

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

МУХАМЕДЖАНОВА МАСТУРА ХАЯТОВНА

**СУРУНҚАЛИ ГЕПАТИТ С ВА ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН
БЕМОРЛАРДАГИ КАМҚОНЛИК ТАШХИСОТИНИНГ
ФЕРРОКИНЕТИК ПРЕДИКТОРЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Урганч – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)

Мухамеджанова Мастура Хаятовна

Сурункали гепатит С ва юрак етишмовчилиги бўлган беморлардаги камқонлик ташхисотининг феррокинетик предикторлари..... 5

Мухамеджанова Мастура Хаятовна

Феррокинетические предикторы диагностики анемии у больных с хроническим гепатитом С ассоциированный сердечной недостаточностью.....28

Mukhamedjanova Mastura Khayatovna

Ferrokinetic predictors for diagnosing anemia in patients with chronic hepatitis C associated with heart failure..... 46

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....48

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

МУХАМЕДЖАНОВА МАСТУРА ХАЯТОВНА

**СУРУНҚАЛИ ГЕПАТИТ С ВА ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН
БЕМОРЛАРДАГИ КАМҚОНЛИК ТАШХИСОТИНИНГ
ФЕРРОКИНЕТИК ПРЕДИКТОРЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар
Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.1.PhD/Tib3298 рақам
билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида
бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ахмедова Нилуфар Шариповна
Тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Жаббаров Озимбай Отахонович
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Болтаев Камол Жумаевич
Тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тожикистон давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ҳузуридаги
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат
_____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: Хоразм вилояти, Урганч шаҳар, Ал-Хоразмий
кўчаси-28 уй. Тел./факс: +99862 224-84-84.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали Ахборот-ресурс марказида
танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: Хоразм вилояти, Урганч шаҳар. Ал-
Хоразмий кўчаси-28 уй. Тел./факс: +99862 224-84-84).

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Ю. Рузибаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

З.Ф. Джуманиязова

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

Р.Б. Абдуллаев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда замонавий тиббиётнинг кенг ўрганилаётган муаммоларидан бири бу – коморбидлик ҳолатидир. Бу борада мавжуд ёки асосий касаллик негизида юзага келган ва ундан фарқ қиладиган хасталикларга сўнгги йилларда алоҳида эътибор берилмоқда. Шундай коморбид ҳолатлардан бири жигар-юрак патологияларининг ҳамкорликда кечишидир. Олиб борилган эпидемиологик тадқиқотлар натижалари дунёдаги катта ёшдаги аҳолининг 30% жигар касалликларидан азият чекмоқда. Аҳолини ногиронликка олиб келадиган сабаблар орасида жигар касалликлари асосий ўринлардан бирини эгаллаб, ўлимга энг кўп сабаб бўладиган ўнта касалликлардан биридир. Ер юзида 70 миллиондан ортиқ киши сурункали вирусли гепатит С билан зарарланган¹. Бугунги кунда СВГС жигарнинг сурункали яллиғланиши ва жигар циррозига олиб келувчи асосий сабаблардан бири бўлиб, дунё тиббиётидаги глобал муаммолардан бири саналади (Dash et al., 2020).

Жаҳон миқёсида олиб борилган илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, гепатотроп вируслар билан касалланиш сурункали жигар касалликларининг асосий сабабларидан бири бўлиб, бу энг долзарб тиббий ва ижтимоий саломатлик муаммосига айланиб келмоқда. СВГС нинг тарқалиш даражаси турлича бўлиб, Европада 1-5% гача, АҚШ ларида 1-4% бўлиб, унинг тарқалганлиги аҳоли жойлашув зичлиги ва хавф омиллари тарқалганлигига боғлиқ. СВГС клиник белгиларсиз кечиш, одатда жигардан ташқари бир қатор белгилар билан намоён бўлади ва цирроз, гепатоцеллюляр рак каби асоратлар билан яқунланади. Вирусли гепатит С даги яллиғланиш тизимли характерга эга бўлиб, беморларда иммун тизим, метаболик бузилишлар, буйрак, юрак қон-томир тизими шикастланишлари билан кечиши аниқланган (Nevola et al., 2021). Жигарнинг сурункали диффуз касалликларида учрайдиган анемия мураккаб патогенетик жараёнлар асосида ривожланиб, унинг асосида эритропоэзнинг мажмуавий бузилиши ётади.

Республикамызда, бугунги кунда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш аҳолига тиббий хизмат кўрсатишни жаҳон стандартлари талабларига мослаштириш ҳамда унинг турли минтақаларида юқумли сурункали касалликлар билан касалланишни камайтиришга қаратилган «... мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, патронаж хизматининг самарали моделларини яратиш ва тиббий кўриқдан ўтказиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш ...» каби қатор вазифаларни белгилаб қўйган.

“Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида”ги Президент қарори (ПҚ–

¹ Poller W, Haghikia A, Kasner M, Kaya Z, Bavendiek U, Wedemeier H, et al. Cardiovascular Involvement in Chronic Hepatitis C Virus Infections – Insight from Novel Antiviral Therapies. J Clin Transl Hepatol. 2018;6(2):161-167.

243-сон, 16.05.2022 й.) қабул қилинган. Қарорга мувофиқ, 2022 йил 1 июлдан ҳар йили республика аҳолисини вирусли гепатит “В” ва “С” турларига скрининг текширувлари сони 1 миллион нафаргача, полимераза занжир реакцияси (ПЗР) текширувлари сони 15 минг нафаргача, вирусли гепатит “С” тури билан касалланган беморларни даволаш 10,5 минг нафаргача етказилди. Ушбу қарорга кўра, 2022 йил 1 ноябргача жигар сурункали вирусли касалликларининг ягона электрон реестри ишлаб чиқилди².

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «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 фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ–4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий изланишлар натижаси шуни кўрсатдики, гепатотроп вируслар билан касалланиш сурункали жигар касалликларининг асосий сабабларидан бири бўлиб, бу энг долзарб тиббий ва ижтимоий саломатлик муаммосига айланиб келмоқда (Д.В. Данцов ва б.к., 2023). Вирусли гепатитнинг юқори частотаси, уларнинг хроноген потенциали, цирроз ва бирламчи жигар саратони, касалланишнинг меҳнатга лаёқатли ёш катламида ёшларнинг учраши ушбу муаммони кейинги ўрганишнинг долзарблиги ва аҳамиятини белгилайди. Сурункали гепатитлардан кузатилган ўлим ҳолатларининг 96% СВГВ ва СВГС га тўғри келади.

