоверно чаще встречалось у беременных с ХГВ по отношению к контрольной группе ($P<0,05$). Однако с достоверно значимым преобладанием в группе сравнения по отношению к показателям в основной группе ($P<0,05$).

Хроническая гипоксия плода достоверно чаще регистрировалась в группе сравнения как по отношению к основной группе, так и к контрольной группе. Однако в основной группе хроническая гипоксия плода в 2 раза чаще отмечалась по отношению к показателям контрольной группы ($P<0,05$).

В основной группе в 61,8% произошли самостоятельные срочные роды, в 21,8% беременные родоразрешены путем операции КС. В основной группе своевременное оперативное родоразрешение проводилась в 1,6 раз чаще ($p=0,0018$) в плановом порядке (96,3%), чем в группе сравнения (60%).

При оценке уровня ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ в динамике наблюдения за беременными ХГВ нами было установлено, что данные показатели достигали верхних границ нормы в основной группе, тогда как в группе сравнения эти показатели не носили достоверного характера по отношению к исходным данным (табл. 9)

Таблица 9

Динамика биохимических показатели функции печени среди беременных с ХГВ в зависимости от

Показатели	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=40)	
		Исход	После лечения	Исход	После лечения
Общий белок, г/л	70,5±2,8	49,5±1,2	68,2±2,1*	50,1±1,1	51,6±1,5^
Альбумин, г/л	53,5±1,6	43,8±0,9	54,1±1,7^	44,2±0,9	46,5±0,8
Билирубин общий, мкмоль/л	10,1±4,2	16,5±0,4	11,3±0,5^	16,3±0,5	15,6±0,6
АЛТ, ЕД/мл	23,9±7,52	50,7±1,8*	29,2±2,3^	50,6±1,9*	42,3±1,8*
АСТ, ЕД/мл	20,4±8,3	39,8±1,4*	22,5±3,2^	40,2±1,8*	35,6±1,7*
ЩФ, ЕД/л	186,2±17,6	286,5±2,2*	151,3±7,6^	288,9±2,8*	195,3±3,2
ГГТП, ммоль/л	28,9±4,6	47,9±1,8*	32,3±2,6^	48,1±2,3*	41,3±2,4*

ЛДГ, U/L	308,1±22,6	498,2±5,6*	307,5±4,9^	497,3±5,2*	435,6±4,9*
----------	------------	------------	------------	------------	------------

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы (P<0,05); ^ - достоверность данных до и после лечения в группах (P<0,05)

В динамике наблюдения нами установлено, что включение препарата «Гептронг» способствует улучшению функции печени в основной группе у 92,7% беременных с ХГВ, о чем свидетельствовали биохимические показатели, характеризующие функцию печени. В группе сравнения улучшения функции печени регистрировались у 47,5%.

В группе сравнения в 27,5% беременные были родоразрешены преждевременно, что в 3 раз чаще (p=0,0098), чем в основной группе (9,1%), из них в 75% - основным показанием к досрочному родоразрешению явилось прогрессирующее плацентарной недостаточности (ПН), что не наблюдалось в основной группе (p=0,0014) (табл. 10).

Таблица 10

Исходы беременности у наблюдаемых беременных с ХГВ

Исход беременности	Основная группа n=55		Группа сравнения n=40		Контрольная группа n=60	
	n	%	N	%	n	%
Срочные роды	34	61,8	21	52,5*	60	100
Преждевременные роды	5	9,1	11	27,5*	0	0
Кесарево сечение	12	21,8	8	20*	0	0
Самопроизвольный выкидыш/	4	7,3	0	0	0	0

Примечание: *p<0,05 по сравнению с показателями основной группы

Частота ПЭ выступала как одна из причин преждевременного оперативного родоразрешения в группе сравнения составила 16,4%, что в 4,6 раза чаще, чем в основной группе (3,6%).

Во всех наблюдениях как в основной, так и в группе сравнения родились живые новорожденные. Росто-весовые показатели и оценка состояния новорожденных в основной группе была достоверно выше, чем во группе сравнения (p>0,05).

В группе сравнения 17,5% новорожденных имели массу тела при рождении меньше 2500 г с индивидуальными колебаниями от 820 до 2430 г и недоношенность по массе от I до IV степени, что в 3,2 раз чаще, чем в основной группе (5,5%). У всех недоношенных новорожденных группы сравнения был диагностирован синдром дыхательных расстройств (СДР) и ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, что потребовало перевод на ИВЛ и дальнейшее лечение в отделении реанимации. У новорожденных основной группы в 2 раза реже потребовалось проведение ИВЛ, реанимационных мероприятий.

