

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОБЛОКУЛОВА ЗАРНИГОР ИЛХОМОВНА

**СУРУНКАЛИ С ГЕПАТИТНИНГ ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ
КЎРИНИШЛАРИДА ИММУНО-БИОКИМЁВИЙ КЎРСАТКИЧЛАРИ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

Бухоро – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Облокулова Зарнигор Илхомовна

Сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишларида иммун-
биокимёвий кўрсаткичлари хусусиятлари..... 5

Облокулова Зарнигор Илхомовна

Особенности иммунно - биохимических показателей при внепеченочных
проявлениях хронического гепатита С 23

Obloqulova Zarnigor Ixomovna

Features of immune - biochemical parameters in extrahepatic manifestations of
chronic hepatitis С..... 43

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ

Lists of published works 47

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОБЛОКУЛОВА ЗАРНИГОР ИЛХОМОВНА

**СУРУНКАЛИ С ГЕПАТИТНИНГ ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ
КЎРИНИШЛАРИДА ИММУНО-БИОКИМЎВИЙ КЎРСАТКИЧЛАРИ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

Бухоро – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2021.1.PhD/Tib1789 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар	Нуралиев Неккадам Абдуллаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар	Хамдамов Бахтиёр Зарифович тиббиёт фанлари доктори Рузбакиева Малика Руслановна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот	Кубан давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____кунни соат___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru.)

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50.)

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

А.Ш. Иноятов

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

Н.Н. Казакова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Б.З. Хамдамов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сурункали жигар касалликлари орасида вирусли гепатит биринчи ўринда туради, бу сурункали гепатит билан оғриган беморларнинг умумий сонининг 40-60% ни ташкил қилади. Ҳозирги вақтда дунёда гепатит С вируси билан зарарланган 175 миллиондан ортиқ одам бор. Ушбу патологиянинг аҳамиятлилиги юқори касалланиш даражаси, вирус ташувчилар сонининг кўпайиши, касалланганларнинг ёш таркибининг ёшларнинг устунлик қилиши ҳисобига ўзгариши ва жигардан ташқари белгиларнинг намоён бўлиш фоизининг ортиши билан боғлиқ. Аниқланишича, «...сурункали гепатит С билан касалланган беморларнинг 5-10% ида инфекцияни юқтирган пайдан бошлаб 10 йил ичида гепатитнинг асорати - жигар циррози шаклланади 20-30 йилдан кейин эса 20-25% да ушбу асорат кузатилади...»¹. Шу муносабат билан, жигардан ташқари кўринишлар намоён бўлган сурункали гепатит С ни беморларнинг иммун статуси ва иммунитет ҳолати билан биргаликда ўрганиш, ушбу патологиядан келиб чиқадиган асоратларни камайтириши ва беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаши мумкин.

Дунёда тадқиқотлар олиб борилаётган бўлиб, уларда аниқланишича, сурункали гепатит ва жигар циррози босқичида манифестацияланувчи вирусли гепатит С мумкин бўлган жигардан ташқари кўринишлар билан клиницистнинг даволашдаги имкониятларини чеклайди. Сурункали С гепатитнинг криоглобулинемия, мембраноз-пролифератив гломерулонефрит ва кечки тери порфирияси каби жигардан ташқари кўринишлар билан боғлиқлиги исботланган. Аниқланишича, ушбу патологиянинг лимфотроплиги В-лимфоцитларнинг сурункали стимуляцияси ва улар фаоллашувини, иммун комплексларнинг шаклланиши билан иммуноглобулинлар ишлаб чиқарилишини кўпайишини белгилайди. Сурункали С гепатитни ўрганишда катта ютуқлар ва муваффақиятларга эришилганига қарамасдан, ташҳисот ва даволаш соҳасида, шунингдек, ушбу патологиянинг иммунологик жиҳатларида кўплаб саволлар очиклигича қолмоқда. Жигарнинг шикастланиш механизмлари, гепатотроп вирусларнинг таъсири, касалликнинг ривожланишида иммун тизимининг роли билан боғлиқ кўплаб ҳал қилинмаган саволлар мавжуд.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли ва замонавий тиббий ёрдам кўрсатиш, сурункали С гепатитнинг патогенетик таъсирини, унинг жигардан ташқари клиник белгиларини аниқлаш, ушбу касаллик асоратларни олдини олиш мақсадида клиник-лаборатор ташҳисот ва даволаш ишларини олиб бориш борасида катта ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт Стратегиясида кўрсатилган 7 та устувор йўналишнинг 4-қисм 56-мақсадида «...аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш ва соғлиқни сақлаш тизимини

¹ Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Ярмухамедова Н.А. Сустановой синдром как внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2020. - Том. 118, №2. - С.99-101.

ривожлантиришнинг 2022-2023 йилларга мўлжалланган дастурини амалга оширишга йўналтирилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифалари белгиланган. Шундан келиб чиқиб, сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари клиник белгилари ва иммун тизимининг фаоллиги билан боғлиқлигини ўрганиш асосида комплекс эрта ташхислаш ва даволашнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-6110-сон Фармони, 2020 йил 12 ноябрдаги «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-4891-сон қарори ва 2022 йил 16 майдаги «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида» ги ПҚ-243-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

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. Сурункали С гепатитнинг (СГС) жигардан ташқари кўринишларининг ривожланишининг патогенезида турли механизмлар ётиши аниқланган: гепатит С вирусининг жигардан ташқари соҳада репликацияланишининг имконияти, иммунокомпетент ҳужайраларнинг намоён бўлиши - HCV инфекцияси В- лимфоцит билан билан боғлиқлиги CD81 ёрдамида амалга ошади; генотипларнинг гетерогенлиги, шунингдек, вируснинг организмда узок муддат давомида мавжудлиги оқибатида вирус геномининг тез-тез мутацияланиши; жигар паренхимасида липидларнинг пероксидланиш жараёнларининг фаоллашувида олиб келадиган иммунопатологик реакциялар каскадининг индукцияланиши (Ахмедова М.Д. и соавт., 2017; Ярмухамедова М.К. и соавт., 2020; Domont F., Casoub P., 2016). Яхши маълумки, СГС охириги босқичдаги жигар касаллиги циррозга ва гепатоцеллюляр карциномага олиб келади (Туйчиев Л.Н. ва ҳаммуал., 2018; Midia M. et al., 2019).

Бироқ, сурункали СГС инфекцияси бир қатор тизимли бузилишлар ва касалликларга олиб келиши камчиликка маълум бўлиб, ушбу бузилишлар СГС нинг жигардан ташқари кўринишлари деб аталади ва турли аутоантителоларнинг клиник аҳамиятсиз мавжудлигидан тортиб, васкулит, тери касалликлари, буйракларнинг зарарланиши, лимфопролифератив бузилишлар, диабет, неврологик ва психоневрологик ўзгаришларгача бўлган

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

кенг кўламли ҳолатларни қамраб олади. СГС инфекцияси бўлган 74% гача беморларда жигардан ташқари белгилар намоён бўлиши ва жигар касаллигининг манифестланишидан анча олдин пайдо бўлиши мумкин (Мусабаев Э.И. ва ҳаммуал., 2019; Sacoub P. et al., 2016; Martinello M. et al., 2018).

Вирусли антигенлар томонидан В-лимфоцитларни узоқ вақт давомида рағбатлантириш аралаш криоглобулинемиянинг сабаби ҳисобланади (Мальков П.Г. ва ҳаммуал., 2008). Аниқланишига кўра, беморларнинг 42-96% да криоглобулинемия кузатилади (Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В., 2011; Carrat F. 2019). Ушбу беморларда гепатит С вируси РНК си қон зардобидида 70-86%, криопреципитатларда эса 93-99% кузатилади, гепатит С РНК сининг криопреципитатлардаги концентрацияси эса қон зардобидидагига нисбатан ўн минглаб марта юқори бўлади (Евплова И.А., 2012; Милованова С.Ю. ва ҳаммуал., 2014; Gragnani L. et al., 2016).

Яллиғланиш жараёнининг асосий медиаторлари гепатит С вирусини табиий равишда элиминация қилиниши ҳақида маълумот берувчи специфик иммунитетни шакллантириш учун масъул бўлган - цитокинлардир (Булатова И.А. ва ҳаммуал., 2015; Балашова А.А. ва ҳаммуал., 2017). Полиморф цитокин генларининг намоён бўлиши, шунингдек, уларнинг промоторлари, яллиғланиш медиаторлари генларининг экспрессияси даражасининг ўзгаришига, якуний маҳсулотнинг модификациясига ва шу орқали иммунитетга таъсир қилиши мумкин (Рузибакиева М.Р., 2019). Юқумли генезли сурункали жараён полиморф цитокин генларини ишлаб чиқарилишида, СГС да кузатилувчи вируснинг узоқ муддатли персистенцияси ва вирусга қарши давога резистентлигида ривожланиши кузатилади (Гончарова И.А. ва ҳаммуал., 2019; Thio C.L., 2008; Sghaier I. et al., 2017).

ВГС-инфекцияси ривожланишининг дастлабки босқичларида яллиғланишни қўлловчи цитокинлар биринчи даражали аҳамиятга эга бўлиб, улар специфик иммун реакциясини кўзғатишда ва иммунитетнинг эффектор босқичида иштирок этадилар (Ярилин А.А., 2010).

СГС вирусининг заҳираланиши ва репликацияси моноцитларда, Т- ва В-лимфоцитларда содир бўлади, бу вируснинг гепатотроплигини исботлайди (Ивашкин В.Т. ва ҳаммуал., 2016; Garcovich S. et al., 2015). Вируснинг персистенцияси ва унинг иммун тизимининг хужайралари билан боғлиқлиги СГС нинг жигардан ташқари асоратларини ривожланишида рол ўйнаши аниқланган, бу эса турли хил бузилишларга олиб келади.

Шундай қилиб, патологиянинг ривожланишида иммун тизимининг роли, жигардан ташқари кўринишларнинг ривожланиши, шунингдек, криоглобулинемиянинг цитокин статусига таъсири ҳақидаги саволлар очиқ қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (05.2022 PhD 159) “COVID-19 дан кейинги даврда

Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик ҳолатларни эрта аниқлаш, ташҳислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш” (2022-2026 й.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Сурункали С гепатит билан касалланган жигардан ташқари белгилари бўлган беморларнинг иммунологик, гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларини криоглобулинемия мавжудлигига боғлиқ ҳолда аниқлаш ва баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари белгилари билан касалланган беморларда яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар даражасини аниқлаш;

криоглобулинемияга кўра сурункали С гепатит билан касалланган беморларнинг цитокин статусини аниқлаш;

сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари учраш частотасини ўрганиш ва баҳолаш ва унинг кечишининг клиник - лаборатор кўрсаткичларини баҳолаш;

сурункали С гепатит билан касалланган ва жигардан ташқари кўринишлари бўлган ва бўлмаган беморларда иммунологик кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш.

Тадқиқот объекти сифатида криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишлари бўлган 120 нафар бемор олинган.

Тадқиқот предмети сифатида веноз қон, иммунологик, гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлар учун олинган қон зардоби олинган.

Тадқиқот усуллари. Иммунологик, гематологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишлари билан оғриган беморларнинг қон зардобидида меъёрий қийматларга нисбатан IL-10 2,37 мартага камайган, IL-18 2,71 мартага ошган, криоглобулинемияли беморларда криоглобулинемияси бўлмаган беморларга нисбатан IL-10 1,50 мартага, IL-18 1,24 мартага ошган, бу далил ушбу патология билан касалланган беморларнинг иммун тизимидаги зўриқишни кўрсатган;

илк бор криоглобулинемиянинг ушбу тоифадаги беморларнинг қон зардобидидаги IL-10 ва IL-18 миқдорига таъсири исботланган ва шу билан криоглобулинемия жигардан ташқари намоён бўлган сурункали С гепатит билан касалланган беморларнинг организмида инфекцияга қарши ҳимоянинг пасайишига олиб келиши аниқланган;

криоглобулинемия клиник ва лаборатор кўрсаткичларига, жигарда фиброз ҳосил бўлиш жараёнига салбий таъсир кўрсатиши, криоглобулинемиянинг мавжудлиги жигар фиброзининг босқичларининг учрашини оширади ва беморларда эластографик кўрсаткичларга салбий таъсир қилиши исботланган;

сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишлари билан касалланган криоглобулинемияли беморларда, фиброз босқичининг

кучайиши билан IL-10 миқдори ишонарли даражада ошиш ва IL-18 миқдори ишонарли даражада камайиш тенденциясига эга бўлган, криоглобулинемиясиз беморларда эса ўрганилган цитокинлар фибрознинг босқичига кўра ишонарли даражада фарқ қилмаганлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

Сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишлари билан касалланган беморларда яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар IL-10 ва IL-18 миқдорининг кўпайиши далилини аниқлаш, ушбу беморларда иммун танқислиги даражасини ҳамда чуқурлигини аниқлаш ва даволаш тактикасини коррекциялаш учун цитокин ҳолатини аниқлаш заруратини кўрсатган;

сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўриниши билан касалланган беморларнинг қон зардобида цитокинлар миқдорининг ортиши билан криоглобулинемиянинг узвий, бевосита боғлиқлиги аниқланиши, бу патологиянинг ташҳисотида беморларда цитокин ҳолатини ва криоглобулинемияни аниқлаш кераклигини кўрсатган;

сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишлари билан оғриган беморларда криоглобулинемия ва эластографик кўрсаткичларни таққослаш жигар тўқимасини морфологик ўрганиш натижаларининг ташҳисот қиймати ва аниқлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий тадқиқотни бажаришда олинган натижаларнинг ишончлилиги тадқиқотларда замонавий бир-бирини тўлдирувчи иммунологик, биокимёвий, гематологик ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, етарли миқдордаги клиник материаллардан фойдаланилганлиги, олинган натижаларни назарий ва амалий тасдиқланиши, маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар маълумотлари билан таққослаганда уларнинг ишонарлилиги, олинган хулосаларнинг асосланганлиги, шунингдек ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланиши далили билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти жигардан ташқари белгилар билан намоён бўлган сурункали гепатит С билан касалланган беморларнинг қон зардобида IL-10 миқдори ишонарли камайганлиги, IL-18 миқдори меъёрга нисбатан ишонарли ошганлиги, криоглобулинемияли беморларда криоглобулинемиясиз беморларга нисбатан ушбу цитокинлар миқдорининг ошганлиги, ушбу тоифа беморларининг қон зардобида IL-10 ва IL-18 миқдорига криоглобулинемиянинг таъсири далилининг биринчи марта исботланганлиги, шу орқали беморлар организмнинг инфекцияга қарши ҳимоясининг сусайишининг аниқланганлиги, криоглобулинемия клиник-лаборатор кўрсаткичларга ва жигарда фиброз ҳосил бўлиш жараёнига, беморларнинг эластографик кўрсаткичларига салбий таъсир қилиши исботланганлиги, криоглобулинемияли беморларда фиброз босқичининг ошиши билан IL-10 миқдори ишонарли ошиш, IL-18 эса камайиш тенденциясига эга бўлганлиги, криоглобулинемиясиз беморларда ўрганилган цитокинлар фиброз босқичига боғлиқ ҳолда ишонарли фарқланмаганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жигардан ташқари кўринишлари бўлган сурункали С гепатит билан касалланган беморларда IL-10 ва IL-18 миқдорининг ошиши далилининг аниқланганлиги иммун етишмовчилигининг даражаси ва чуқурлигини аниқлаш ва даволаш тактикасини коррекциялаш учун цитокин статусини аниқлаш заруратини кўрсатилганлиги, криоглобулинемиянинг қон зардободаги цитокинлар миқдори билан тўғридан-тўғри узвий боғлиқлигининг аниқланганлиги беморларда цитокин статусини ва криоглобулинемиюни аниқлаш заруратини кўрсатганлиги, беморларда криоглобулинемия ва эластографик кўрсаткичларнинг солиштирилиши жигар тўқимасини морфологик текшириш натижаларининг ташҳисий аҳамияти ва аниқлигини оширишни таъминлашга имкон бериши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишларида иммун-биокимёвий кўрсаткичларнинг хусусиятлари бўйича илмий тадқиқотлар асосида:

сурункали вирусли гепатит С нинг жигардан ташқари кўринишлари билан касалланган беморларда жигар фиброзининг ифодаланганлигини баҳолашни яхшилаш имконини берган «Жигардан ташқари намоён бўлган сурункали вирусли С гепатит билан касалланган беморларда жигар фиброзининг ифодаланганлигини баҳолаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 майдаги № 8н-р/475-сон хулосаси). Ушбу услубий тавсиянома сурункали гепатит С билан оғриган беморларда клиник, лаборатор ва инструментал текширишга концептуал ёндашувни тақдим етди.

сурункали С гепатитнинг жигардан ташқари кўринишлари билан касалланган беморларнинг иммун-биокимёвий кўрсаткичлари бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижалари амалий соғлиқни сақлашга, хусусан, Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси ва РШТЁИМ Бухоро филиали, Жондор туман тиббиёт бирлашмаси амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 27 майдаги 8н-з/255-сон хулосаси). Олинган натижалар ўрганилган беморларда жигарнинг эластометрик кўрсаткичларини ва цитокин статусини аниқлашнинг ташҳисот қийматини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация материаллари бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 104 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги тавсифланган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг илмий ва амалий натижалари, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигардан ташқари кўринишли сурункали С гепатитнинг клиник ва иммунологик жиҳатларининг замонавий ҳолати: адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар томонидан чоп этилган илмий манбаларга асосланган бўлиб, унда жигардан ташқари намоён бўлган сурункали гепатит С нинг кечиш хусусиятлари, турли ёшдаги беморларда ушбу инфекциянинг ташҳисот мезонлари, ушбу касалликдаги иммунологик жиҳатлар ва цитокин генларининг полиморфизми батафсил келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигардан ташқари кўринишдаги сурункали С гепатит билан оғриган беморларнинг иммуно-биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш бўйича тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи боби клиник материалнинг ва тадқиқот усуллариининг тавсифига бағишланган.

Клиник кузатувлар, лаборатор ва инструментал текширишлар Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси негизида, иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва одам геномикаси институтида 2018-2021 йиллар давомида жигардан ташқари кўринишли сурункали гепатит С билан касалланган беморларда ўтказилган.

Тадқиқот гуруҳлари 120 беморни ўз ичига олган, улардан 23,3% эркаклардан (n=28), 76,66% аёллардан (n=92) иборат бўлган. Назорат гуруҳи 25 та соғлом одамдан иборат бўлиб, уларнинг 40% ни эркаклар (n=10), 60% ни аёллар (n=15) ташкил этган. Таққослаш гуруҳида жинслар бўйича тақсимланиш шуни кўрсатдики, 52 нафар бемордан иборат биринчи гуруҳда 37 (71,15%) нафари аёл ва 15 (28,84%) нафари эркак, иккинчи гуруҳда (таққослаш гуруҳи) 68 нафар беморнинг мос равишда 55 (80,88%) ва 13 (19,11%) нафар бўлган. Касалликнинг учраш частотасининг таҳлилида, беморларнинг ёш тақсимоти қуйидагича бўлган: 25 ёшгача - 6,66% (n=8), 26-50 ёш 21,66% (n=26), 51-70 ёш 71,66% (n=86).

Анамнестик маълумотларни ўрганишда иккала гуруҳдаги беморларда касалликнинг давомийлиги 6 ойдан бир неча йилгача бўлганлиги аниқланди, шундай қилиб 24,5% (n=29) да 2 йилдан ошмаган, 18,4% (n=22) да - 3-4 йил, 28,1% (n=34) да давомийлик - 5-6 йилни, 17,6% (n=21) да 7 йил ва ундан юқори муддатни ташкил этган. Беморларнинг 11,4% да (n=14) касалликнинг давомийлигини аниқлашнинг имкони бўлмаган, чунки беморлар соматик шифохоналарда текширув вақтида тасодифан аниқланган. СГС ли

текширилган беморларнинг аксарияти 74,16% (n=89) қишлоқ жойларда истиқомат қилган, шаҳарларда яшовчилар, 25,83% (n=31) ни ташкил қилган.

Гематологик кўрсаткичлар автоматик гематологик анализатор ВС-20С MINDRAY (Хитой) ёрдамида ўрганилган. Қон таҳлилининг биокимёвий кўрсаткичлари MINDRAY ВС-30 (Хитой) автоматик биокимёвий анализатори ёрдамида аниқланган. Гепатитнинг этиологик верификацияси MINDRAY 96 А (Хитой) аппарати ёрдамида ИФА серологик усул асосида амалга оширилган.

Криоглобулинлар ҳарорат 4°C гача пасайганда комплекслар (преципитатлар) ҳосил қилади ва кейин 37°C ҳароратда яна бўлинади. Қон намунаси эрталаб соат 8 дан 11 гача оч қоринга олинган. Қон намуналари камида 5 мл миқдорида олинган. Бу олинган намунанинг совишини олдини олиш учун керак бўлади. Бунинг учун қонли пробиркалар 1 соат давомида термостатда 37°C да инкубация қилинган. Инкубациядан сўнг, пробиркалар 1500 минг айланишда 3-5 дақиқа давомида центрифугаланган. Криоглобулинлар 37°C дан паст ҳароратда аномал эрувчанликка эга ва криопреципитатлар ҳосил қилиши мумкин.

СРО автоматик биокимёвий анализатор MINDRAY ВС-30 (Хитой) ёрдамида аниқланган.

Гепатит С вируси генотиби ПЗР ташҳисоти ёрдамида аниқланган - таҳлил вирусли гепатит С кечишини башоратлаш ва даволаш тактикаси танлаш учун катта аҳамиятга эга. Бугунги кунда гепатит С вирусининг 6 та генотиби ва 100 дан ортиқ кичик турлари аниқланган. Клиник амалиёт учун вирусли гепатит С нинг қуйидаги беш кичик тури муҳим аҳамиятга эга: 1а, 1б, 2а, 2б, 3а. Илмий иш учун DTlite 4 (РФ) ёрдамида гепатит С вируси (вирус РНК си) ва вирусни ПЗР ташҳисоти орқали генотиплаш учун сифатий, миқдорий таҳлил қилинган.

Қорин бўшлиғи аъзоларининг ўлчамларини, экзогенлигини баҳолаш, портал гипертензия синдроми мавжудлигини ёки йўқлигини аниқлаш, жигар веналарининг ҳолатини баҳолаш, бошқа аъзоларнинг қўшилиб келган касалликларини аниқлаш учун Siemens (Германия) компаниясининг Sonoline Siena доплерли флуориметрни ўз ичига олган ва реал вақтда 3,5 МГц ли конвексли узатгич билан ишлайдиган ультратовуш аппаратида текширилган.

Жигар эластографияси француз Fibroscan ECHOSENS 430 (Франция) аппарати ёрдамида амалга оширилган. Эластометрия – бу СГС да жигар фиброзини баҳолаш ва ташҳислашнинг замонавий усули ҳисобланади. Шунингдек, фибрознинг кечки босқичларидан (METAVIR учун F3, F4) фарқли ўлароқ, фибрознинг паст босқичларида (METAVIR учун F1, F2) усулнинг ташҳисот аҳамияти пасайиши аниқланган. Ўтувчи эластографиянинг натижалари килопаскалда (кПа) ифодаланади ва 2,5 дан 75 кПа гача бўлган ўртача ўнта ўлчовни ифодалайди. Меъёрий қийматлар 5,5 кПа дан юқори бўлмаган қийматлар ҳисобланади.

Қон зардобида яллиғланишни қўлловчи ІІ-18, яллиғланишга қарши ІІ-10 концентрацияси ишлаб чиқарувчининг тавсияларига мувофиқ, «Вектор-Бест» АЖ (Новосибирск, Россия) тест тизимларидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали ИФА усулида аниқланган.

Олинган натижалар Pentium-IV шахсий компютери ва Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида қайта ишланган. Ўртача арифметик кўрсаткич (M), стандарт оғиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий қийматлар (частота, %) ҳисоблашда вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилган. Ўртача кўрсаткичларни қийёсий таҳлил қилишда аҳамиятлиликнинг статистик қиймати Студент мезони (t) билан баҳоланган. Хатолик эҳтимоли (p) тақсимотнинг меъёрлилигини (эксцесс мезони) ва Фишер мезонига мувофиқ F умумий дисперсияларнинг тенглигини аниқланган.

Диссертациянинг «**Жигардан ташқари кўринишли сурункали С гепатит билан касалланган беморларда цитокин статуси ва гемато-биокимёвий кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик таҳлили**» деб номланган учинчи бобида цитокин ҳолати, қоннинг гематологик, биокимёвий кўрсаткичлари ва текширилаётган беморлардаги натижалар баён этилган.

Ўтказилган тадқиқотларда жигардан ташқари кўринишлар бўлган СГС билан касалланган 40 нафар бемор жалб қилинган бўлиб, улар гуруҳнинг ёш ва жинс таркибига кўра учта репрезентатив гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ - криоглобулинемиясиз СГС билан оғриган текширилган катта ёшли беморлар ($n=20$); 2-гуруҳ - криоглобулинемия билан экстрагепатик намоён бўлган СГС билан касалланган катта ёшли беморлар текширилган ($n=20$); назорат гуруҳи СГС ($n=25$) билан касалланмаган амалий жиҳатдан соғлом одамлардан иборат бўлган.

ІІ-10 нинг миқдорий таркибини аниқлаш бўйича олинган натижалар шуни кўрсатганки, ушбу цитокин соғлом одамларда меъёрда $18,61 \pm 1,02$ пг/мл ни ташкил қилган, бу беморларга нисбатан статистик жиҳатдан $2,37$ мартага кўпдир - $7,86 \pm 0,92$ пг/мл ($P < 0,001$).

Кейинчалик жигардан ташқари белгилар билан намоён бўлган СГС ли катта ёшли беморларда криоглобулинемиянинг қон зардобида ІІ-10 ни аниқланишига таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатганки, криоглобулинемияли ушбу беморлар тоифасида ІІ-10 нинг концентрацияси ($9,42 \pm 0,99$ пг/мл гача), криоглобулинемияси бўлмаган беморларга нисбатан $1,50$ мартага ошган ($6,29 \pm 0,84$ пг/мл, $P < 0,05$).

Олинган иккала кўрсаткич ҳам соғлом одамларнинг қон зардобидаги ушбу цитокин даражасидан ($18,61 \pm 1,02$ пг/мл) мос равишда $1,98$ ва $2,96$ мартага паст ($P < 0,001$) бўлган. Аниқланган далил шуни кўрсатганки, криоглобулинемия мавжудлиги текширилган беморларнинг қон зардобида ІІ-10 миқдорий таркибига маълум таъсир кўрсатади, бу ушбу цитокин миқдорининг пасайиши шаклида намоён бўлган. Криоглобулинемия ІІ-10 таркибига таъсир қилиши, уни миқдорий жиҳатдан кўпайтириши ва СГС

билан касалланган бемор организмнинг инфекцияга қарши химоясининг пасайишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида организмда криоглобулинемия мавжудлигига кўра, худди шу тоифадаги беморларда яллиғланишни қўлловчи цитокин IL-18 аниқланган. Тадқиқотлар шуни кўрсатганки, соғлом одамларда (назорат гуруҳи) IL-18 $68,02 \pm 2,30$ пг/мл ни ташкил этган ва жигардан ташқари белгилари бўлган СГС билан касалланган беморларда қон зардобидидаги ушбу цитокиннинг миқдори $184,57 \pm 14,42$ пг/мл ни ташкил этган, бу назорат қийматларига нисбатан 2,71 мартага кўпдир ($P < 0,001$). Кўриниб турибдики, жигардан ташқари белгилар билан намоён бўлган СГС ли беморларда назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан IL-10 нинг камайиши ва IL-18 нинг кўпайиши бир-бирига тескари пропорционалдир, бу уларнинг ўрганилаётган беморлар организмдаги бажарадиган функцияларини кўрсатади. Бундан ташқари, жигардан ташқари намоён бўлган СГС ли беморларнинг қон зардобидидаги IL-18 миқдори криоглобулинемия мавжудлигига кўра ўрганилган.

Аниқланишича, криоглобулинемиянинг мавжудлиги ушбу ҳолат кузатилмаган беморларнинг натижаларига нисбатан қаралганда ушбу цитокиннинг кўпайиши билан бирга келиши аниқланган. Бу криоглобулинемия жигардан ташқари намоён бўлган СГС ли беморларнинг танасида яллиғланиш жараёнини қўллаб-қувватлаши ҳақидаги далилни исботлаган. Илк марта ушбу феноменнинг шу тоифадаги беморларнинг қон зардобидидаги яллиғланишни қўлловчи цитокин IL-18 миқдори таъсири исботланган.