Кўп сонли тадқиқотларда гепатит вируслари инсон организмда жигардан ташқари зарарланиш белгилари билан намоён бўлиб, бу зарарланишларнинг 23,7% миокард зарарланишига тўғри келишини кўрсатмоқда (Чистякова М.В. ва б.к, 2020). Гепатокардиал муносабатлар асосий касаллик кечишини оғирлаштиради. Бу беморларда анемиянинг қайд қилиниши эса ўз навбатида коморбидлик ҳолатини чуқурлаштириб, беморларни даволашда ўзига хос ёндашувни талаб қилади. Бу касалликларда ўлим ва ногиронлик хавфи юқорилигини инобатга олиб Бутундунё соғлиқни сақлаш ассамблеяси вирусли гепатитни соғлиқни сақлаш соҳасидаги долзарб

² ПҚ-243-сон “Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида”

стратегия деб баҳолади 2016-2021 йилларга мўлжалланган стратегик режани ишлаб чиқди³. Стратегиянинг асосий мақсади 2030 йилга бориб СВГ билан янги зарарланиш ҳолатларини 90% га, ўлим ҳолатини 60% га камайтиришдир.

СВГС ривожланиш патогенези ҳозирги кунга қадар тўлиқ ўрганилмаган. Айниқса касалликнинг жигардан ташқари асоратлари кўп учраб, бу асосий касаллик оғир кечиши, жигар циррози ва фибрози ривожланишини тезлаштиради ва беморларда леталлик даражаси ошишига олиб келади. Скрининг, диагностика ва даволаш билан боғлиқ муаммолар ҳар бир мамлакатда, айниқса, маҳаллий соғлиқни сақлаш муассасалари даражасида ҳал қилиниши керак. Бу жараёнда оилавий шифокорларнинг ҳамкорлиги муҳим аҳамиятга эга, чунки улар тиббий билимга эга ва беморларни мақбул даволашда қўллаб-қувватлаш учун биргаликда ҳаракат қиладилар.

Сурункали касалликлар анемияси (СКА) дунёдаги анемиялар орасида энг кенг тарқалган (темир танқислиги камқонлигидан кейин иккинчи ўринда туради) бўлиб, юқумли, ревматик ва ўсма касалликлари, сурункали юрак етишмовчилиги, сурункали буйрак касаллиги, қандли диабет, жигар циррози ва бошқалар билан биргаликда ривожланиши ва кечади (К.Ж. Болтаев, Н.Ш. Ахмедова, Г.Т. Сулаймонова, 2021).

Анемия мавжудлиги органлар ва тўқималарнинг оксигенланишининг пасайишига, жисмоний фаолликнинг сусайишига, заифликнинг пайдо бўлишига ва ҳаёт сифатининг ёмонлашишига олиб келади. Шунингдек тутиш керакки, СКА билан оғриган беморлар кўпинча мураккаб патологияга эга - буйраклар, юрак, жигар ва бошқаларнинг фаолияти бузилиши мумкин (Н.Ш. Ахмедова, Г.Т. Сулаймонова, 2021).

Этиотроп даво борасида эришилган ютуқларга қарамадан даволаш жараёнида ноҳуш асоратлар кўп учраши дори дозасини камайтириш, ёхуд баъзи ҳолатларда бутунлай тўхташни мажбур қилади. Даво дозасини камайтиришга сабаб бўладиган асосий ноҳуш таъсирлар бу депрессия, цитопения ва қалқонсимон без фаолиятининг бузилишидир. Гематологик белгилар пайдо бўлиши беморлар ҳаёт сифатини пасайиши, доимий назорат давомийлини ошиши, организмнинг вирусга чидамлилилик даври қисқаришига олиб келади. Ноҳуш таъсирлар энг кўп учрайдиган бу - анемиядир, олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, комбинацияланган этиотроп даво таъсирида кўп ҳолларда гемолитик анемия келиб чиқади. ВҚТ фониди гемоглобин миқдорининг 30г/л дан паст курсаткичларгача пасайиши 54% ҳолатларга аниқланган.

Юқоридаги фикрлар ва тадқиқотлар натижалари ранг-баранглиги СВГда ферокинетикани, айниқса коморбид ҳолатларда, ўрганишга эҳтиёж кўплигини кўрсатади. Айнан шу нуқтаи назардан бу ишда кўтарилган масалалар ҳали яхши ўрганилмаган бўлиб, ўз ечимини талаб қилмоқда.

³ WHO. Global hepatitis report 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>

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

Ушбу диссертация иши Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (22/24.03.2021) «Бухоро худуди иссиқ иқлими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2021-2026 йй).

Тадқиқотнинг мақсади: Сурункали вирусли гепатит С билан боғлиқ юрак етишмовчилиги бўлган беморларда анемияни ташхислашда феррокинетиқ кўрсаткичларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш ва ушбу коморбид ҳолатларда анемияни эрта ташхислаш, ҳамда олдини олиш чора тадбирларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

1. Сурункали вирусли гепатит С ва юрак етишмовчилиги коморбид кечган беморларда анемия учраш частотаси ва даражаларини ўрганиш.
2. Анемиянинг сурункали вирусли гепатит С ва юрак етишмовчилиги клиник кечиши ва асоратланишига таъсир даражасини баҳолаш.
3. Сурункали вирусли гепатит С ва юрак етишмовчилиги коморбид ҳолатда кечганда феррокинетиқ кўрсаткичларининг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш.
4. Тадқиқот натижалари асосида сурункали вирусли гепатит С ва юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда анемия ривожланишини башоратлаш ва олдини олиш чора тадбирларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ва вилоят юқумли касалликлар касалхонасида даволанган сурункали вирусли гепатит С билан оғриган 110 нафар бемор жалб қилинган. Беморларнинг 32 тасида СВГС сурункали юрак етишмовчилигисиз 78 нафари эса СВГС ва сурункали юрак етишмовчилиги коморбид ҳолатда кечган беморлар ташкил этган. Ҳар иккала гуруҳда анемия клиник ва лаборатор жиҳатлари солиштирма ўрганилди.