Одно из самых тяжелых осложнений раннего послеродового периода - гипотоническое кровотечение, наблюдалось у 3,6% беременных с ХГВ основной группы и в 7,5% - в группе сравнения. В большинстве случаев кровотечение удалось купировать консервативными мероприятиями:

наружный массаж матки, применение сокращающих матку средств, наложение клемм по Бакшееву.

Из осложнений послеродового периода (табл. 12) мы наиболее часто наблюдали субинволюцию матки: в основной группе - у 16,4% женщин, в группе сравнения - у 25,0%, в контрольной группе - у относительно здоровых родильниц в 16,7% случаев.

Таблица 12

Частота и виды осложнений в послеродовом периоде у беременных с ХГВ в зависимости от дифференцированного лечения

Осложнения	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=40)		Группа контроля (n=60)	
	n	%	n	%	n	%
Субинволюция матки	9	16,4	9	22,5	9	15,0
Гематометра	6	10,9	6	15*	5	8,3
Метроэндометрит	7	12,7*	7	17,5*	3	5,0
Лохиометра	7	12,7*	8	20*	1	1,7
Сальпингоофорит	1	1,8*	2	5^	2	3,3

Примечание: * - достоверность данных по отношению к контрольной группе ($P < 0,05$); ^ - достоверность данных между основной и группой сравнения ($P < 0,05$)

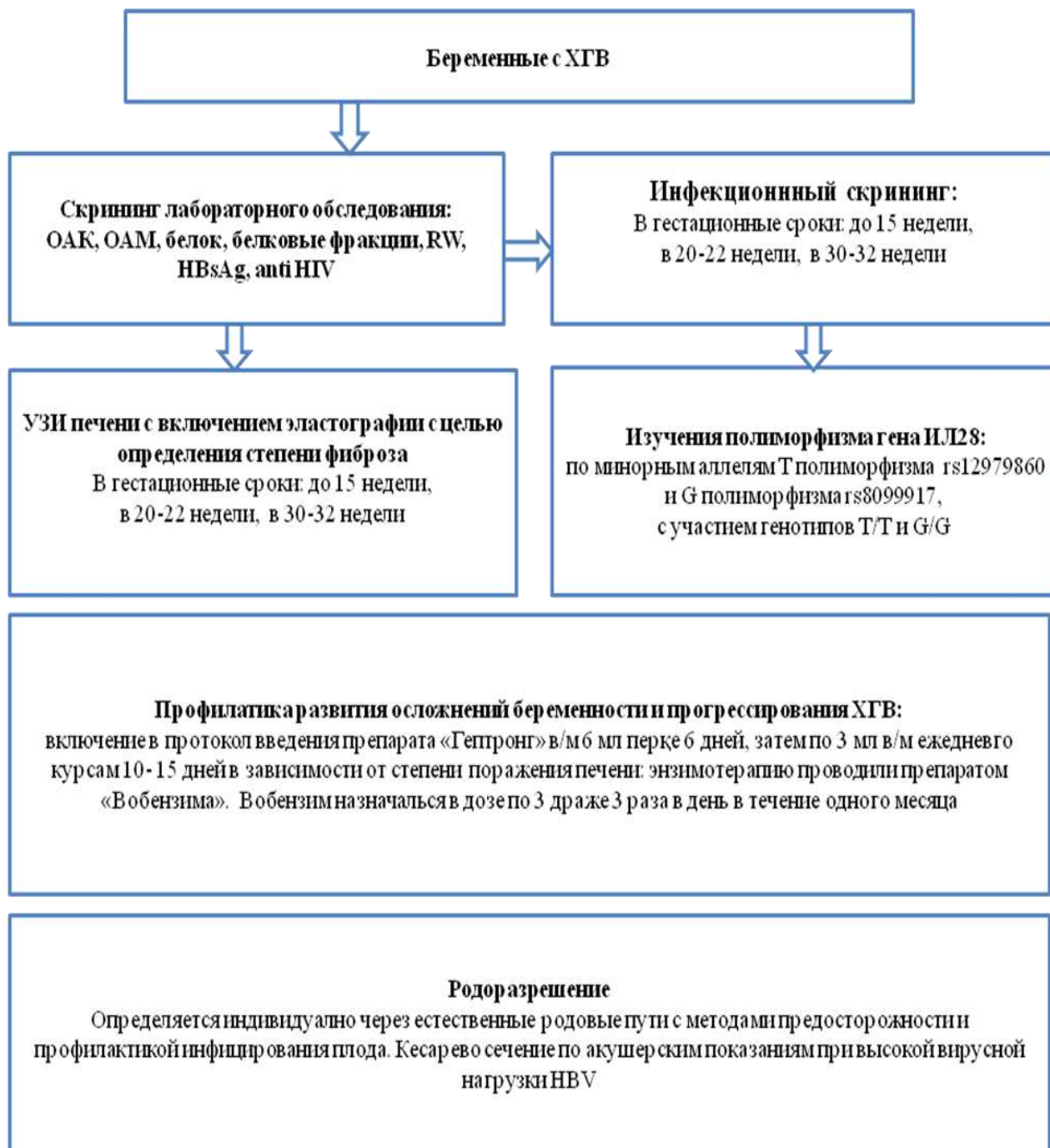
Гематометра диагностирована у 10,9% родильниц с ХГВ в основной группе, у 20,0% в группе сравнения и у 8,5% в контрольной группе, реже выявлялась лохиометра (у 9,1%, 22,5% и 2,1% соответственно).