Криоглобулинемияли ва криоглобулинемиясиз жигардан ташқари кўринишлари бўлган СГС билан касалланган беморларнинг қон зардобидидаги цитокинлар миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

СГС нинг жигардан ташқари кўринишлари бўлган криоглобулинемияли ва криоглобулинемиясиз беморларда цитокин статусининг қиёсий кўрсаткичлари

Цитокинлар	Назорат гуруҳи	СГС жигардан ташқари кўринишлар билан	
		Криоглобулинемиясиз	Криоглобулинемияли
IL-10, пг/мл	$18,61 \pm 1,02$	$6,29 \pm 0,84^*$	$9,42 \pm 0,99^* \wedge \uparrow$
IL-18, пг/мл	$68,02 \pm 2,36$	$164,68 \pm 12,20^*$	$204,46 \pm 16,64^* \wedge \uparrow$

Изоҳ: * - назоратга нисбатан ишонарли; \wedge - криоглобулинемиясиз кўрсаткичларга нисбатан ишонарли; \uparrow - ўзгаришларнинг йўналиши

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, IL-18 назоратга нисбатан қон зардобидида ишонарли миқдорий ошиш тенденциясига эга бўлган ($P < 0,001$). Криоглобулинемиясиз беморларда IL-18 нинг миқдори $164,68 \pm 12,20$ пг/мл ни ташкил этган, бу назоратга қараганда 2,42 бараварга юқори ($P < 0,001$), криоглобулинемияли беморларда эса бу цитокиннинг миқдори $204,46 \pm 16,64$

пг/мл ни ташкил этган ҳолда янада ошган, бу меёрий қийматдан 3,01 бараварга юқори ($P < 0,001$). Шуниси қизикки, криоглобулинемияси бўлган жигардан ташқари намоён бўлган СГС ли беморларининг қон зардобидида ИЛ-18 миқдори криоглобулинемияси бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада 1,24 мартага ошган ($P < 0,05$).

Қиёсий таҳлил криоглобулинемиянинг қон зардобидидаги иккала ўрганилган цитокинларнинг миқдорига таъсирини ишончли тарзда исботлаган ва шу билан беморларнинг организмида яллиғланиш жараёнининг қўллаб-қувватланишини исботлаган. Ушбу исботланган далил криоглобулинемия жигардан ташқари кўринишлари бўлган СГС да ташҳисий аҳамиятига эга эканлигини кўрсатган.

СГС билан касалланган беморларда яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг миқдорини таҳлил қилиш, жигардан ташқари кўринишлари бўлган беморларда қуйидаги қонуниятларни аниқлаш имконини берган:

биринчидан, жигардан ташқари кўринишлари бўлган СГС билан касалланган беморларда, қон зардобидида ИЛ-10 2,37 мартага камайган, ИЛ-18 меёрий қийматларга нисбатан 2,71 мартага ошган ($P < 0,001$), бу ушбу патологияли беморларнинг иммун тизимида зўриқишдан далолат берган;

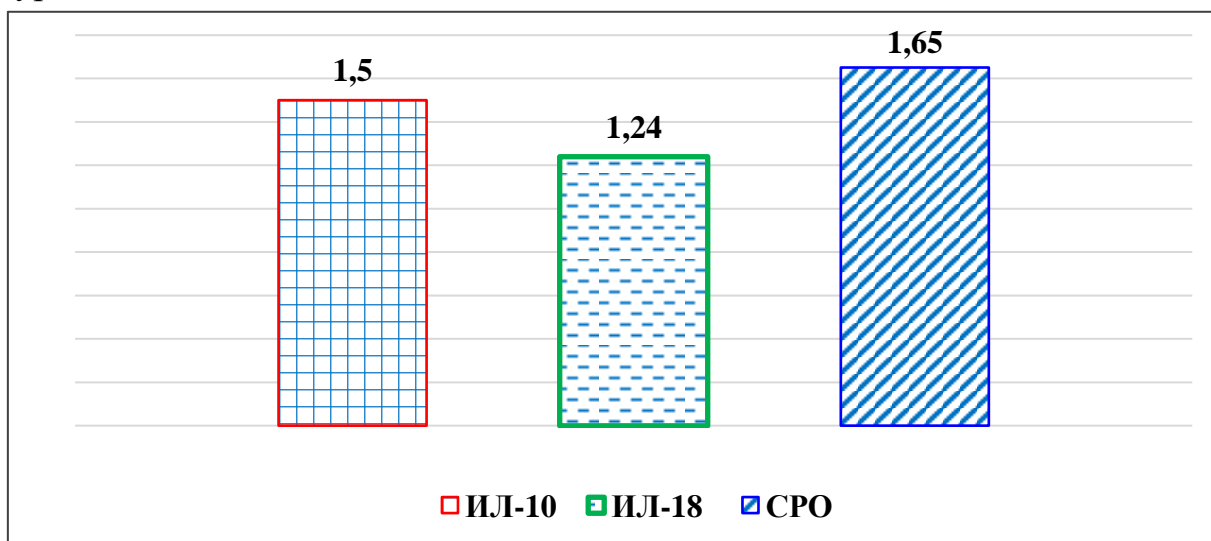
иккинчидан, криоглобулинемияли жигардан ташқари кўринишлар билан намоён бўлган СГС ли беморларда криоглобулинемиясиз беморларга нисбатан ИЛ-10 1,50 мартага, ИЛ-18 1,24 мартага ошган;

учинчидан, криоглобулинемиянинг беморларнинг қон зардобидидаги ИЛ-10 ва ИЛ-18 миқдорига таъсири ҳақидаги далил биринчи марта исботланган, бу билан эса криоглобулинемиянинг ушбу беморлар организмида инфекцияга қарши ҳимоянинг пасайишига олиб келиши аниқланган;

тўртинчидан, жигардан ташқари кўринишлари бўлган СГС да криоглобулинемиянинг ташҳисий аҳамияти исботланган, бу бизга ушбу патологиянинг патогенезига ва ушбу беморларни даволаш тактикасига янгича қараш имконини берган.

Жигардан ташқари кўринишлари бўлган СГС ли беморларнинг қон зардобидида СРО ни аниқлаш натижалари шуни кўрсатганки, беморларда унинг концентрацияси соғлом одамларнинг маълумотларига нисбатан 9,77 мартага ($P < 0,001$) ишонарли даражада ошган бўлган. Қон зардобидидаги СРО нинг миқдори ИЛ-18 миқдорига тўғридан-тўғри пропорционал ва ИЛ-10 концентрациясига тесқари пропорционал эканлиги исботланган, бу эса ушбу патологияда ушбу кўрсаткичнинг ташҳисот қийматини белгилаган. Криоглобулинемияли ва криоглобулинемиясиз беморларда СРО миқдори бир-биридан фарқ қилган – ҳар иккала кўрсаткич соғлом одамларнинг маълумотларига нисбатан ошган - криоглобулинемиясиз беморларда 7,36 мартага ва криоглобулинемиялиларда 12,18 мартага ($P < 0,001$) ошган. Бундан ташқари, криоглобулинемияли беморларда СРО кўрсаткичлари криоглобулинемия бўлмаган беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан 1,65 мартага ($P < 0,001$) ишонарли даражада юқори эканлиги аниқланган.

Кейинчалик, криоглобулинемия таъсирига кўра кўрсатилган кўрсаткичлар (IL-10, IL-18, CPO) ўртасидаги фарқларнинг неча мартага эканлигини қиёсий баҳолашни мақсадга мувофиқ деб топдик, бу 1-расмда кўрсатилган.



1-расм. Криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган жигардан ташқари намоён бўлган СГС ли беморларда ИЛ-10, ИЛ-18 ва СРО даги фарқларнинг неча мартага эканлиги

1-расмдан кўриниб турибдики, таққосланган гуруҳларнинг барча кўрсаткичларининг ўзгаришлари бир хил тенденция ва интенсивлигига эга бўлган, барча ҳолатларда (IL-10, IL-18, CPO) ишонарли фарқ криоглобулинемияли беморлар фойдасига бўлган, бу эса қон зардобида ўрганилган кўрсаткичларнинг миқдори бўйича ушбу феноменнинг таъсирини яна бир бор исботлаган.

Жигардан ташқари белгилар билан намоён бўлган СГС билан касалланган катта ёшдаги беморларнинг 10 та гематологик кўрсаткичларидан 6 таси назорат гуруҳига нисбатан ишонарли ўзгаришларга дуч келган. Криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган беморлар орасида фақат 3 та кўрсаткич статистик жиҳатдан аҳамиятли ўзгарганлиги, қондаги гемоглобин миқдори, лейкоцитлар сони ва ЭЧТ ўзгарганлиги аниқланган. Олинган натижалар организмда криоглобулинемия феномени мавжудлигидан қатъий назар, гематологик кўрсаткичлар ўзгармаганлигини кўрсатган.

Жигардан ташқари кўринишлар билан намоён бўлган СГС билан касалланган беморларда қоннинг биокимёвий кўрсаткичларини аниқлашда 10 та ўрганилган биокимёвий кўрсаткичлардан 9 таси назорат маълумотларига нисбатан ишонарли даражада ўзгарганлигини кўрсатган ($P < 0,05$ - $P < 0,001$). Шунингдек, 7 та кўрсаткич бўйича криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган беморлар ўртасида ишонарли фарқлар мавжуд бўлиб, энг муҳим фарқлар АЛТ ва АСТ ни қиёсий ўрганишда бўлиб, уларнинг кўрсаткичлари криоглобулинемияси бўлган беморларда криоглобулинемиясиз пациентларга нисбатан мос равишда 2,67 ва 2,42

баравар юқори бўлган ($P < 0,001$). Ушбу далил ушбу феноменнинг АЛТ ва АСТ миқдорида таъсирини кўрсатади. Умумий оқсил ва альбумин миқдорида ҳам сезиларли фарқлар кузатилган, бунда иккала кўрсаткич ҳам криоглобулинемия бўлмаган беморларнинг маълумотлари билан солиштирганда криоглобулинемияси бўлган беморларда ишонарли даражада камайган - мос равишда 1,09 ва 1,11 мартага ($P < 0,05$).

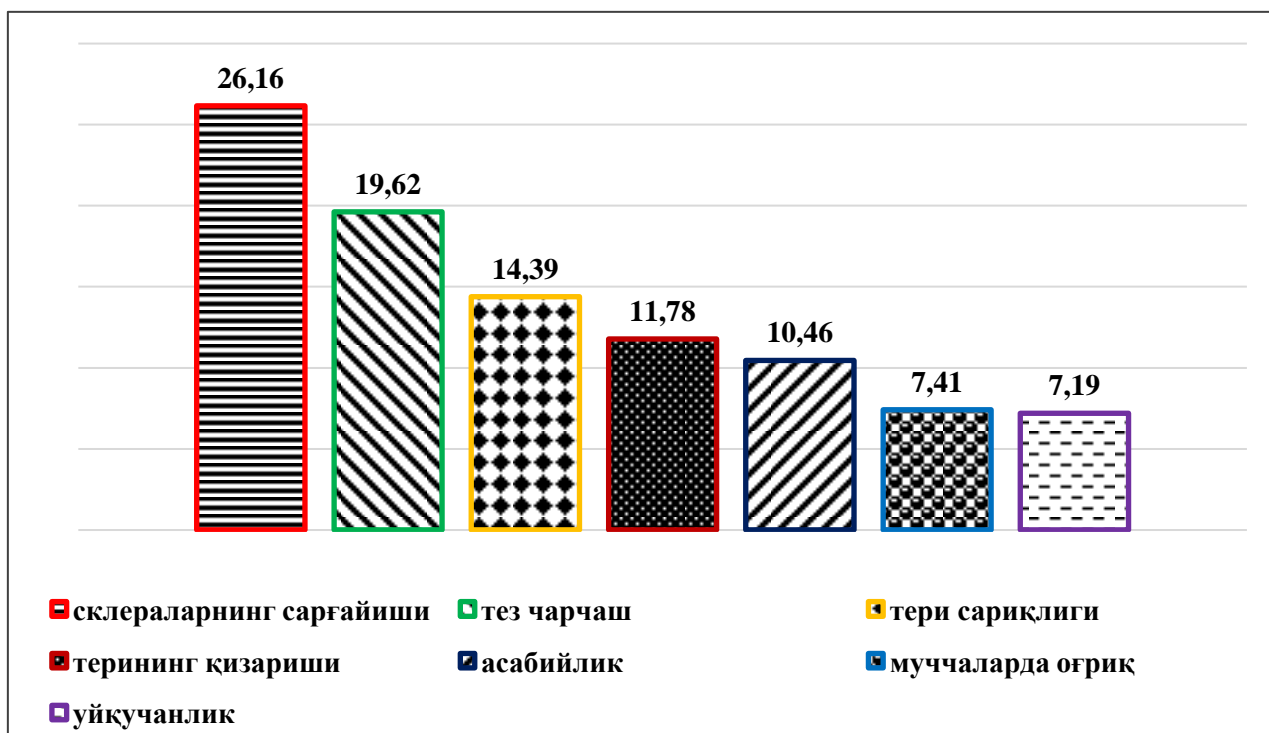
Диссертациянинг «**Жигардан ташқари кўринишдаги сурункали С гепатит билан касалланган беморларда жигар фиброзини клиник ва иммунологик баҳолаш**» деб номланган тўртинчи боби жигарда фиброз ҳосил бўлишини клиник ва иммунологик баҳолашга бағишланган.

Олинган натижалар шуни кўрсатганки, баъзи клиник белгиларга кўра, криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган беморлар гуруҳлари ўртасида ишонарли фарқлар ҳақиқатан ҳам кўринган. Умуман олганда, СГС касалланган беморларда 21 та клиник белгиларнинг аниқланиши натижалари таҳлил қилинган, улардан 13 таси ўзаро бир-биридан ишонарли даражада фарқ қилган ($P < 0,05$), 7 та кўрсаткичнинг рақамли маълумотлари ўзаро бир-бирига яқин бўлган, ишонарли фарқлар бўлмаган ($P > 0,05$).

Материални бирта белги асосида статистик қайта ишлашда (сийдикнинг тўқ рангга кириши) ишонарлиликни ҳисоблашнинг имкони бўлмаган, чунки таққосланган кўрсаткичлардан бири нолга тенг бўлган. Маълум бўлишича, 13 та статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада фарқ қиладиган кўрсаткичлардан 12 таси криоглобулинемияли беморларда ($P < 0,05$ - $P < 0,001$) ошган, фақат битта ҳолатда (ўнг қовурға ости соҳасида оғриқ) криоглобулинемия бўлмаган беморларда кўрсаткич ошган ($P < 0,001$).