Тадқиқотнинг предмети капиляр ва веноз қон, қон плазмаси.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник-лаборатор, биокимёвий текширув, ПЗР, ИФА таҳлиллари ёрдамида вирусли гепатит ташхиси қўйилиб, қондаги феррокинетиқ кўрсаткичлари (зардобдаги темир миқдори, ферритин, гепсидин, TGF-β) аниқлаш, функционал-диагностик текширишлардан жигар УТТ, фиброскан ва ЭХОКГ, статистик таҳлил каби усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали вирусли гепатит С ва сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд бўлган беморларда патогенетик жиҳатдан сурункали яллиғланиш анемия учрашининг устунлиги ва ферротерапия самарадорлигини пасайиши аниқланган;

сурункали вирусли гепатит С мавжуд беморлардаги анемия юрак фаолияти бузилишини кучайтириши ва асосий касаллик кечишини оғирлаштиришига олиб келиши исботланган;

феррокинетик кўрсаткичлар ва гепсидин орасида корреляцион боғлиқлар таҳлили асосида жигар ва юрак патологияси коморбидлигидаги анемия жигар фибрози ривожланишининг прогностик маркери эканлиги исботланган;

анемия фонида кечаётган сурункали вирусли гепатит С ва сурункали юрак етишмовчилиги коморбидлик ҳолатида жигар функциясини лаборатор маркёрларга асосланган ноинвазив усулда аниқлаш орқали жигар фибрози ривожланишини олдини олиш тадбирлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида анемиянинг аҳамияти ўрганилиб, феррокинетика кўрсаткичлари баҳоланган ва амалиётга татбиқ этилган;

сурункали вирусли гепатит С ва СЮЕ фонида анемия ривожланишининг касаллик кечиши ҳамда фиброз ривожланишини башоратловчи маркерлари аниқланган, услубий тавсиялар ишлаб чиқилган;

сурункали вирусли гепатит С ва СЮЕ коморбид кечганда анемияни эрта аниқлаш асосий касаллик ривожланишини ва асоратланишини олдини олиши илмий асослаб кўрсатиб берилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва замонавий усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, танланган материалнинг етарли миқдордалиги, умумклиник, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги ва натижаларнинг ишончилиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали вирусли гепатит С ва СЮЕ коморбид кечган беморларда ривожланган анемия клиник кечиш хусусиятлари баҳоланиб, феррокинетика кўрсаткичлари ва жигар функциясини баҳоловчи лаборатор тестлар орасидаги корреляцион боғлиқликлар исботланган. Сурункали вирусли гепатитлар ва сурункали юрак етишмовчилиги кечишини башоратлашда феррокинетика кўрсаткичларидан ферритин, трансферрин ва трансферрининг эрувчан рецепторларини аниқлашнинг диагностик ва прогностик аҳамияти баҳоланган. Сурункали касалликлар анемияси ташхисотида феррокинетика ва яллиғланиш жараёнлари диагностик мезонларини аниқлаш муҳимлиги кўрсатиб берилганлиги, ферритин ва трансферринга туййиниш коэффицентини башоратловчи мезон сифатида тавсия билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сурункали вирусли гепатит С ва СЮЕ коморбид кечган беморларда кузатилган анемия ривожланиши олдини олишда феррокинетика ва яллиғланиш жараёни кўрсаткичларини баҳолаш ва ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш орқали даволаш

самарадорлигини ошириш имкони борлиги исботланганлиги, анемик ҳолатни эрта аниқлаш ва сурункали соматик касалликлар ривожланишини башоратлаш, олдини олиш тадбирлари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Сурункали гепатит с ва юрак етишмовчилиги бўлган беморлардаги камқонлик ташхисотининг феррокинетик предикторларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Сурункали вирусли гепатит С ва юрак етишмовчилиги бўлган беморларда ривожланган анемияни феррокинетик предикторларини аниқлаш ва ташхислашни такомиллаштириш мақсадида ишлаб чиқилган «Сурункали гепатит С ва юрак етишмовчилиги фонида ривожланган рефрактер анемия ташхисотини такомиллаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 27 июндаги 8н-д/737-сон маълумотномаси) Ушбу тавсияномада сурункали вирусли гепатит С ва юрак етишмовчилиги коморбид ҳолатларда ривожланган анемия хусусиятлари ва уни башоратлашнинг клиник – лаборатор усулларини мувофиқлаштиришга хизмат қилган;

Тадқиқот иши бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро вилояти Когон шаҳар ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмалариси амалий фаолиятига амалий фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш 2024 йил 26 августдаги 05/48-сон хулосаси) Натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши, сурункали вирусли гепатит С ни сурункали юрак етишмовчилиги билан бирга кечганда ривожландирган анемия олдини олиш орқали касаллик кечишини яхшилаш, фиброз жараёнини секинлаштириш, феррокинетик кўрсаткичлар орқали касаллик оғирлик даражасини аниқлаш, беморларда касаллик асоратларининг олдини олиш, эрта ташхислаш ва башоратлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 104 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

Кириш қисмида тадқиқот ишининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, унинг мақсади ва вазифалари, объекти ҳамда предмети

тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шунингдек, тадқиқотлар мақсадидан келиб чиққан ҳолда адабиётлар шарҳида жигарнинг сурункали вирусли касалликлари ва сурункали юрак етишмовчилиги коморбидликда кечганда кузатиладиган анемия муаммоси, сурункали касалликлар анемияси, жигар сурункали касалликларида анемия ривожланиш сабаблари тўғрисида маълумотлар келтирилган. СВГ ларда жигар ва юрак қон-томир касалликларидаги анемиялар ташхисотининг замонавий маркерларини эрта аниқлаш ва уларнинг прогностик жиҳатлари келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширув материалларининг умумий тавсифи келтирилган, текширув усуллари тўлиқ ёритилган.

Тадқиқот манбаси сифатида Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази гастроэнтерология бўлимида сурункали вирусли гепатит С билан касалланган жами 110 та бемор олинган. Беморлар 2 та катта гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳни сурункали вирусли гепатит С билан оғриган, СЮЕ аниқланмаган беморлардан 32 нафар бемор ва иккинчи гуруҳни сурункали вирусли гепатит С ва СЮЕ коморбид ҳолда кечаётган 78 нафар бемор ташкил этган. Беморларнинг ўртача ёши $53,69 \pm 1,7$ ни, улардан аёллар 51,82% ни, эркеклар 48,18% ни ва касаллик давомийлиги $5,4 \pm 0,8$ йилни ташкил этган.

Назорат гуруҳи сифатида 50 нафар кўнгилли соғлом кишилар олинган.

Гуруҳлар орасида анемия ривожланиш маркерлари сифатида периферик қон кўрсаткичлари ва феррокинетика кўрсаткичлари солиштирма таҳлили ўтказилган.