Чаще, чем у относительно здоровых родильниц, течение послеродового периода у женщин с ХГВ осложнил метроэндометрит (у 9,1%, 22,5% и 3,3% соответственно), реже диагностировался сальпингоофорит (1,8%, 5,0% и 1,7% соответственно).

В структуре осложнений послеродового периода у женщин с ХГВ в зависимости от дифференцированного ведения преобладали субинволюция матки, гематометра и лохиометра, частота развития которых была больше, чем в контрольной группе. В группе сравнения значимо чаще данные осложнения встречались по сравнению с основной группой. На фоне иммунодепрессии и нарушения белковообразовательной функции печени у беременных с ХГВ значительно возрастает риск инфекционных осложнений: так, у наблюдаемых больных они встречались в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе.

На основании полученных данных разработан алгоритм тактики ведения беременности у женщин с ХГВ.

Алгоритм тактики ведения беременных с ХГВ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клинико-лабораторные проявления хронического гепатита В у беременных характеризуется слабовыраженной клинической симптоматикой с проявлениями астено-вегетативного (80,0%) и диспептического (71,6%) синдромов. В 48,4% случаях выявлены функциональные признаки поражения печени. При этом при фазе интеграции у 63,1% беременных, тогда как в фазе репликации в 3,8 раза реже (16,7%; $P < 0,05$).

2. В периферической крови беременных женщин с ХГВ наблюдается достоверное снижение гемоглобина, уровня эритроцитов, достоверное повышение СОЭ, общего билирубина, билирубина прямой и непрямой, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, ЛДГ, ГГТ на фоне достоверного снижения содержания общего белка и альбумина. Повышение активности ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ подтверждает синдром цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности у беременных с ХГВ.

3. При изучении эхографических показателей нами было установлено, что изменения структуры печени и сосудистой системы, стеатоз, гепатоспленомегалия и увеличение подпеченочных лимфоузлов встречались только у беременных с ХГВ в 48,4% случаях. При сравнительном анализе нам удалось установить, что изменения желчного пузыря и поджелудочной железы отмечались и у здоровых беременных, однако достоверно чаще у беременных с ХГВ ($P < 0,05$). У 83,3% беременных с ХГВ при проведении эластографии печени установлены не только функциональные нарушения, но и морфоструктурные изменения ее паренхимы.

4. Установления полиморфизма гена ИЛ28 является прогностическим предиктором развития и прогрессирования фиброза печени по минорным аллелям Т полиморфизма rs12979860 и G полиморфизма rs8099917, с участием генотимов Т/Т и G/ G.

5. Значения интерферона гамма и ИФН-лямбда, которые являются выраженными противовирусными белками значительно подавлены на фоне хронического вирусного гепатита В у беременных женщин в начальных сроках беременности, что может привести к выраженному подавлению клеточного иммунитета и активации репликации вируса. Снижение уровня интерферонов гамма и лямбда играют патогенетическую роль в развитии функциональных нарушений печени с переходом в фиброз, что доказано корреляционной прямой сильной взаимосвязью ($r = 0,852$; $P < 0,01$).