Беморларда клиник белгилар бўйича таққосланган гуруҳлар орасида энг фарқли бўлган белгилар: криоглобулинемияси бўлган текширилган СГС ли беморларда бош оғриғи криоглобулинемияси бўлмаган беморлар гуруҳига нисбатан 7,85 мартага ишонарли даражада кўп бўлган ($P < 0,001$); бошқа ҳолатларда ўзгаришларнинг ошиши криоглобулинемияли СГС билан касалланган беморлар гуруҳи фойдасига бўлган: склеранинг сарғайиши 26,16 мартага, тез чарчаш 19,62 мартага, тери қопламларининг сарғайиши 14,39 мартага, тери қопламаларининг қизариши 11,78 мартага, асабийлашиш 10,46 мартага, муччаларда оғриқ 7,41 мартага, уйқучанлик 7,19 марта, қўзғалувчанлик 5,23 марта, тери қопламларининг тошмалари 4,58 марта, бўғимларда оғриқ 3,49 марта, оғизда аччиқ таъм 2,62 мартага бўлган ($P < 0,001$). Ушбу далил шуни кўрсатганки, криоглобулинемия жигардан ташқари белгилар билан намоён бўлган СГС ли беморларининг клиник кечишига салбий таъсир қилган.

Ушбу кўрсаткичлар 2-расмда аниқ кўринади, бу гуруҳлар ўртасида 7 мартадан кўпроқ фарқ қиладиган 7 та асосий клиник белгилар бўйича маълумотларни кўрсатади. Ушбу ҳолатда, клиник белгиларни аниқланишидаги фарқларнинг кўплиги криоглобулинемияси бўлмаган СГС ли беморларга нисбатан криоглобулинемияси бўлган СГС ли беморлар фойдасига бўлган ($P < 0,001$).



2-расм. Криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган СГС ли беморларда клиник белгиларнинг аниқланишидаги фарқларнинг кўплиги неча марта

Беморлар жигарининг эластографияси натижаларига кўра, СГС ли беморларда фиброзли жараёнларнинг тарқалиши шуни кўрсатадики, беморларнинг биринчи гуруҳида (асосий гуруҳ, n=52) фиброз жараёнлари: F0 - $9,62 \pm 4,09\%$ (n=5), F1 - $30,77 \pm 6,40\%$ (n=16), F2 - $32,69 \pm 6,50\%$ (n=17), F3 - $19,23 \pm 5,47\%$ (n=10), F4 - $7,69 \pm 3,69\%$ (n=4) ни ташкил этган (2-жадвал).

Иккинчи гуруҳ беморларида (таққослаш гуруҳи, n=68) фиброз жараёнлари: F0- $19,12 \pm 4,77\%$ (n=13), F1- $33,82 \pm 5,74\%$ (n=23), F2- $33,82 \pm 5,74\%$ (n=23), F3- $11,76 \pm 3,91\%$ (n=8), F4- $1,47 \pm 1,46\%$ (n=1) ҳолатларни ташкил этган.

2-жадвал

СГС ли беморларда фиброзли жараёнларнинг қиёсий жиҳатдан тақсимланиши

Фиброз босқичлари	КГ ли, n=52		КГ сиз, n=68	
	абс	%	абс	%
F0	5	$9,62 \pm 4,09$	13	$19,12 \pm 4,77^* \uparrow$
F1	16	$30,77 \pm 6,40$	23	$33,82 \pm 5,74 \leftrightarrow$
F2	17	$32,69 \pm 6,50$	23	$33,82 \pm 5,74 \leftrightarrow$
F3	10	$19,23 \pm 5,47$	8	$11,76 \pm 3,91 \leftrightarrow$
F4	4	$7,69 \pm 3,69$	1	$1,47 \pm 1,46^* \downarrow$

Изоҳ: * - криоглобулинемияли ва криоглобулинемиясиз кўрсаткичлар орасида ишончлилик белгиси; \uparrow , \downarrow - ўзгаришларнинг йўналиши; \leftrightarrow - ишонарлилик йўқ; КГ – криоглобулинемия.

Жадвалда келтирилган кўрсаткичларни таққослаш шуни кўрсатдики, F0 қийматлари криоглобулинемия бўлмаган СГС ли беморларда (таққослаш гуруҳи) - мос равишда $9,62 \pm 4,09\%$ га қарши $19,12 \pm 4,77\%$ ($P < 0,05$), бундан ташқари, F4 кўрсаткичлари таққослаш гуруҳида сезиларли даражада паст бўлиб, мос равишда $7,69 \pm 3,69\%$ га қарши $1,47 \pm 1,46\%$ ($P < 0,05$) тенг бўлади.

Агар биринчи ҳолатда F0-F1 босқичидаги фиброзли зарарланишларда таққосланган гуруҳлар ўртасидаги фарқ, таққослаш гуруҳи фойдасига 1,31 мартага тенг бўлган ($P < 0,05$) бўлса, иккинчи ҳолатда эса, F2-F3 босқичли фиброзли зарарланишларда, бу фарқ 1,13 мартага етиб, асосий гуруҳ фойдасига бўлган.

Бу далиллар шуни кўрсатадики, биринчи гуруҳдаги беморларда фиброскопик кўриниш иккинчи гуруҳдаги беморларга қараганда сезиларли даражада ёмонроқ бўлган. Агар таққосланган гуруҳлар ўртасида фақатгина битта аломат бор деб фараз қилсак (криоглобулинемиянинг мавжудлиги), унда СГС билан касалланган беморларнинг қонида криоглобулинларнинг мавжудлиги ушбу патологияни оғирлаштирувчи кечиши эканлиги аён бўлади, шунингдек, жигарда фиброз жараёни касалликнинг ривожланишини тезлаштиради.

Қонда криоглобулинларнинг мавжудлиги беморларда нафақат жигар фиброзининг босқичларининг учрашига ҳамда эластографик кўрсаткичларга ҳам салбий таъсир қилади. Шуни ҳисобга олиш керакки, криоглобулинемия ҳам клиник кечишнинг ўзига, ҳам жигарда фиброз ҳосил бўлиш жараёнига, шунингдек эластометрик кўрсаткичларга салбий таъсир кўрсатади. Шу муносабат билан СГС да криоглобулинемия таърифи касалликнинг оғирлиги учун қўшимча клиник-лаборатор ташҳисот ва башоратли мезон сифатида тавсия этилади.

Кейинги ўринда, жигардан ташқари белгилар билан намоён бўлган СГС ли беморларнинг зардобидаги цитокинлар даражаси билан фиброзли жараёнларни ва эластометрик кўрсаткичларни аниқлаш бўйича тадқиқот натижаларининг қиёсий кўрсаткичлари келтирилган. Бунинг учун фиброзли жараёнларни аниқлаш бўйича барча натижалар фиброз жараёнининг шаклланиш динамикасида қон зардобидаги цитокинлар кўрсаткичлари билан таққосланган. Олинган натижалар IL-10 ва IL-18 учун алоҳида берилган, чунки бу цитокинларнинг мақсади турлича бўлган. IL-10 нинг қиёсий кўрсаткичлари ва фиброз жараёнининг мавжудлиги беморларда қиёсий жиҳатдан 3-жадвалда келтирилган.

Криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган СГС билан оғриган беморларда фибрознинг босқичига кўра IL-10 миқдорини қиёсий ўрганиш шуни кўрсатганки, криоглобулинемияли ва криоглобулинемиясиз СГС билан касалланган беморларда фиброз босқичининг ортиши билан IL-10 миқдори аста-секин ўсиб боришга мойил бўлади, лекин F1 ва F2 да ушбу цитокиннинг миқдори F0 фиброз босқичи бўлган шахслардан фарқ қилмаган ($P > 0,05$). Кейинчалик, фиброз босқичининг ошиши билан IL-10 нинг ошиши

тенденцияси сақланиб қолган, F3 ва F4 фиброз босқичида ушбу цитокиннинг миқдори фиброз F0 босқичида олинган рақамлардан 1,29 ва 1,62 бараварга юқори бўлиб бўлган. Бу далил қон зардобидаги IL-10 миқдори ва беморларда фиброз босқичи ўртасидаги муносабатни кўрсатган. Крiogлобулинемиясиз СГС билан касалланган беморларда таққосланган кўрсаткичлар ўртасида бундай аниқ боғлиқлик топилмаган. Крiogлобулинемия қон зардобида IL-10 миқдорини фибрознинг босқичига кўра кўпайишига олиб келиши исботланган ва крiogлобулинемия бўлмаганда бундай аниқ боғлиқлик кузатилмаган. Бу шуни англатадики, крiogлобулинемия фибрознинг бир босқичдан иккинчисига ўтиш даврини қисқартиради.

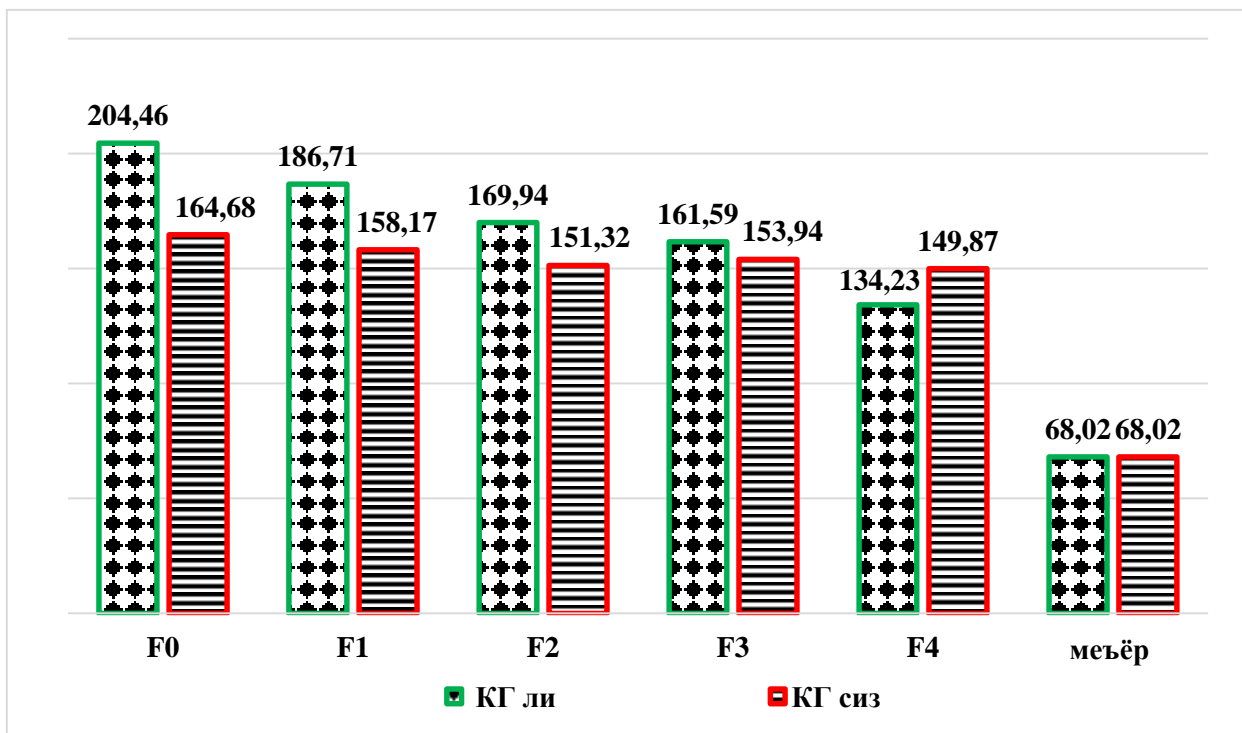
3-жадвал

Жигардан ташқари кўринишлари бўлган СГС билан касалланган беморларда цитокинларни ўз ичига олган фиброз жараёнларининг тақсимланиши

Фиброз босқичлари	КГ ли, n=52		КГ сиз, n=68	
	Фиброз жараёни абс / %	IL-10 (меъёр 18,61±1,02 пг/мл)	Фиброз жараёни абс / %	IL-10 (меъёр18,61±1,02 пг/мл)
F0	5/9,62	9,42±0,99	13/19,12	6,29±0,84 ↔
F1	16/30,77	10,04±0,83 ↔	23/33,82	6,19±0,96 ↔
F2	17/32,69	10,76±0,91 ↔	23/33,82	6,85±0,73 ↔
F3	10/19,23	12,11±0,78* ↑	8/11,76	7,32±0,91 ↔
F4	4/7,69	15,24±0,87* ↑	1/1,47	7,53±0,90 ↔

Изоҳ: * - крiogлобулинемияли ва крiogлобулинемиясиз кўрсаткичлар орасида ишончлилик белгиси; ↑, ↓ - ўзгаришларнинг йўналиши; ↔ - ишонарлилик йўқ; КГ – крiogлобулинемия.

IL-18 бўйича ҳам шунга ўхшаш тадқиқотлар ўтказилган, унда крiogлобулинемияси бўлган ва бўлмаган СГС билан касалланган беморларнинг фиброз босқичининг ошиши ва қон зардобидаги IL-18 миқдори ўртасидаги боғлиқлик ҳам қиёсий ўрганилган. Аниқланишича, IL-18 нинг дастлабки миқдори ҳар иккала солиштирилган гуруҳда меъерий қийматлардан (68,02±2,36 пг/мл) юқори бўлган - мос равишда крiogлобулинемияли беморларда 204,46±16,64 пг/мл ва 164,68±12,20 пг/мл. Крiogлобулинемиясиз беморларда бўлган (P<0,001). Аммо крiogлобулинемияли беморларда фиброз босқичининг ошиши билан IL-18 нинг миқдори аста-секин камайишни бошлаган - фиброз F0 босқичида 204,46±16,64 пг/мл дан F4 фиброз босқичида 134,23±14,76 пг/мл гача. (P<0,001). Крiogлобулинемиясиз СГС ли беморларида бошқача натижалар олинган, бунда IL-18 миқдори бироз камайган ва фибрознинг босқичига кўра ишонарли даражада бўлмаган (3-расм).



3-расм. Жигар тўқималарининг фибрози босқичига кўра, криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган СГС ли беморларнинг қон зардобадаги ИЛ-18 миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари, пг/мл.