Кузатувдаги барча беморларда умумқабул қилинган клиник-лаборатор текширувлар, шу жумладан, ферритин, гепсидин, TGF- β , СРО миқдори аниқланган, жигар ҳолатини баҳолаш учун АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, кўрсаткичлари ўрганилди, асбобий текширувлардан жигарнинг УТТ, фиброз даражасини фиброскан усулида аниқлаш, СЮЕ баҳолаш мақсадида ЭХО-КГ, жигар фибрози индексини аниқлаш мақсадида APRI ва FIB-4 тестлари ўтказилди.

Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг таҳлилида ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғиши (σ), ўртача кўрсаткич стандарт хатоси (m), нисбий ўлчамларини (%) ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилди. Олинган ўлчовларнинг статистик қиймати эксцесс мезони бўйича тақсимотнинг меъёрийлиги ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони) ни ўрганилиб, хато эҳтимолини (P) ҳисоблаш

Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланган. $P < 0,05$ ишончлилик даражаси статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинган.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли гепатит С ва сурункали юрак етишмовчилиги фонида ривожланган анемия хусусиятлари ва ташхисот жиҳатлари**» деб номланган учинчи бобида тадқиқотга жалб қилинган беморлар 2 гуруҳга ажратилган бўлиб, анемия учраш даражаси ва унинг коморбид кечаётган касалликлар билан боғлиқлик хусусиятларини ўрганилган.

Биринчи гуруҳни 32 нафар сурункали вирусли гепатит С билан оғриган ва СЮЕ кузатилмаган анемияси мавжуд беморлар ташкил этган. Гуруҳдаги беморлар ўртача ёши $52,58 \pm 1,27$ ни ташкил этиб, сурункали гепатит билан касалланиш давомийлиги $4,1 \pm 0,9$ йилга тенг.

Иккинчи гуруҳни СВГС билан касалланган, СЮЕ ва анемия мавжуд 78 нафар бемор ташкил этган. Беморларнинг ўртача ёши $54,81 \pm 2,11$ ни ташкил этиб, сурункали гепатит билан касалланиш давомийлиги $6,7 \pm 0,7$ йилга тенг.

Юқоридагиларни инобатга олиб тадқиқотга жалб қилинган беморларни 2 гуруҳга бўлиб, СВГС ва унинг коморбид билан кечаётган касалликлар билан боғлиқлигида клиник белгиларни намоён бўлиш хусусиятлари ўрганилди

1- жадвал

СВГС мустақил ва СЮЕ билан коморбид кечган беморларда клиник белгиларнинг намоён бўлиши (%)

Клиник белгилар	Асосий гуруҳ	
	СВГС n=32	СВГС+СЮЕ n=78
Ҳолсизлик	$62,5 \pm 2,9^{***\wedge}$	$85,9 \pm 1,9^{***}$
Иштаҳа йўқолиши	$40,3 \pm 3,0^{***\wedge}$	$73,1 \pm 2,2^{***}$
Нафас сиқиши	$6,3 \pm 1,3^{\wedge}$	$35,9 \pm 3,0^{***}$
Юракнинг тез уриши	$15,6 \pm 2,5^{\wedge\wedge}$	$75,6 \pm 2,1^{***}$
Кўкрак қафасида оғриқ	$18,7 \pm 2,4^{***\wedge\wedge}$	$46,2 \pm 2,6^{***}$
Соч тўкилиши	$12,5 \pm 2,6^{***\wedge\wedge}$	$2,6 \pm 1,7^*$
Гепатомегалия	$26,2^{***\wedge}$	$25,5 \pm 2,2^{***}$
Тери рангпарлиги	$75,0 \pm 2,7^{***}$	$62,8 \pm 2,3^{***}$

Изоҳ: СВГС – сурункали вирусли гепатит С; СЮЕ – сурункали юрак етишмовчилиги. Статистик ишончлилик даражаси назорат гуруҳига нисбатан: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; статистик ишончлилик даражаси иккинчи гуруҳ беморларига нисбатан: ^ – $p < 0,05$; ^ – $p < 0,01$, ^^^ – $p < 0,001$.

1-жадвалда келтирилганидек, назорат гурухи нисбатан биринчи гурухда нафас сиқиши ва юракнинг тез уриши шикоятлари учраш частотасидан ташқари, иккинчи гурухда эса соч тўкилиши шикоятидан ташқари барча клиник белгиларда статистик ишончли фарқ ($p<0,05$) аниқланди. Бошқа томондан, бемор гурухлар ўзаро солиштирилганида, иккинчи гурухда биринчи гурухга нисбатан ҳолсизлик, иштаха йўқолиши, нафас сиқиши, юракнинг тез уриши, кўкрак қафасида оғриқ каби белгилари статистик ишончли юқори частотада учраган бўлса ($p<0,05$), биринчи гурухда соч тўкилиши клиник белгиси статистик ахамиятли кенг тарқалганлиги аниқланди ($p<0,05$).

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда ўтказилган умумий қон таҳлили ва феррокинетика натижалари ҳақидаги умумий маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

2- жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда ўтказилган клиник, функционал, лаборатор ва инструментал текширишлар натижалари умумий тавсифи