6. Включение препарата «Гептронг» и «Вобензин» способствует улучшению функции печени в основной группе у 92,7% беременных с ХГВ, о чем свидетельствовали биохимические показатели. В группе сравнения улучшения функции печени регистрировались у 47,5%. Частота ПЭ выступала как одна из причин преждевременного оперативного родоразрешения в группе сравнения составила 16,4%, что в 4,6 раза чаще, чем в основной группе (3,6%). Одно из самых тяжелых осложнений раннего послеродового периода - гипотоническое кровотечение, наблюдалось у 3,6% беременных с ХГВ основной группы и в 7,5% - в группе сравнения. В структуре осложнений послеродового периода у женщин с ХГВ в зависимости от дифференцированного ведения преобладали субинволюция матки, гематометра и лохиометра, частота развития которых была в 3,5 раза, чем в контрольной группе.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.04/30.04.2022.TIB.93.02 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

MIRZA ABDULLAKHOZHIEVA ODINA USMONJON QIZI

**IMMUNOGENETIC MECHANISMS OF ANTIVIRAL RESPONSE AND
COMPLEX PREVENTION OF PREGNANCY COMPLICATIONS IN
CHRONIC VIRAL HEPATITIS B**

14.00.01. –Obstetrics and gynecology

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

BUKHARA- 2023

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2019.2.PhD/Tib815

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tipme.uz and the website of “ZiyoNet” information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:

Zufarova Shakhnoza Alimjanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Doctor of Medical Sciences, Docent

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

The defense of the dissertation will take place on “___” of “_____”, 2023 at _____ at a meeting of the Scientific Council DSC.04/30.04.2022.TIB.93.02 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, str. Navoi, house 1. Tel / fax: +99865 223 00-50, Website: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

The thesis can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. ____). (Address: 200118, Bukhara, Navoi str., Building 1. Tel / fax: +99865 223 00-50, Website: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Thesis abstract has been sent on “__” of “_____”, 2023

(Mailing protocol register No. ____ from “__” of “_____”, 2023).

D. T. Xodjjeva

Vice-Chairman of the Scientific Council award
of Scientific Degrees, Doctor of medical
sciences, professor

N. Sh. Axmedova

Scientific Secretary of the Scientific council on
Award of Scientific degrees, Doctor of Science,
docent

G. A. Ikhtiyarova

Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific
Degrees Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research study of the immunogenetic pathogenesis of the antiviral response, improvement of the diagnostic algorithm and principles for the prevention of pregnancy complications in chronic viral hepatitis.

The object of the scientific research work A prospective analysis was conducted among 95 women whose pregnancy proceeded against the background of CHB. The control group consisted of 60 pregnant women without hepatitis B.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time it has been proven that IL28 gene polymorphism is a prognostic predictor of the development and progression of liver fibrosis according to the minor alleles T of the rs12979860 polymorphism and G of the rs8099917 polymorphism, involving the T/T and G/G genotypes in pregnant women with chronic viral hepatitis B;

for the first time it has been proven that the suppression of the level of interferon gamma and IFN-lambda in chronic viral hepatitis B in pregnant women in the early stages of pregnancy leads to a pronounced suppression of cellular immunity and activation of virus replication;

it has been proven that a decrease in the content of gamma and lambda interferons play a pathogenetic role in the development of functional liver disorders with a transition to fibrosis;

the algorithm of tactics for managing pregnant women has been modified, taking into account the prevention of the development of complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period.

Implementation of the research results.Based on the obtained scientific results on the prediction and prevention of pregnancy complications in women with CHB:

methodological recommendations were developed: “A method for optimizing the complex prevention of hepatic complications of pregnancy in chronic viral hepatitis B”, recommended for implementation in practical healthcare (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. ***** dated **.**. 2022). The differentiated approach to the management of pregnancy in CHB, presented in the guidelines, has made it possible to reduce the incidence of gestational complications, improve perinatal outcomes, and reduce perinatal morbidity.