Шундай қилиб, криоглобулинемияси бўлган ва бўлмаган СГС билан касалланган беморларда фибрознинг босқичига кўра ИЛ-18 миқдори қиёсий ўрганиш шуни кўрсатганки, криоглобулинемияли беморларда фиброз босқичининг ошиши билан ИЛ-18 миқдори аста-секин ишонарли даражада камайиб борган ($P < 0,001$). Криоглобулинемиясиз СГС ли беморларда бошқача натижалар олинган, бунда ИЛ-18 цитокинининг миқдори фибрознинг босқичига кўра сезиларсиз ва ишонарли бўлмаган даражада камайган ($P > 0,05$).

ХУЛОСА

1. Жигардан ташқари намоён бўлган СГС ли беморларнинг қон зардобада яллиғланишга қарши ИЛ-10 цитокини 2,37 баравар ишонарли камайган ва яллиғланишни қўлловчи ИЛ-18 цитокини соғлом одамларнинг маълумотларига нисбатан 2,71 марта статистик жиҳатдан аҳамиятли ошган ($P < 0,001$), бу текширилган беморларнинг иммун тизимидаги зўриқишни кўрсатади.

2. Жигардан ташқари кўринишлар билан намоён бўлган СГС билан касалланган криоглобулинемияли беморларда ИЛ-10 концентрацияси 1,50 баравар, ИЛ-18 миқдори эса криоглобулинемиясиз беморларга нисбатан 1,24 бараварга кўпайди, биринчи марта қон зардобадаги ИЛ-10 ва ИЛ-18 миқдори криоглобулинемиянинг таъсир қилиш далили исботланди, бу беморларнинг ушбу тоифасида организмнинг инфекцияга қарши ҳимоясининг пасайишига

олиб келади. Бундан ташқари, жигардан ташқари намоён бўлган СГС да криоглобулинемиянинг ташҳисот аҳамияти исботланган.

3. Аниқланган 21 та клиник белгиларнинг 13 таси бир-биридан ишонарли фарқ қилган, улардан 12 таси криоглобулинемияли шахсларда кўтарилган бўлган. Ушбу феномен гематологик - биокимёвий кўрсаткичларга ва симптомларнинг аниқланишига салбий таъсир қилади, бу эса криоглобулинемия жигардан ташқари кўринишли СГС билан касалланган беморларнинг клиник кечишига салбий таъсир кўрсатишини кўрсатади. Криоглобулинемияли беморларнинг қон зардобадаги СРО миқдори криоглобулинемиясиз беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан 1,65 бараварга юқори эди. СРО IL-18 миқдorigа тўғридан-тўғри пропорционал ва IL-10 концентрациясига тесқари пропорционалдир, бу эса ушбу патологияда кўрсаткичнинг ташҳисот қийматини белгилайди.

4. Криоглобулинемияли беморларда жигарнинг фиброскопик кўриниши криоглобулинемияси бўлмаган беморларга қараганда ишонарли ёмонроқ, СГС билан касалланган беморларнинг қонида криоглобулинемиянинг мавжудлиги фиброз шаклланиши жараёнини тезлаштириши ва жигарнинг эластографик кўрсаткичларга салбий таъсир кўрсатиши исботланган. Шунингдек қон зардобадаги IL-10 ва IL-18 миқдори ва фиброз босқичи орасида боғлиқлик ҳам исботланган, криоглобулинемия жигар фиброзининг бир босқичдан иккинчисига ўтиш вақтини қисқартириши аниқланган. Жигардан ташқари намоён бўлган СГС да криоглобулинемиянинг аниқланиши касалликнинг оғирлигининг қўшимча клиник-лаборатор ташҳисот ва башоратли мезони сифатида тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ОБЛОКУЛОВА ЗАРНИГОР ИЛХОМОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ИММУНО – БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

Бухара – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2021.1.PhD/Tib1789.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель	Нуралиев Неккадам Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты	Хамдамов Бахтиёр Зарифович доктор медицинских наук Рузбакиева Малика Руслановна доктор медицинских наук
Ведущая организация	Кубанский государственный медицинский университет (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Навои, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована № ____). Адрес: 200118, г. Бухара, проспект А.Навои, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2023 года).

А.Ш. Иноятов

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

Н.Н. Казакова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам, доцент

Б.З. Хамдамов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Среди хронических заболеваний печени вирусный гепатит стоит на первом месте, составляя 40-60% от общего числа больных хроническим гепатитом. В настоящее время в мире насчитывается более 175 млн. человек инфицированных вирусом гепатита С. Значимость данной патологии обусловлена высоким уровнем заболеваемости, ростом числа вирусоносителей, изменением возрастной структуры инфицированных с преобладанием лиц молодого возраста и увеличением процента внепеченочных проявлений. Установлено, что «...у 5-10% больных хроническим гепатитом С в течение 10 лет с момента заражения, развивается осложнение гепатита цирроз печени, а через 20-30 лет это осложнение наблюдается у 20- 25%...»¹. В связи с этим изучение хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями во взаимосвязи с иммунным статусом больных и состоянием иммунитета позволяет снизить осложнения возникающие при данной патологии и улучшает качество жизни больного.

В мире проводятся исследования, в которых выявлено, что вирусный гепатит С манифестируя на стадии хронического гепатита и цирроза печени, с возможными внепеченочными проявлениями ограничивает терапевтические возможности клинициста. Доказана связь хронического вирусного гепатита С с такими внепеченочными проявлениями, как криоглобулинемия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, и поздняя кожная порфирия. Установлено, что лимфотропность данной патологии обуславливает хроническую стимуляцию В-лимфоцитов и их активацию, повышенную продукцию иммуноглобулинов с образованием иммунных комплексов. Несмотря на большие достижения и успехи в изучении хронического гепатита С, многие вопросы остаются открытыми в области диагностики и лечения, а также иммунологических аспектов данной патологии. Имеются много нерешенных вопросов, связанных с механизмами поражения печени, действием гепатотропных вирусов, ролью иммунной системы в развитии заболевания.

В нашей стране предпринимаются большие усилия для оказания качественной и современной медицинской помощи населению, определения патогенетического действия хронического гепатита С, их внепеченочной клинической симптоматики, обеспечения клиничко-лабораторной диагностики и лечения с целью профилактики осложнений этого заболевания. В связи с этим, на 4 части из 7 приоритетов 56 цели, указанных в Новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы, «...комплексное мероприятие, направленное на реализацию программы охраны здоровья населения на 2022-2023 годы, повышение потенциала медицинских

¹ Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Ярмухамедова Н.А. Суставной синдром как внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2020. - Том. 118, №2. - С.99-101.

работников и развитие системы здравоохранения - реализация мероприятий...»². Исходя из этого, важна разработка новых подходов к комплексной ранней диагностике и лечению, основанных на изучении взаимосвязи хронического гепатита С с их внепеченочной клинической симптоматикой и активностью иммунной системы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Указом Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», в постановлениях ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», и ПП-243 от 16 мая 2022 года «О совершенствовании мер противодействия распространению некоторых актуальных вирусных инфекций» и а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационная работа выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистана VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Установлено, что в патогенезе развития внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С (ХГС) лежат различные механизмы: возможность репликации вируса гепатита С во внепеченочной области, проявление иммунокомпетентных клеток - связь HCV инфекции с В-лимфоцитом происходит с помощью CD81; гетерогенность генотипов а так же частые мутации генома вируса вследствие длительного нахождения вируса в организме; индукция каскада иммунопатологических реакций, которые приведут к индуцированию процессов перекисного окисления липидов в печеночной паренхиме (Ахмедова М.Д. и соавт., 2017; Ярмухамедова М.К. и соавт., 2020; Domont F., Casoub P., 2016). Хорошо известно, что заболевания печени на терминальной стадии ХГС приводит к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме (Туйчиев Л.Н. и соавт., 2018; Midia M. et al., 2019).

Однако известно, что хроническая инфекция ХГС вызывает ряд системных нарушений, и эти нарушения называются внепеченочными проявлениями ХГС и охватывают широкий спектр состояний, от клинически незначимого присутствия различных аутоантител до васкулита, кожных заболеваний, повреждения почек, лимфопролиферативных расстройств, диабета, неврологических и психоневрологических изменений, и других заболеваний. У 74% пациентов с инфекцией ХГС могут появиться

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

внепеченочные проявления, которые могут появиться задолго до манифестирования заболевания печени (Мусабаев Э.И. и соавт., 2019; Casoub P. et al., 2016; Martinello M. et al., 2018).

Длительная стимуляция В-лимфоцитов антигенами вируса является причиной возникновения смешанной криоглобулинемии (Мальков П.Г. и соавт. 2008). По данным выявляемости, криоглобулинемия наблюдается у 42-96% пациентов. (Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В., 2011; Carrat F. 2019). У данных больных РНК вируса гепатита С выявляется 70-86% в сыворотке крови, в криопреципитатах наблюдается 93-99% и концентрация РНК гепатита С в десятки тысяч раз превосходят в криопреципитатах, чем в сыворотке крови. (Евплова И.А., 2012; Милованова С.Ю. и соавт., 2014; Gragnani L. et al., 2016).

Основными медиаторами воспалительного процесса являются - цитокины, которые являются ответственными за формирование специфического иммунитета и дают информацию о естественной элиминации вируса гепатита С (Булатова И.А. и соавт., 2015; Балашова А.А. и соавт., 2017). Проявления полиморфных генов цитокинов, а также их промоторов могут приводить к изменению уровня экспрессии самих генов медиаторов воспаления, к модификации конечного продукта и тем самым оказывают влияние на иммунный ответ (Рузибакиева М.Р., 2019). Хронический процесс инфекционного генеза развивается при продукции полиморфных генов цитокинов, длительной персистенции вируса и резистентности к противовирусной терапии, наблюдаемой при хроническом гепатите С (Гончарова И.А. и соавт., 2019; Thio C.L., 2008; Sghaier I. et al., 2017).

В начальных стадиях развития ВГС - инфекции первичное значение имеют провоспалительные цитокины, которые участвуют в запуске специфической иммунной реакции и эффекторной стадии иммунитета (Ярилин А.А., 2010).

Депонирование и репликация вируса ХГС происходит в моноцитах, Т- и В-лимфоцитах, что доказывает гепатотропность вируса. (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016; Garcovich S. et al., 2015). Установлено, что в развитии внепеченочных осложнений ХГС играет роль персистенция вируса и его связь с клетками иммунной системы, которые приводят к различным нарушениям.

Таким образом, вопросы, касающиеся роли иммунной системы в прогрессировании патологии, развития внепеченочных проявлений, а также вопросы касательно влияния криоглобулинемии на цитокиновый статус остаются открытыми.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2022 PhD 159) «Раннее выявление, диагностика,

разработка новых методов лечения и профилактики патологических состояний, влияющих на здоровье населения Бухарского региона в пост-COVID-19 периоде» (2022-2026 гг.).

Цель исследования. Состоит из определения и оценки иммунологических, гематологических и биохимических показателей больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями в зависимости от наличия криоглобулинемии.

Задачи исследования заключается в следующем:

определить уровень про- и противовоспалительных цитокинов у больных с хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями;

определить цитокиновый статус больных с хроническим гепатитом С в зависимости от криоглобулинемии;

изучить и оценить частоту встречаемости хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями и оценить клинико-лабораторные показатели его течения;

выявить взаимосвязь иммунологических показателей у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями и без них.

Объектом исследования явились 120 пациентов с хроническими гепатитами С с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией.

Предметом исследования явились венозная кровь, сыворотка крови для иммунологических, гематологических и биохимических показателей.

Методы исследования. Использовались иммунологические, гематологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

в сыворотке крови больных с хроническими вирусными гепатитами С с внепеченочными проявлениями ИЛ-10 был снижен в 2,37 раза, ИЛ-18 повышен в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям, у этих больных с криоглобулинемией ИЛ-10 в 1,50 раза, ИЛ-18 в 1,24 раза было повышенным по отношению к пациентам без криоглобулинемии, данный факт указывает на напряженность в иммунной системе больных с данной патологией;

впервые доказан факт влияния криоглобулинемии на содержание ИЛ-10 и ИЛ-18 в сыворотке крови данной категории больных, тем самым выявлено, что криоглобулинемия приводит к снижению противоинфекционной защиты организма больных с хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями;

доказано, что криоглобулинемия отрицательно влияет на клинические и лабораторные показатели и на процесс фиброобразования в печени, наличие криоглобулинемии увеличивает встречаемость стадий фиброза печени и отрицательно влияет на эластографические показатели у больных;

у больных с хроническим вирусным гепатитом С с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией с увеличением стадии фиброза содержание ИЛ-10 имел тенденцию достоверного увеличения, и содержание ИЛ-18 имел тенденцию достоверного снижения, у больных без

криоглобулинемии изученные цитокины достоверно не отличались в зависимости от стадии фиброза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установление факта увеличения содержания про- и противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-18 у больных с хроническими гепатитами С с внепеченочными проявлениями указывает на необходимость определения цитокинового статуса у данных больных для установления степени и глубины иммунодефицита и коррекции тактики лечения;

определение тесной, прямой взаимосвязи криоглобулинемии с повышением содержания цитокинов в сыворотке крови больных хроническими гепатитами С с внепеченочными проявлениями указывает на то, что при диагностике данной патологии следует определить цитокиновый статус и криоглобулинемию у больных;

сопоставление параметров криоглобулинемии и эластографических показателей у больных с хроническими гепатитами С с внепеченочными проявлениями позволяет увеличить диагностическую ценность и точность результатов морфологического исследования ткани печени.

Достоверность результатов исследования основана на применении современных, дополняющих друг друга иммунологических, биохимических, гематологических и статистических методов, применяемых в исследовании, использовании достаточного количества клинического материала, теоретическом и практическом подтверждении результатов, их достоверности по сравнению с данными отечественных и зарубежных исследователей, обоснованности выводов, факта их одобрения компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в сыворотке крови больных с хроническими вирусными гепатитами С с внепеченочными проявлениями IL-10 был достоверно снижен, IL-18 достоверно повышен по отношению к норме, у больных с криоглобулинемией эти цитокины были повышенными по сравнению с пациентами без криоглобулинемии, впервые доказан факт влияния криоглобулинемии на содержание IL-10 и IL-18 в сыворотке крови данной категории больных, тем самым выявлено, что криоглобулинемия приводит к снижению противоинфекционной защиты организма больных, доказано, что криоглобулинемия отрицательно влияет на клинико-лабораторные показатели и на процесс фиброзообразования в печени, на эластографические показатели больных, у больных с криоглобулинемией с увеличением стадии фиброза содержание IL-10 имел тенденцию достоверного увеличения, а IL-18 имел тенденцию достоверного снижения, у больных без криоглобулинемии изученные цитокины достоверно не отличались в зависимости от стадии фиброза.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что установление факта увеличения содержания IL-10 и IL-18 у больных с хроническими гепатитами С внепеченочными проявлениями указывает на необходимость определения цитокинового статуса для установления степени и глубины иммунодефицита и коррекции тактики лечения, определение тесной, прямой взаимосвязи криоглобулинемии с повышенным содержанием цитокинов в сыворотке крови больных указывает на необходимость определения цитокинового статуса и криоглобулинемию у больных, сопоставление параметров криоглобулинемии и эластографических показателей у больных позволяет обеспечить увеличение диагностической ценности и точности результатов морфологического исследования ткани печени.