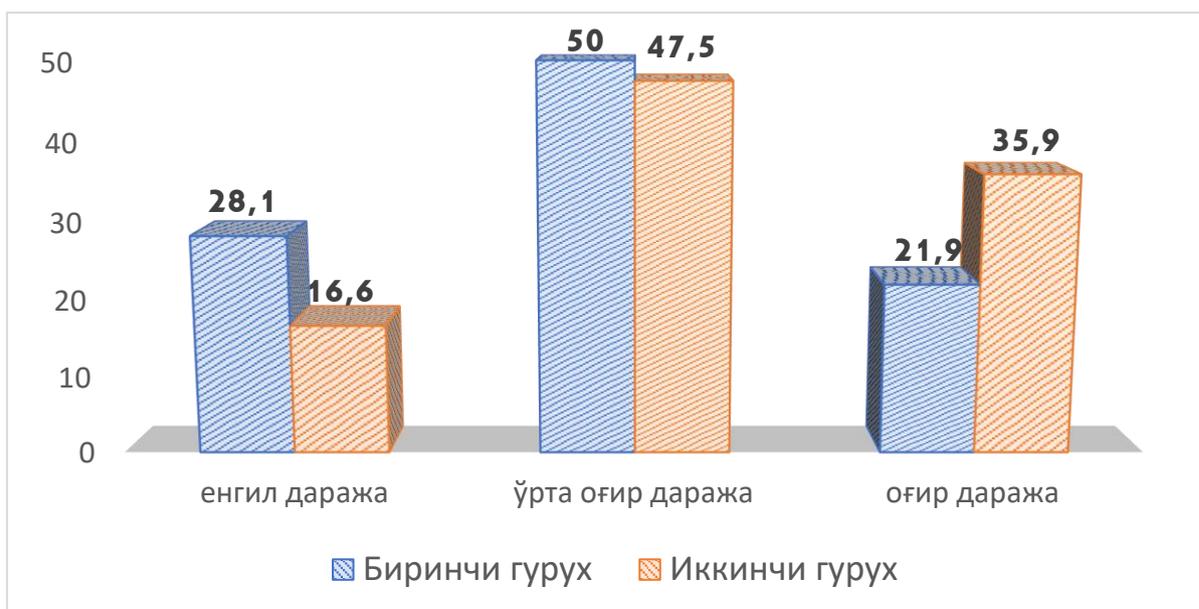
Кўрсаткичлар	Назорат гурухи n=50	I гурух n=32	II гурух n=78
Гемоглобин (г/л)	128.2±1.84	94.9±3.40****	92.8±2.22****
Тромбоцит (10^9 /л)	263.1±4.88	214.2±8.44****	204.1±5.1****
АЛТ (U/l)	23.4±1.55	56.6±5.47****	58.38±5.5****
АСТ (U/l)	28.2±1.61	47.26±6.43****	48.24±4.07**
WBC ($10^9/L$)	4.40±0.61	5.24±0.29	5.33±0.17**
Умумий билирубин (мкмоль/л)	14.5±1.42	19.22±1.90**	23.3±1.44****^
Эркин билирубин (мкмоль/л)	3.1±0.57	3.77±0.97	17.62±1.62****^^^
СРО (нг/мл)	4.1±0.26	10.85±0.96****	14.80±1.19****^

Изоҳ: Статистик ишончлилик даражаси назорат гурухи кўрсаткичларига нисбатан: * – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$; **** – $p<0.0001$, биринчи гурух кўрсаткичига нисбатан ишончлилик даражаси: ^ – $p<0.05$; ^^ – $p<0.01$; ^^ – $p<0.001$; ^^ – $p<0.0001$.

2-жадвалда келтирилган барча кўрсаткичлар бўйича биринчи ва иккинчи бемор гурухларда назорат гурухига нисбатан статистик ишончли абберант ўзгаришга учраганлиги аниқланди ($p<0,05$), фақат биринчи бемор гурухи ва назорат гурухидаги эритропоэтин кўрсаткичидан ташқари ($p>0,05$). Бошқа томондан, фақат СВГС касаллиги мавжуд беморлар ва СВГС ва СЮЕ касалликлари коморбид ҳолда кечган беморларда келтирилган

кўрсаткичларда ўзаро солиштирилганида, иккинчи гуруҳда умумий ва эркин билирубин миқдорлари, мос равишда 21,2% га ($p < 0,05$) ва 4,67 марта ($p < 0,001$) ошганлиги, СРО кўрсаткичи иккинчи гуруҳда 36,40% ошганлиги ($p < 0,05$) аниқланди.

Биринчи гуруҳдаги беморларда анемиянинг оғирлик даражасига кўра учраши таҳлили натижалари шуни кўрсатдики (1- ва 2-расмлар). Енгил даражали камқонлик 28.1% беморда кузатилиб, гемоглобиннинг ўртача кўрсаткичи 103 ± 1.1 г/л ни ташкил этди. Ўрта оғирликдаги анемия 50% беморда аниқланиб, гемоглобиннинг ўртача миқдори 83.1 ± 0.9 г/л ни, оғир даражали анемия 21.9% беморда кузатилиб, гемоглобин ўртача 64.7 ± 0.9 г/л ни ташкил этди ($p > 0.05$). Иккинчи гуруҳ яъни СВГС ва СЮЕ мавжуд бўлган беморларда анемия учраш даражаси таҳлилида олинган натижалар шуни кўрсатдики, енгил даражадаги анемия 16.6 % беморларда аниқланиб, гемоглобиннинг ўртача кўрсаткичи 94.2 ± 0.7 г/л ни, ўрта оғирликдаги анемия 47.5% беморда аниқланиб, гемоглобин кўрсаткичи ўртача 80.6 ± 0.6 г/л ни, оғир даражадаги анемия 35.9% беморда аниқланиб гемоглобин кўрсаткичи ўртача 61.7 ± 1.12 г/л ни ташкил этди ($p > 0.01$).



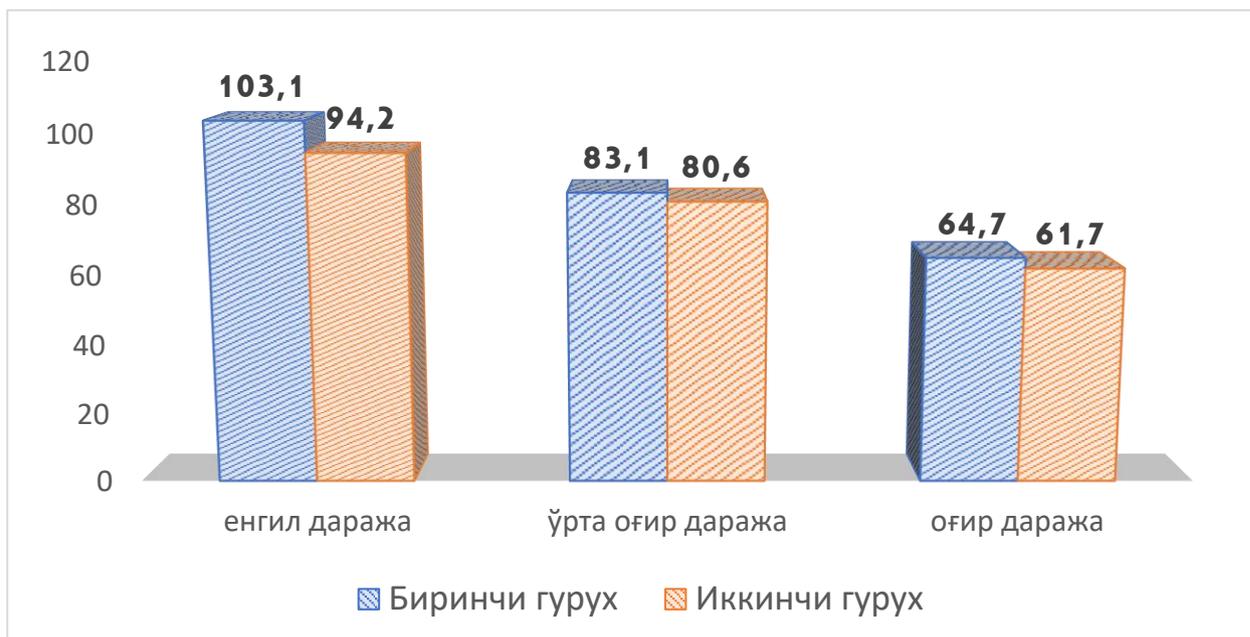
1 – расм. Биринчи ва иккинчи бемор гуруҳларда анемия даражалари учраш частотаси таҳлили (%)

СВГС ва СЮЕ ги бирга кечганда кузатилган анемия муаммоси эса алоҳида бир аҳамиятга эга эканлиги юқорида берилган таҳлил натижаларидан кўриниб турибти.