the results of scientific research are implemented in practical healthcare: Khorezm Regional Perinatal Center, Fergan Regional Perinatal Center (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 dated 07.10. 2022). The developed and proposed differentiated approach to the management of pregnancy in chronic hepatitis B allows a statistically significant reduction in the incidence of perinatal complications by 13.8% and obstetric complications by 8.3%, which allows achieving high economic efficiency.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the thesis is 106 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Иммуный статус у беременных женщин при хроническом вирусном гепатите В //Журнал биомедицины и практики – Ташкент,2020. - №-2. - С. 68-71
2. Зуфарова Ш.А., Исмаилова А.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Юлдашева О.С. Practical approaches to the diagnosis of serum IL-28 levels in viral hepatitis B in pregnant women // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. - 2020,Vol 7.Issue 12.- p. 170-174
3. Зуфарова Ш.А., Исмаилова А.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Possibilities of applying modern knowledge about the functioning of the antiviral interferon system //European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. - 2020,- Vol 8.Issue 10.- с. 174-178.
4. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Состояние противовирусного иммунитета при хронических вирусных гепатитах //Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент 2021. - №- 1. - С. 108-112.
5. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У., Негматшаева Х.Н. Изучение особенностей функционирования противовирусного иммунитета у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В //Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент 2021. - №- 2. - С. 118-122.
6. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Study of anti-viral immunity potential in pregnant women with chronic viral hepatitis B //Журнал New Day in Medicine. - 2021.- №-3. – С. 328-334
7. Мирзаабдуллахожиева О.У. Особенности течения и исходов беременности у женщин с COVID и вирусным гепатитом В //Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - Ташкент 2022. - С.55-58
8. Зуфарова Ш.А, Мирзаабдуллахожиева О.У., Юлдашева О.С Анализ сывороточных интерферонов и ИЛ-28 В у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В //New Day in Medicine. - 2022. №-9.С.70-76.
9. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Тактика ведения и лечения вирусного гепатита В у беременных женщин // Журнал New Day in Medicine. - 2022. - №-10.С.82-89
10. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Особенности течения вирусных гепатитов В у беременных Журнал // Новости Дерматовенерологии и репродуктивного здоровья -2023 .№ - 1.С 10-14 .
11. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У., Негматшаева Х.Н Вопросы лечения вирусного гепатита В у беременных современными методами //Журнал Новости Дерматовенерологии и репродуктивного здоровья -2023 .№ - 1.С 35-42 .

II бўлим (II часть; Part II)

12. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Клинико биохимические и эхографические особенности проявления хронических вирусных гепатитов В у беременных //Журнал RE-HEALTH – Андижан ,2020. - №-2. - С. 24-27
13. Зуфарова Ш.А., Исмаилова А.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Features of the Functioning of the Third Type of Interferon – Interferon Lambda in Viral Hepatitis// Journal Annals of the Romanian Society for cell Biology. – 2021. - Vol 25.Issue 3. - С.4284-4290.
14. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Study of IL-28 b Gene polymorphism among pregnant women with chronic viral hepatitis B // Journal Annals of the Romanian Society for cell Biology. – 2021. - Vol 25. Issue 3. – С. 4291-4298
15. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Prevention measures of pregnancy complications on the background of viral hepatitis //Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш”мавзусидаги республика илмийамалийанжумани – 2021. – С. 480-481
16. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Chronic viral hepatitis B and C pregnancy: features of the course and perinatal outcomes //Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш”мавзусидаги республика илмийамалийанжумани – 2021. – С. 481-482
17. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Роль иммуногематологических нарушений в патогенезе хронического гепатита В у беременных //“Тиббиётнинг долзарб муаммолари” республика ёш олимлар илмий амалий конференцияси. – 2021. – С. 456
18. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Современный взгляд на проблему диагностики и тактики ведения хронических вирусных гепатитов во время беременности // “Тиббиётнинг долзарб муаммолари” республика ёш олимлар илмий амалий конференцияси. – 2021. – С. 457
19. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Differentiated therapy of chronic hepatitis B and C in pregnant women // Cutting –edge science - 2021.USA. – С. 29.
20. Зуфарова Ш.А., Мирзаабдуллахожиева О.У. Особенности течения хронического гепатита В у беременных Международная научно-практическая конференция //Современные научные решения актуальных проблем. – Москва, 2021. – С. 17
21. Зуфарова Ш.А., Юлдашева О.С., Негматшаева Х.Н., Солиев А.Р. Мирзаабдуллахожиева О.У., Программа Иммуногенетические механизмы противовирусного ответа и комплексная профилактика осложнений беременности при хронических вирусных гепатитах В № DGU - 07142
22. Зуфарова Ш.А., Юлдашева О.С., Негматшаева Х.Н., Мирзаабдуллахожиева О.У., АКТ внедрения использования Джетепара в профилактике обострения хронической гепатите В и осложнений гестационного процесса у беременных. № - 1746.