Внедрение результатов исследования. На основании научных исследований по особенностям иммуно-биохимических показателей при внепеченочных проявлениях хронического гепатита С:

утверждены методические рекомендации «Оценка выраженности фиброза печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С с внепеченочными проявлениями», позволившие улучшить оценку выраженности фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с внепеченочными проявлениями (заключение Минстерства Здравоохранения №8н-р/475 от 16 мая 2022 года). Данная методическая рекомендация обеспечила концептуальный подход к клиническим, лабораторных и инструментальных исследований у больных с хроническими гепатитами С с внепеченочными проявлениями;

результаты исследований по иммуно-биохимическим показателям у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практическую деятельность Бухарской областной инфекционной больницы и Бухарского филиала РНЦЭМП, Жондорского районного медицинского объединения (Заключение Министерства здравоохранения от 27 мая 2022 г. №8н-з/255). Полученные результаты позволили улучшить диагностическую ценность эластометрических показателей печени и определения цитокинового статуса у изученных больных.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы представлены и доложены на 6 научно-практических конференциях, в том числе в 4 республиканских и 2 международных конференциях.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликованы 17 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 3 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем составляет 104 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении описываются актуальность и востребованность исследования, цель, задачи, объект и предмет исследования, его соответствие приоритетам науки и техники республики, научная новизна исследования и его практические результаты, научная и практическая значимость результатов, сведения о применении результатов исследований в практической медицинской практике, опубликованные научные работы и структура диссертации.

Первая глава диссертации **«Современное состояние клинических и иммунологических аспектов хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями: обзор литературы»** основана на научных источниках, опубликованных отечественными и зарубежными исследователями, где подробно приведены особенности течения хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями, диагностические критерии данной инфекции у больных разных возрастов, иммунологические аспекты и полиморфизм генов цитокинов при данном заболевании.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы исследования по изучению иммуно-биохимических показателей больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями»** посвящена описанию клинического материала и методов исследования.

Клинические наблюдения, лабораторные и инструментальные обследования больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями выполнялось в течение 2018-2021 гг. на базе Бухарской инфекционной больницы, иммунологические исследования выполнены в Институте иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан.

В группы исследования вошли 120 больных, из них мужчин 23,3% (n=28), женщин 76,66% (n=92). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, из них мужчин 40% (n=10), женщин 60% (n=15). Распределение по полу в группах сравнения показал, что в первой группе из 52 исследуемых, 37 (71,15%) были женского пола и 15 (28,84%) мужского, а во второй группе (группа сравнения) из 68 больных 55 (80,88%) и 13 (19,11%) соответственно. Анализ частоты встречаемости возрастного распределения больных было следующим: в возрасте до - 25 лет 6,66% (n=8), 26 - 50 лет 21,66% (n=26), 51 - 70 лет 71,66% (n=86).

При изучении анамнестических данных установлено, что длительность заболевания пациентов обеих групп колебалась от 6 месяцев до нескольких лет, так у 24,5% (n=29) она не превышала 2 года, у 18,4% (n=22) - 3-4 года, у 28,1% (n=34) длительность составила - 5-6 лет, 7 лет и выше отмечено у

17,6% (n=21). У 11,4% (n=14) больных не удалось определить длительность заболевания, так как больные выявлены случайно при обследовании в соматических стационарах. Большая часть обследованных больных хроническим гепатитом С 74,16% (n=89) проживает в сельской местности, проживающие в городской местности составляют 25,83% (n=31).

Гематологические параметры изучали с помощью автоматического гематологического анализатора BC-20S MINDRAY (Китай). Биохимические параметры анализа крови определяли с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC-30 (Китай). Этиологическую верификацию гепатита проводили серологическими методами ИФА с помощью аппарата MINDRAY 96 A (Китай).

Криоглобулины образуют комплексы (преципитаты) при понижении температуры до 4°C, а затем снова расщепляются при температуре 37°C. Забор крови проводился утром с 8 до 11 часов дня натощак. Забор крови был в количестве не менее 5 мл. Это было необходимо для предотвращения охлаждения взятого образца. Для этого пробирки с кровью инкубировали при 37°C в термостате в течение 1 часа. После инкубации пробирки центрифугировали в течение 3-5 минут при 1500 тысячах оборотах. Криоглобулины обладают аномальной растворимостью при температуре ниже 37°C и могут образовывать криопреципитаты.

СРБ определялся с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC – 30 (Китай).

Генотип вируса гепатита С определяли с помощью ПЦР-диагностики - анализ имеет большое значение для прогнозирования течения вирусного гепатита С и выбора лечебной тактики. На сегодняшний день выявлено 6 генотипов и более 100 субтипов вируса гепатита С. Для клинической практики имеет значение пять субтипов вирусного гепатита С: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. Для научной работы качественный, количественный анализ на вирус гепатита С (РНК вируса) и генотипирование вируса методом ПЦР диагностики определено спомощью DTlite 4 (РФ).

Для оценки размеров, экзогенности органов брюшной полости, выявления наличия или отсутствия синдрома портальной гипертензии, оценки состояния печеночных вен, выявление сопутствующих заболеваний других органов использован ультразвуковой аппарат Sonoline Siena фирмы Siemens (Германия), включающий в себя доплеровский флуориметр и работающий в режиме реального времени с конвексным датчиком 3,5 МГц.

Эластографию печени проводили с помощью французского устройства Fibroscan ECHOSENS 430 (Франция). Эластометрия - это современный метод оценки и диагностики фиброза печени при ХГС. Также установлено, что, в отличие от более поздних стадий фиброза (F-3, F-4 для METAVIR), диагностическая значимость метода снижается на низких стадиях фиброза (F-1, F-2 для METAVIR). Результаты переходной эластографии выражаются

в килопаскалях (кПа) и представляют собой в среднем десять измерений в диапазоне от 2,5 до 75 кПа. Нормальные значения не более 5,5 кПа.

Концентрацию провоспалительного IL-18, противовоспалительного IL-10 в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Полученные результаты обрабатывались с помощью персонального компьютера Pentium-IV и пакета программного обеспечения Microsoft Office Excel-2012. Применяли приемы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом среднего арифметического параметра (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую величину значимости при сравнительном анализе средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (t). Определяли вероятность ошибки (p) при проверке нормальности распределения (критерий эксцесса) и равенство генеральных дисперсий F по критерию Фишера.

В третьей главе диссертации **«Анализ взаимосвязи цитокинового статуса и гемато-биохимических показателей у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями»** описаны результаты цитокинового статуса, гематологических, биохимических параметров крови у обследованных больных.

В проведенные исследования были привлечены 40 больных с хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями, которые были разделены на три репрезентативные по половозрастному составу группы: 1-группа - обследованные взрослые больные ХГС с внепеченочными проявлениями без криоглобулинемии (n=20); 2-группа - обследованные взрослые больные хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией (n=20); контрольная группа - практически здоровые лица, в анамнезе которых не верифицирован ХГС (n=25).

Полученные результаты по определению количественного содержания IL-10 показали, что данный цитокин в норме у здоровых лиц составил $18,61 \pm 1,02$ пг/мл, что на 2,37 раза статистически значимо больше, чем у больных - $7,86 \pm 0,92$ пг/мл ($P < 0,001$).

Далее были проведены исследования по влиянию криоглобулинемии на выявляемость IL-10 в сыворотке крови у взрослых больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями. Результаты исследований показывают, что у данной категории больных с криоглобулинемией концентрация IL-10 увеличивается (до $9,42 \pm 0,99$ пг/мл), по сравнению с больными без криоглобулинемии, в 1,50 раза ($6,29 \pm 0,84$ пг/мл, $P < 0,05$).

Оба полученных значения были в 1,98 и 2,96 раза ниже ($R < 0,001$) уровня этого цитокина в сыворотке крови здоровых лиц ($18,61 \pm 1,02$ пг/мл) соответственно. Установленные данные показали, что наличие

криоглобулинемии оказывает определенное влияние на количественное содержание ИЛ-10 в сыворотке крови обследованных больных, что проявлялось в виде снижения количества этого цитокина. Доказано, что криоглобулинемия влияет на состав ИЛ-10, увеличивает его количественно и приводит к снижению защиты организма от инфекции у больных хроническим гепатитом С.

На следующем этапе исследований было проведено определение провоспалительного цитокина ИЛ-18 у той же категории больных в зависимости от наличия в организме криоглобулинемии. Исследованиями установлено, что у здоровых лиц (контрольная группа) ИЛ-18 составил $68,02 \pm 2,30$ пг/мл, а у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями количественное содержание данного цитокина в сыворотке крови составило $184,57 \pm 14,42$ пг/мл, что на 2,71 раза больше по отношению к значениям контроля ($P < 0,001$). Как видно, снижение ИЛ-10 и повышение ИЛ-18 по отношению к данным контрольной группы у больных с ХГС с внепеченочными проявлениями обратно пропорционально между собой, что указывает на выполняемые функции в организме изучаемых больных. Кроме того, было изучено содержание ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХГС с внепеченочными проявлениями в зависимости от наличия криоглобулинемии.

Установлено, что наличие криоглобулинемии сопровождается повышенным содержанием данного цитокина по сравнению с результатами больных без криоглобулинемии. Это доказывает тот факт, что криоглобулинемия поддерживает воспалительный процесс в организме больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями. Впервые доказан факт влияния данного феномена на содержание провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови данной категории больных.

Сравнительные параметры содержания цитокинов в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией приведены на табл. 1.

Полученные результаты показывают, что ИЛ-18, имеет тенденцию к количественному достоверному увеличению в сыворотке крови, по сравнению с контролем ($P < 0,001$). У больных без криоглобулинемии содержание ИЛ-18 составила $164,68 \pm 12,20$ пг/мл, что на 2,42 раза больше по отношению к контролю ($P < 0,001$), а у больных с криоглобулинемией содержание данного цитокина еще больше увеличилось, составляя $204,46 \pm 16,64$ пг/мл, что на 3,01 раза больше по отношению к нормальному значению ($P < 0,001$). Интересно отметить, что содержание ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией было достоверно повышенным по отношению к больным без криоглобулинемией в 1,24 раза ($P < 0,05$).

Таблица 1.

Сравнительные показатели цитокинового статуса у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией

Цитокины	Контрольная группа	ХГС с внепеченочными проявлениями	
		без криоглобулинемией	с криоглобулинемией
IL-10, пг/мл	18,61±1,02	6,29±0,84*	9,42±0,99* ^ ↑
IL-18, пг/мл	68,02±2,36	164,68±12,20*	204,46±16,64* ^ ↑

Примечание: * - достоверность по отношению к контролю; ^ - достоверность по отношению к параметрам без криоглобулинемией; ↑ - направленность изменений.

Сравнительный анализ достоверно доказывает влияние криоглобулинемии на содержание обеих изучаемых цитокинов в сыворотке крови, тем самым доказывает поддержание воспалительного процесса в организме больных. Данный доказанный факт указывает, что криоглобулинемия имеет диагностическую ценность при хроническом гепатитом С с внепеченочными проявлениями.

Анализ результатов содержания про- и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями позволил выявить следующие закономерности:

во-первых, у больных с хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями IL-10 был снижен в сыворотке крови в 2,37 раза, IL-18 был повышен в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям ($P < 0,001$), что указывает на напряженность в иммунной системе больных с данной патологией;

во-вторых, у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией IL-10 в 1,50 раза, IL-18 в 1,24 раза было повышенным по отношению к пациентам без криоглобулинемии;

в-третьих, впервые доказан факт влияния криоглобулинемии на содержание IL-10 и IL-18 в сыворотке крови больных, тем самым выявлено, что криоглобулинемия приводит к снижению противоинфекционной защиты организма данных больных;

в-четвертых, доказана диагностическая ценность криоглобулинемии при хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями, что позволила по-новому взглянуть на патогенез данной патологии и тактику лечения этих больных.

Результаты по определению СРБ в сыворотке крови больных ХГС с внепеченочными проявлениями показали, что его концентрация у пациентов было достоверно повышенным по отношению к данным здоровых лиц в 9,77 раза ($P < 0,001$). Доказано, что содержание СРБ в сыворотке крови прямо пропорциональна содержанию IL-18 и обратно пропорциональна концентрации IL-10, что определяет диагностическое значение этого показателя при данной патологии. Содержание СРБ у больных с и без

криоглобулинемии отличались между собой - оба показателя были повышенными по отношению к данным здоровых лиц - у больных без криоглобулинемии в 7,36 раза и с криоглобулинемией в 12,18 раза ($P < 0,001$). Кроме того, установлено, что данные СРБ у больных с криоглобулинемией были достоверно больше в 1,65 раза ($P < 0,001$) по отношению к параметрам больных без криоглобулинемией.

Далее мы сочли целесообразным провести сравнительную оценку кратности отличий указанных параметров (ИЛ-10, ИЛ-18, СРБ) в зависимости от влияния криоглобулинемии, которые приведены на рис. 1.

Как видно из рис.1, все параметры сравниваемых групп имели одинаковую тенденцию и интенсивность изменений, во всех случаях (ИЛ-10, ИЛ-18, СРБ) достоверное отличие было в пользу больных с криоглобулинемией, что еще раз доказывает влияние данного феномена на содержание изучаемых параметров в сыворотке крови.