Демакки, бу коморбид ҳолатда анемиянинг касаллик кечиши жигар ва юрак фаолиятига таъсирини ўрганиш ва уни эрта аниқлаш усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга.

Жигар фибрози жараёнини баҳолашнинг ”олтин стандарти” – бу биопсия усулидир. Бу усулнинг ишончлилиги юқори бўлишига қарамасдан.

инвазивлиги туфайли беморлар ёки уларнинг қариндошлари томонидан рад этилади.



2 – расм. Биринчи ва иккинчи бемор гуруҳларда, анемия касаллиги даражаларига кўра ўртача гемоглобин миқдори.

Дунё тиббиётида бугунги кунда ташхисотнинг инвазив усулларидан ноинвазив усулларига ўтиш борасида кўп сонли илмий ва амалий тадқиқотлар бажарилмоқда ва бу замонавий тиббиёт талабидир.

3-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган гуруҳларда ноинвазив усулларда жигар фибрози индекслари даражалари таҳлили (%)

Гуруҳлар	APRI			FIB-4		
	<0.3	“кулранг зона”	1.0<	<1.45	“кулранг зона”	3.25<
Биринчи гуруҳ n= 32	31.25	46.88	21.87	53,12	31.255	15.625
Иккинчи гуруҳ n= 78	19.2	56.45	24.35	51.28	28.21	20.51

Изоҳ: СВГС –сурункали вирусли гепатит С; СЮЕ – сурункали юрак этишмовчилиг. Статистик ишончлилик даражаси иккинчи гуруҳга нисбатан: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

3-жадвалда кўриниб турибтики, ҳар иккала гуруҳда ҳам фиброз ривожланиш эҳтимоллиги юқори бўлган беморлар сони аниқланди. Яъни APRI усулида 1.0< дан катта кўрсаткич 1 – гуруҳда 21.87% ни ташкил этган

бўлса, 2 -гуруҳда эса 24.35% ни ташкил этди. Бошқа томондан, FIB-4 шкаласи бўйича эса бу кўрсаткичлар мос ҳолда 15.625% ва 20.51% ни ташкил этди.

Гуруҳлар орасида ўтказилган солиштирма таҳлил эса қуйидаги натижаларни кўрсатди. Фиброз ривожланиш эҳтимоллиги паст бўлган беморлар сони APRI усулида 1- гуруҳда 31,25%, 2-гуруҳда эса 19.2% ни, FIB-4 шкаласи бўйича эса, биринчи ва иккинчи гуруҳларда мос равишда 53,12% ва 51.28% ни ташкил этди.

“Кулранг зона” биринчи гуруҳ беморларда ҳар иккала усул бўйича мос равишда, 46,88% ва 31,288% ни ташкил этган бўлса, иккинчи гуруҳда, мос равишда 56,45% ва 28,21% ни ташкил этди. Аҳамиятли томони, иккала гуруҳ беморларда ҳам, FIB-4 шкаласи бўйича фиброз мавжудлиги эҳтимолий кўрсаткишда APRI усулидан устунлиги аниқланди ($p>0,05$).

ЖФИ аниқлашда қўлланилган ушбу иккала усулнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида олинган натижаларни эластография (фиброскан) кўрсаткичлари билан қиёсий таҳлилни ўтказилди (4- ва 5-жадваллар).

4- жадвал

СВГС ва анемия мавжуд беморларда жигар фибрози индексини баҳоловчи ноинвазив ва инвазив усуллар натижалари солиштирма таҳлили

ЖФИ усуллари	Кўрсаткичлар	%	Эластометрияда фиброз даражалари (%)			
			F0	F1	F2	F3
APRI	<0.3	31.25	25,0	6,25	0,0	0,0
	0.3-1.0	46.48	21,87	25,0	0,0	0,0
	1.0<	21.87	0,0	9,37	9,37	3,125
FIB 4	<1.45	53,12	28,12	21,87	3,125	0,0
	1.45-3.25	31,25	18,75	12,50	0,0	0,0
	3.25<	15,62	3,125	12,50	3,125	3,125

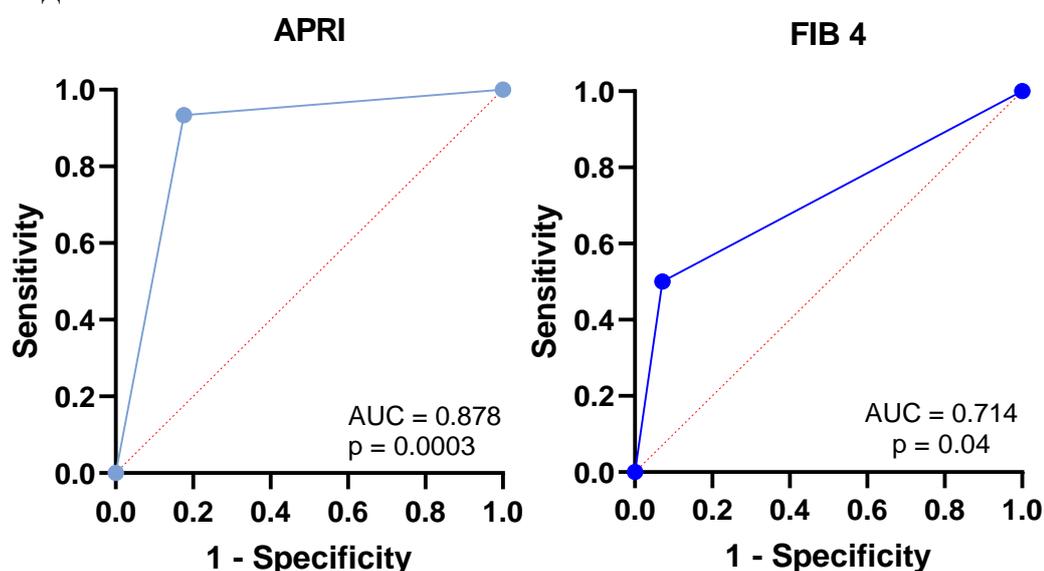
Изоҳ: СВГС –сурункали вирусли гепатит С. Статистик ишончлик даражаси иккинчи гуруҳга нисбатан: * – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$.