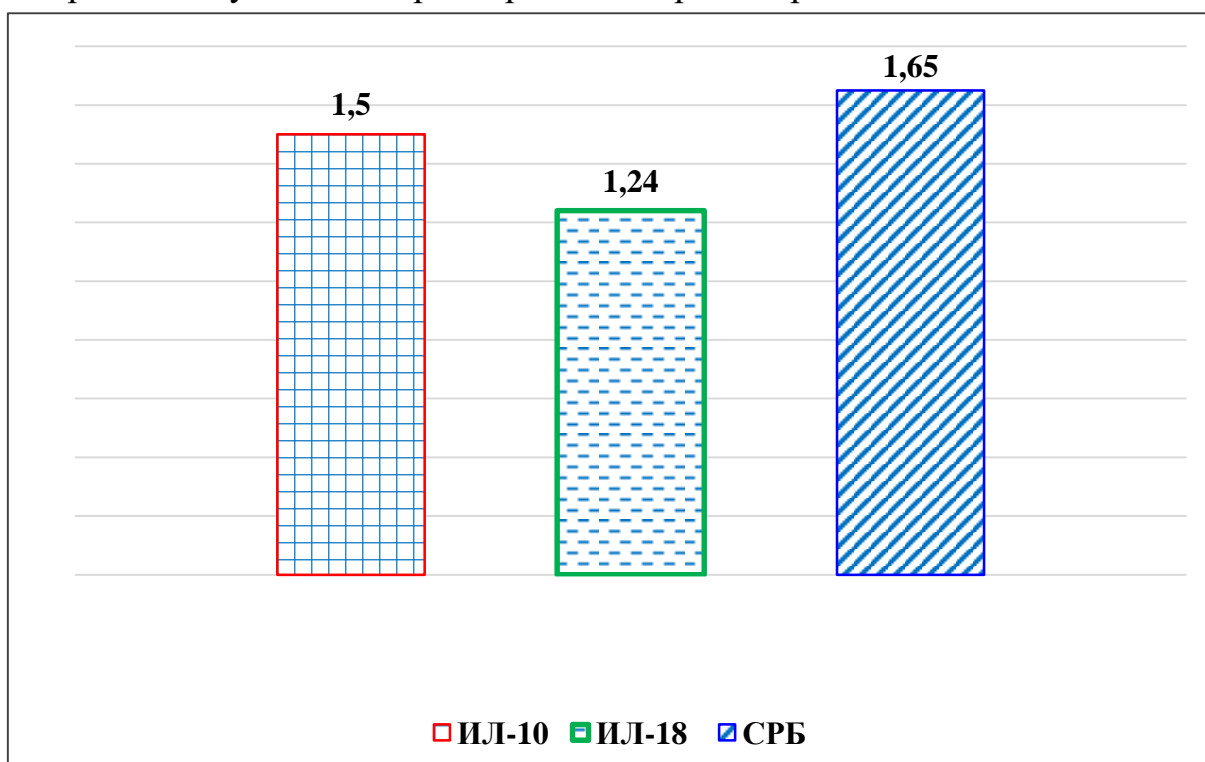


Рис. 1. Кратность отличий показателей ИЛ-10, ИЛ-18 и СРБ у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией, сколько раз

Из 10 гематологических параметров взрослых больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями достоверным изменениям по сравнению с контрольной группой подвергались 6 параметров. Между больными с и без криоглобулинемией установлено, что статистически значимо изменились только 3 параметра, изменениям подвергались содержание в крови гемоглобина, количества лейкоцитов и СОЭ. Полученные результаты показали, что гематологические параметры не подвергались изменениям, не зависимо от наличия феномена криоглобулинемии в организме.

Определение биохимических параметров крови у больных ХГС с внепеченочными проявлениями показали, что из 10 изученных биохимических показателей 9 изменились достоверно по отношению к данным контроля ($P < 0,05$ - $P < 0,001$). Между пациентов с и без криоглобулинемией также были достоверные отличия по 7 показателям, наиболее значимыми были отличия при сравнительном изучении АЛТ и АСТ, параметры которых у больных с криоглобулинемией были соответственно в 2,67 и 2,42 раза достоверно больше, чем у пациентов без криоглобулинемией ($P < 0,001$). Данный факт указывает влияние данного феномена на содержание АЛТ и АСТ. Заметные различия наблюдались и по содержанию общего белка и альбумина, где оба параметра были достоверно снижены у больных с криоглобулинемией по сравнению с данными больных без криоглобулинемии - соответственно в 1,09 и 1,11 раза ($P < 0,05$).

Четвертая глава диссертации **«Клинико-иммунологическая оценка фиброобразования печени у больных с хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями»** посвящена клинической и иммунологической оценке фиброобразования в печени.

Полученные результаты показывают, что по некоторым клиническим признакам действительно видны достоверные отличия между группами больных с и без криоглобулинемией. В общей сложности были анализированы результаты выявляемости 21 клинического признака у больных с ХГС, из которых 13 параметров достоверно отличались между собой ($P < 0,05$), цифровые данные 7 показателей были близки между собой, достоверные отличия отсутствовали ($P > 0,05$).

При статистической обработке материала по одному признаку (потемнение мочи) достоверность подсчитать не удалось, так как один из сравниваемых параметров был равен нулю. Установлено, что из 13 статистически значимо отличающихся показателей 12 были повышенными у лиц с криоглобулинемией ($P < 0,05$ - $P < 0,001$), только в одном случае (боль в правом подреберье) параметр был повышенным у больных без криоглобулинемией ($P < 0,001$).

Наиболее отличающимися среди сравниваемых групп по клиническим признакам у больных были: головные боли у обследованных больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией были достоверно больше в 7,85 раза по сравнению с группой больных без криоглобулинемии ($P < 0,001$); в остальных случаях повышенные изменения были в пользу группы больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией: желтушность склер увеличена в 26,16 раза, быстрая утомляемость в 19,62 раза, желтушность кожных покровов в 14,39 раза, покраснение кожных покровов 11,78 раза, нервозность в 10,46 раза, боли в конечностях в 7,41 раза, сонливость в 7,19 раза, раздражительность в 5,23 раза, высыпания кожных покровов в 4,58 раза, боли в суставах в 3,49 раза, горечь во рту в 2,62 раза ($P < 0,001$). Данный факт указывает на то, что криоглобулинемия отрицательно влияет на клиническое течение больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями.

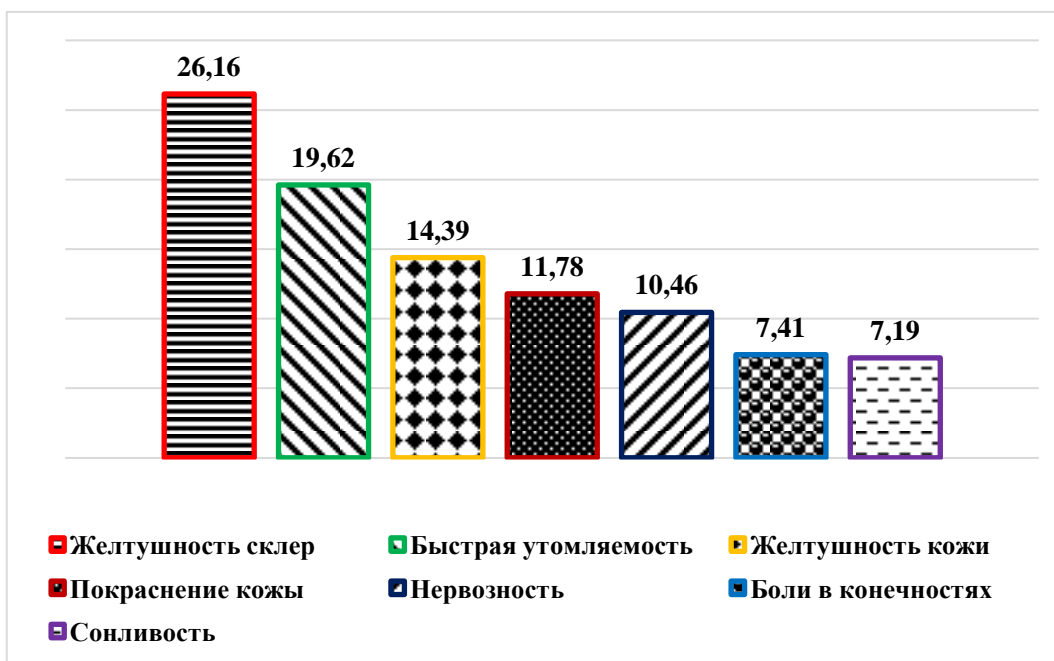


Рис. 2. Кратность отличий выявляемости клинических признаков у больных ХГС с и без криоглобулинемией, раз.

Данные параметры хорошо видны на рис. 2, где приведены данные 7 основных клинических признаков, которые отличались между группами более чем в 7 раз. В этом случае кратность отличий по выявляемости клинических признаков были в пользу больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией по сравнению с больными хроническим гепатитом С без криоглобулинемией ($P < 0,001$).

По результатам эластографии печени больных распределение фиброзных процессов больных хроническим гепатитом С показывает, что в первой группе больных (основная группа, $n=52$) фиброзные процессы составили: F0 - $9,62 \pm 4,09\%$ ($n=5$), F1 - $30,77 \pm 6,40\%$ ($n=16$), F2 - $32,69 \pm 6,50\%$ ($n=17$), F3 - $19,23 \pm 5,47\%$ ($n=10$), F4 - $7,69 \pm 3,69\%$ ($n=4$) случаев (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение фиброзных процессов у больных ХГС в сравнительном отношении

Стадии фиброза	с КГ, $n=52$		без КГ, $n=68$	
	абс	%	абс	%
F0	5	$9,62 \pm 4,09$	13	$19,12 \pm 4,77^* \uparrow$
F1	16	$30,77 \pm 6,40$	23	$33,82 \pm 5,74 \leftrightarrow$
F2	17	$32,69 \pm 6,50$	23	$33,82 \pm 5,74 \leftrightarrow$
F3	10	$19,23 \pm 5,47$	8	$11,76 \pm 3,91 \leftrightarrow$
F4	4	$7,69 \pm 3,69$	1	$1,47 \pm 1,46^* \downarrow$

Примечание: * - признак достоверности между параметрами с и без криоглобулинемии; \uparrow , \downarrow - направленность изменений; \leftrightarrow - достоверность отсутствует; КГ – криоглобулинемия.

У пациентов второй группы (группа сравнения, n=68) фиброзные процессы составили: F0 - $19,12 \pm 4,77\%$ (n=13), F1 - $33,82 \pm 5,74\%$ (n=23), F2 - $33,82 \pm 5,74\%$ (n=23), F3 - $11,76 \pm 3,91\%$ (n=8), F4 - $1,47 \pm 1,46\%$ (n=1) случаев.

Сравнение приведенных параметров в табл. 2 показали, что показатели F0 были достоверно больше у больных хроническим гепатитом С без криоглобулинемии (группа сравнения) - соответственно $9,62 \pm 4,09\%$ против $19,12 \pm 4,77\%$ ($P < 0,05$), кроме того, параметры F4 были достоверно ниже в группе сравнения - соответственно $7,69 \pm 3,69\%$ против $1,47 \pm 1,46\%$ ($P < 0,05$).

Если в первом случае разница между сравниваемыми группами по фиброзным поражениям F0-F1 стадии была равна в 1,31 раз в пользу группы сравнения ($P < 0,05$), то во втором случае фиброзные поражения F2-F3 стадии разница достигла в 1,13 раза, но пользу уже основной группе.

Данные факты указывают, что фиброскопическая картина у пациентов первой группы достоверно хуже, чем у пациентов второй группы. Если считать, что между сравниваемыми группами есть только один признак (наличие криоглобулинемии) то становится ясным, что наличие криоглобулинов в крови больных с хроническим гепатитом С является осложняющим течение данной патологии, а также ускоряет процесс фиброобразования в печени.

Наличие в крови криоглобулинов отрицательно действует не только на встречаемость стадий фиброза печени у больных, но отрицательно влияет на эластографические показатели. Нужно учитывать, что криоглобулинемия отрицательно влияет как на течение самого клинического течения, так и на процесс фиброобразования в печени, а также на эластометрические показатели. В связи с этим определение криоглобулинемии при хроническом гепатитом С рекомендуется как дополнительный клинико-лабораторный диагностический и прогностический критерий тяжести течения заболевания.

Далее были приведены сравнительные параметры результатов исследования по выявляемости фиброзных процессов и эластометрических показателей с уровнем цитокинов в сыворотке больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями. Для этого все результаты по выявляемости фиброзных процессов сравнивали с показателями цитокинов сыворотки крови в динамике образования фиброзного процесса. Полученные результаты были приведены отдельно для IL-10 и IL-18, поскольку значение этих цитокинов было различным. Сравнительные параметры IL-10 и наличия фиброзного процесса приведены в табл. 3 в сравнительном аспекте у больных.

Сравнительное изучение содержания IL-10 в зависимости от стадии фиброза у больных с ХГС с и без криоглобулинемии показали, что у больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией с увеличением стадии фиброза содержание IL-10 имел тенденцию постепенного увеличения, но при F1 и F2 содержание данного цитокина не отличался от данных лиц со стадией фиброза F0 ($P > 0,05$). Далее с увеличением стадии фиброза тенденция

повышения IL-10 сохранилась, при стадии фиброза F3 и F4 содержание данного цитокина было на 1,29 и 1,62 раза достоверно больше первоначально полученных цифр при стадии фиброза F0. Данный факт указывает на взаимосвязь между содержанием IL-10 в сыворотке крови и стадией фиброза у больных. Такой четкой взаимосвязи между сравниваемыми параметрами у больных хроническим гепатитом С без криоглобулинемии не обнаружены. Доказано, что криоглобулинемия приводит к увеличению содержания IL-10 в сыворотке крови в зависимости от стадии фиброза, а при отсутствии криоглобулинемии такой четкой взаимосвязи не наблюдали. Значит, криоглобулинемия уменьшает срок перехода фиброза от одной стадии к другому.

Таблица 3.

Распределение фиброзных процессов у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с содержанием цитокинов

Стадии фиброза	с КГ, n=52		без КГ, n=68	
	Фиброзный процесс	IL-10 (норма 18,61±1,02 пг/мл)	Фиброзный процесс	IL-10 (норма 18,61±1,02 пг/мл)
	абс / %		абс / %	
F0	5/9,62	9,42±0,99	13/19,12	6,29±0,84 ↔
F1	16/30,77	10,04±0,83 ↔	23/33,82	6,19±0,96 ↔
F2	17/32,69	10,76±0,91 ↔	23/33,82	6,85±0,73 ↔
F3	10/19,23	12,11±0,78* ↑	8/11,76	7,32±0,91 ↔
F4	4/7,69	15,24±0,87* ↑	1/1,47	7,53±0,90 ↔

Примечание: * - признак достоверности между параметрами с и без криоглобулинемии; ↑ - направленность изменений; ↔ - достоверность отсутствует; КГ – криоглобулинемия.