4-жадвалдан кўришиб турибтики, биринчи гуруҳ беморларида жигар фибрози индексини баҳоловчи ноинвазив ва инвазив усуллар кўрсаткичлари солиштирма таҳлилида APRI тестида фиброз эҳтимоллиги паст бўлган ҳолатлар 31,25% ни ташкил этган бўлса. бу кўрсаткич ноинвазив инструментал усулда (эластометрия) F0 – 25.0% ва F1 – 6.25% ни ташкил қилди. FIB 4 шкаласида эса фиброз эҳтимоллиги паст ҳолатлар 53,12% ни, эластометрияда F0 28,12% ни, F1 – 21.87% ни ва F2 – 3.125% ни ташкил этди.

ЖФ ҳолати ҳақида мавҳум маълумот берувчи “кулранг зона” кўрсаткичи билан боғлиқ APRI ва FIB 4 шкалаларида фиброзланиш билан ассоциацияси, мос равишда қуйидагича – F0 – 21,87% ва 18,75% ни, F1 – 25,0% ва 12,50% ни ташкил этган бўлса, текширилган шкалалар фиброз мавжудлик эҳтимоли юқори булган беморларда кўрсаткичлари эластометрияда натижалар

билан ўзаро ассоциацияси текширилганида, APRI ва FIB 4 шкалаларида фиброзланиш эҳтимоли, мос равишда F0 0,0% ва 3,12% ни, F1 – 9,37% ва 12,50% ни, F2 – 9,37% ва 3,12% ни, ҳамда F3 – 3,12% ва 3,12% ни ташкил этди.

Келтирилган APRI ва FIB4 шкалаларини жигарда эластометрия аниқланган фиброзланиш мавжудлиги ($F1 \leq$) ва фиброзланиш мавжуд эмаслиги (F0) эҳтимолий башоратлашдаги прогностик аҳамияти AUROC анализи орқали текширилиб кўрилганида, биринчи гуруҳда фиброзланиш мавжудлигини башоратлашда иккала усул ҳам статистик аҳамиятли предикторлар сифатида аҳамиятга эгаллиги аниқланди ($p < 0,05$). Шу билан бирга, келтирилган шкалалардан эластометрия орқали аниқланган жигарда фиброз жараёни мавжудлигини башоратлашда, APRI шкаласи ($AUC = 0.878$) FIB4 шкаласига ($AUC = 0.714$) нисбатан юқори прогностик аҳамиятга эгаллиги аниқланди.



3-расм. Жигар фиброзини башоратлашда қўлланилган ноинвазив тестларнинг 1 гуруҳ бўйича AUROC таҳлили натижалари

Худди шундай солиштирма таҳлил 2-гуруҳ бўйича ҳам ўтказилди. Яъни СВГС ва СЮЕ коморбидликда кечаётган анемия аниқланган беморларда жигар фиброз даражаси ноинвазив усулларда зардобдаги кўрсаткичларга асосланган тестлар ва эластометрия натижалари солиштирма баҳоланди (5-жадвал).

5-жадвалда келтирилганидек, иккинчи гуруҳ беморларида жигар фибрози индексини баҳоловчи ноинвазив ва инвазив усуллар кўрсаткичлари солиштирма таҳлилида APRI тестида фиброз эҳтимолиги паст бўлган ҳолатлар 19,20% ни ташкил этган бўлса, бу кўрсаткич ноинвазив инструментал усулда (эластометрия) F0 – 18,0% ва F1 – 1,28% ни ташкил қилди. FIB 4 шкаласида эса фиброз эҳтимолиги паст ҳолатлар 51,28% ни, эластометрияда F0 37,20% ни, F1 – 8,97% ни ва F2 – 2,56% ва F3 – 2,56% ни ташкил этди.

ЖФ ҳолати ҳақида мавҳум маълумот берувчи “кулранг зона” кўрсаткичи билан боғлиқ APRI ва FIB 4 шкалаларида фиброзланиш билан ассоциацияси, мос равишда қуйидагича – F0 – 36,0% ва 15,40% ни, F1 – 18,0%

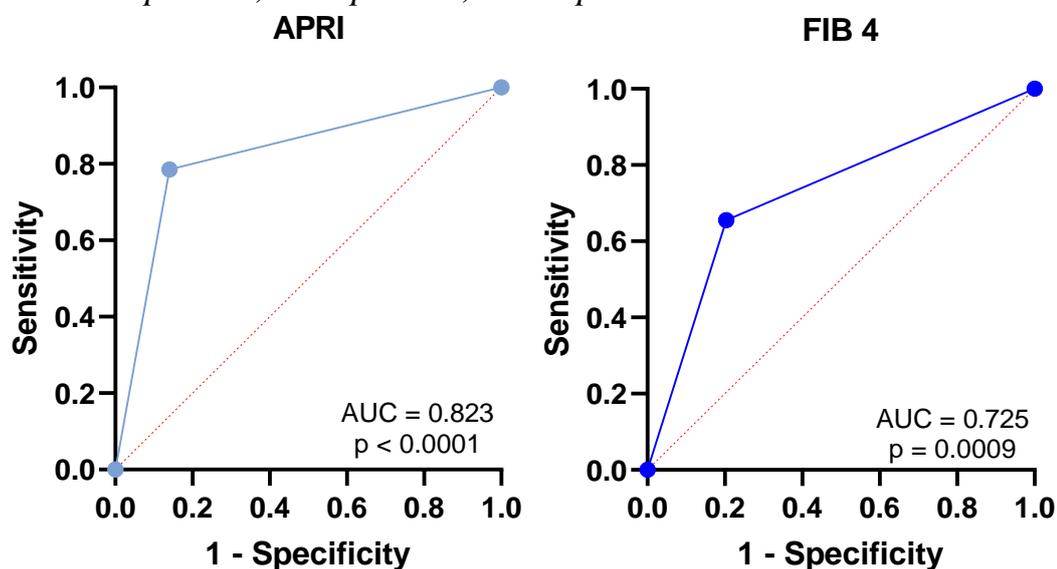
ва 12,80% ни, F2 – 1,28% ва 0,0% ни, F3 – 1,28% ва 0,00% ни, ташкил этган бўлса, текширилган шкалалар фиброз мавжудлик эҳтимоли юқори булган беморларда кўрсаткичлари эластометрияда натижалар билан ўзаро ассоциацияси текширилганида, APRI ва FIB 4 шкалаларида фиброзланиш эҳтимоли, мос равишда F0 8,97% ва 10,25% ни, F1 – 7,69% ва 5,13% ни, F2 – 5,13% ва 3,85% ни, ҳамда F3 – 2,56% ва 1,28% ни ташкил этди.