Идентичные исследования были проведены и с IL-18, где также была сравнительно изучена взаимосвязь между увеличением стадии фиброза и содержанием IL-18 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С с и без криоглобулинемией. Установлено, что исходное содержание IL-18 было выше нормативных значений (68,02±2,36 пг/мл) у обеих сравниваемых групп – соответственно 204,46±16,64 пг/мл у больных с и 164,68±12,20 пг/мл без криоглобулинемией (P<0,001). Но с увеличением стадии фиброза у больных с криоглобулинемией содержание IL-18 постепенно начал снижаться – с 204,46±16,64 пг/мл при стадии фиброза F0 до 134,23±14,76 пг/мл при стадии фиброза F4 (P<0,001). Иные результаты были получены у больных ХГС без криоглобулинемии, где содержание IL-18 было снижено незначительно и недостоверно в зависимости от стадии фиброза (рис. 3).

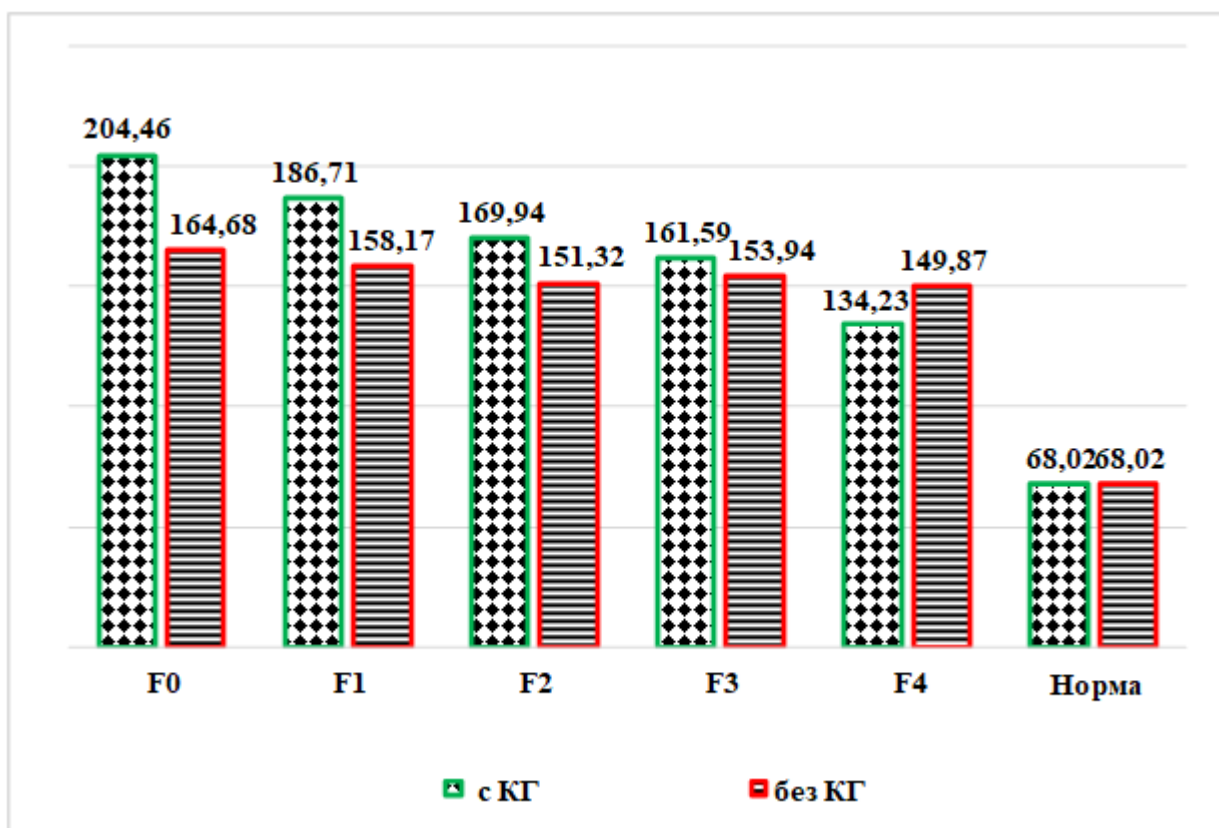


Рис. 3. Сравнительные показатели содержания ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХГС с и без криоглобулинемии в зависимости от стадии фиброза ткани печени, пг/мл.

Таким образом, сравнительное изучение содержания ИЛ-18 в зависимости от стадии фиброза у больных с хроническим гепатитом С с и без криоглобулинемией показали, что с увеличением стадии фиброза у больных с криоглобулинемией содержание ИЛ-18 постепенно начал достоверно снижаться ($P < 0,001$). Иные результаты были получены у больных хроническим гепатитом С без криоглобулинемии, где содержание цитокина ИЛ-18 было снижено незначительно и недостоверно в зависимости от стадии фиброза ($P > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В сыворотке крови больных ХГС с внепеченочными проявлениями противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был достоверно снижен в 2,37 раза, а провоспалительный цитокин ИЛ-18 был статистически значимо повышен в 2,71 раза по отношению к данным здоровых лиц ($P < 0,001$), что указывает на напряженность в иммунной системе обследованных больных.

2. У больных ХГС с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией концентрация ИЛ-10 было повышенной в 1,50 раза, а содержание ИЛ-18 в 1,24 раза по отношению к больным без криоглобулинемией, впервые доказан факт влияния криоглобулинемии на содержание ИЛ-10 и ИЛ-18 в сыворотке крови, что приводит к снижению противоинфекционной защиты организма данной категории больных. Кроме

того, доказана диагностическая ценность криоглобулинемии при ХГС с внепеченочными проявлениями.

3. Из выявленных 21 клинических признаков 13 параметров достоверно отличались между собой, из них 12 были повышенными у лиц с криоглобулинемией. Данный феномен отрицательно влияет на гематобioхимические параметры и на выявляемость симптомов, это указывает, что криоглобулинемия отрицательно влияет на клиническое течение больных ХГС с внепеченочными проявлениями. Содержание СРБ в сыворотке крови больных с криоглобулинемией было в 1,65 раза достоверно больше по отношению к параметрам больных без криоглобулинемией. СРБ прямо пропорциональна содержанию IL-18 и обратно пропорциональна концентрации IL-10, что определяет диагностическое значение этого показателя при данной патологии.

4. Фиброскопическая картина печени у пациентов с криоглобулинемией достоверно хуже, чем у пациентов без криоглобулинемией, доказано, что наличие криоглобулинемии в крови больных с ХГС ускоряет процесс фиброобразования и отрицательно влияет на эластографические показатели печени. Также доказана взаимосвязь между содержанием IL-10 и IL-18 в сыворотке крови и стадией фиброза, установлено, что криоглобулинемия уменьшает срок перехода фиброза печени от одной стадии к другой. Определение криоглобулинемии при ХГС с внепеченочными проявлениями рекомендуется как дополнительный клиничко-лабораторный диагностический и прогностический критерий тяжести течения заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

OBLOKULOVA ZARNIGOR ILXOMOVNA

**FEATURES OF IMMUNE - BIOCHEMICAL PARAMETERS IN
EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C**

14.00.36 - Allergology and immunology

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

Bukhara – 2023

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan №B2021.1.PhD/Tib1789.

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific supervisor **Nuraliyev Nekkadam Abdullayevich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents **Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich**
Doctor of Medical Sciences

Ruzibakiyeva Malika Ruslanovna
Doctor of Medical Sciences

The leading organization **Kuban State Medical University**
(Russian Federation)

Defense will take place on «___» _____ 2023 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute (address: 200118, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered number ____). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2023 year
(mailing report № ____ on «___» _____ 2023 year)

A.Sh. Inoyatov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.N. Kazakova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy

B.Z. Khamdamov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of research works. To determine and evaluate the immunological, hematological and biochemical parameters of patients with chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations, depending on the presence of cryoglobulinemia.

Objects of the research. There were 120 patients with chronic viral hepatitis C with extrahepatic manifestations with and without cryoglobulinemia.

The scientific novelty of research works.

in the blood serum of patients with chronic viral hepatitis C with extrahepatic manifestations, IL-10 was reduced by 2.37 times, IL-18 was increased by 2.71 times in relation to normal values, in these patients with cryoglobulinemia, IL-10 was 1.50 times, IL-18 was 1.24 times increased in relation to patients without cryoglobulinemia this fact indicates tension in the immune system of patients with this pathology;

for the first time, the fact of the effect of cryoglobulinemia on the content of IL-10 and IL-18 in the blood serum of this category of patients was proved, thereby revealing that cryoglobulinemia leads to a decrease in the anti-infective protection of the body of patients with chronic viral hepatitis C with extrahepatic manifestations;

it is proved that cryoglobulinemia negatively affects clinical and laboratory parameters and the process of fibrosis in the liver, the presence of cryoglobulinemia increases the occurrence of stages of liver fibrosis and negatively affects the elastographic parameters in patients;

in patients with chronic viral hepatitis C with extrahepatic manifestations with cryoglobulinemia with an increase in the stage of fibrosis, the IL-10 content tended to significantly increase, and the IL-18 content significantly decreased, in patients without cryoglobulinemia, the studied cytokines did not significantly differ depending on the stage of fibrosis.

Implementation of research results.

Based on scientific research on the peculiarities of immuno-biochemical parameters in extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C:

methodological recommendations were approved that allowed to improve the severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C with extrahepatic manifestations "Assessment of the severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C with extrahepatic manifestations" (reference of the Ministry of Health No. 8n-r/475 dated May 16, 2022). The methodological recommendations made it possible to improve the results of clinical, laboratory and instrumental studies in patients with chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations.

The results of studies on immuno-biochemical parameters in patients with chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations have been introduced into practical healthcare, in particular, into the practical activities of the Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital and the Bukhara branch of the RNCMP, the Zhondor District Medical Association (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z/255 dated May 27, 2022). The results obtained made it possible to

improve the diagnostic value of liver elastometric parameters and determination of cytokine status in the studied patients

The outline of thesis. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, conclusions, and a list of references. The volume is 104 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Облокулова З.И. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Тиббиётда янги кун. Ташкент, 2022. № 2(40). – С.231-234 (14.00.00; №22).

2. Нуралиев Н.А., Облокулова З.И. Анализ параметров эластометрии печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с внепеченочными проявлениями // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2022. № 3. – С.24-27 (14.00.00; №3).

3. Облокулова З.И., Нуралиев Н.А. Клинико-диагностическая характеристика фиброзообразования печени у больных с хроническим вирусным гепатитом с с внепеченочными проявлениями // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2022. №10 (48). – С.343-347 (14.00.00; №22).

4. Oblokulova Z.I., Nuraliyev N.A., Oblokulov A.R. Study and analysis of the cytokine status and features of the distribution of genotypes and alleles of the polymorphous locus of the interleukin-10 gene in patients with viral hepatitis c with extrahepatic manifestations // Science Asia - Journal of The Science Society of Thailand, 2022. Vol. 48. №6. – P.1085-1090 (Scopus).

5. Nuraliyev N.A., Oblokulova Z.I. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis //European journal of modern medicine and practice. 2022. Vol. 2. N3. – P.56-59 (Impact Factor 5.71)

6. Oblokulova Z.I., Oblokulov A.R., Jalilova A.S. Diagnostic significance of hepatic fibrosis in patients with extrahepatic chronic viral hepatitis C // Central Asian journal of medical and natural sciences. 2022. Vol. 03. Issue 03. – P.438-443 (Impact Factor 5.722)

II қисм (II часть; II part)

7. Oblokulova Z.I., Oblokulov A.R., Elmurodova A.A., Farmanova M.A. Virologic response in the treatment of infection with antiviral drugs //World Journal of Pharmaceutical Research. 2022. Vol. 9. Issue 9. – P.87-92. (Impact Factor 5.081)

8. Нарзиев И.И., Облокулов А.Р., Облокулова З.И. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Тошкент, 2021. №5. – С. 104-106.

9. Облокулова З.И. Клиническая характеристика хронического гепатита с внепеченочными проявлениями // Global science and innovations. Нурсултан, Казахстан, 2020. № 4. – С. 99-101.

10. Облокулова З.И., Бадиева Б.М., Шадиева Н.Ш. Клиническая характеристика хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями // Журнал инфектология. Санкт-Петербург, 2021. Том 13. № 1. – С. 103

11. Нуралиев Н.А., Облокулова З.И. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Материалы международной научно-практической конференции, Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. Самарканд, 2021. Том 1. – С.112-114

12. Облокулова З.И. HCV-инфекция фиброзлари кўрсаткичлари тахлили // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». Бухара, 2022. – С.101.

13. Облокулова З.И. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С внепеченочными проявлениями //Сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». Бухара, 2022. – С.102.

14. Облокулова З.И. Генетический полиморфизм гена IL-10 (G1082 A) в крови у больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции //Сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». Бухара, 2022. – С.96.

15. Облокулова З.И., Облокулова С.А. Оценка выраженности фиброза печени у больных хронического вирусного гепатита С с внепеченочными проявлениями // Материалы международной научно-практической конференции, Журнал инфектология. Гомель, Беларусь, 2022. Том 14. №4. – С. 79.

16. Oblokulova Z.I. Immunogenetic aspects of the course of chronic viral hepatitis C with extrahepatic manifestations// International conference on «Ethics and integraty in the competitive world». 2022. – P. 268-269

17. Облокулова З.И. Оценка выраженности фиброза печени у больных хронического вирусного гепатита С с внепеченочными проявлениями // Методические рекомендации. Ташкент, 2022. – 16 с.

Avtoreferat “Durdona” nashriyotida tahrirdan o‘tkazildi hamda o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlarning mosligi tekshirildi.

Bosishga ruxsat etildi: 20.04.2023 yil. Bichimi 60x84 $\frac{1}{16}$, «Times New Roman» garniturada raqamli bosma usulida bosildi.

Shartli bosma tabog‘i 3,0 Adadi: 100 nusxa. Buyurtma №207.

Guvohnoma AI №178. 08.12.2010.

“Sadriddin Salim Buxoriy” MChJ bosmaxonasida chop etildi.

Buxoro shahri, M.Iqbol ko‘chasi, 11-uy. Tel.: 65 221-26-45