5- жадвал

СВГС + СЮЕ ва анемия мавжуд беморларда жигар фибрози индексини баҳоловчи ноинвазив усуллар натижалари солиштирма таҳлили

ЖФИ усуллари	Кўрсаткичлар	%	Эластометрияда фиброз даражалари (%)			
			F0	F1	F2	F3
APRI	<0.3	19,2	18,0	1,28	0,0	0,0
	0.3-1.0	56,45	36,0	18,0	1,28	1,28
	1.0<	24,35	8,97	7,69	5,13	2,56
FIB 4	<1.45	51,28	37,20	8,97	2,56	2,56
	1.45-3.25	28,21	15,40	12,8	0,0	0,0
	3.25<	20,51	10,25	5,13	3,85	1,28

Изоҳ: СВГС – сурункали вирусли гепатит С, СЮЕ – сурункали юрак этишмовчилиши. Статистик ишончлилик даражаси иккинчи гуруҳга нисбатан: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.



4-расм. Жигар фиброзини башоратлашда қўлланилган ноинвазив тестларнинг 2 гуруҳ бўйича AUROC таҳлили натижалари

Келтирилган APRI ва FIB4 шкалаларини жигарда эластометрия аниқланган фиброзланиш мавжудлиги ($F1 \leq$) ва фиброзланиш мавжуд эмаслиги (F0) эҳтимолий башоратлашдаги прогностик ахамияти AUROC анализи орқали текширилиб кўрилганида, биринчи гуруҳда фиброзланиш мавжудлигини башоратлашда иккала усул ҳам статистик ахамиятли

предикторлар сифатида ахамиятга эгаллиги аниқланди ($p < 0,05$). Шу билан бирга, келтирилган шкалалардан эластометрия орқали аниқланган жигарда фиброз жараёни мавжудлигини башоратлашда, APRI шкаласи ($AUC = 0.823$) FIB4 шкаласига ($AUC = 0.725$) нисбатан юқори прогностик ахамиятга эгаллиги аниқланди.

Биз тадқиқот ишимизда юрак фаолиятини баҳолашда СЮЕ функционал синфлари ва ЖФИ ни аниқловчи тестлар кўрсаткичлар орасидаги патогенетик боғлиқлик эҳтимоллар нисбати (OR) ва 95% ишончлилик даражаси (95%CI) кўрсаткичлари орқали аниқланди (6- жадвал).

6- жадвал

СЮЕ ва СВГС коморбидликда кечган беморларда юрак етишмовчилиги функционал синфлари ва жигар фибрози индекслари орасидаги патогенетик боғлиқлик таҳлили

Жигар фибрози индекслари	II ФС	III ФС	IV ФС
APRI	1.27* [0.65-2.29]	1.76* [0.76-4.14]	2.16* [0.98-6.15]
FIB 4	0.77 [0.34-1.83]	1.04 [0.56-1.54]	1.29* [0.69-3.25]

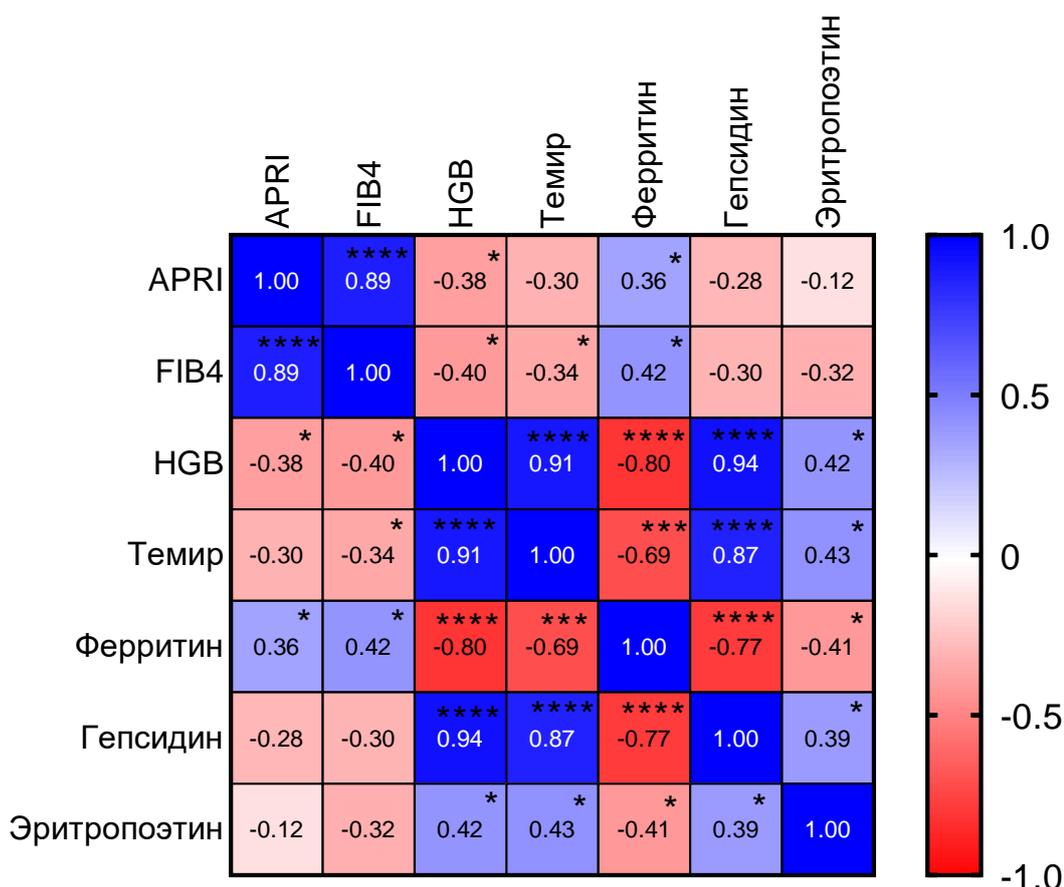
Изоҳ: *- жигар фибрози индекслари орасидаги фарқлар ишончлилиги ($p < 0.05$); ФС – функционал синф

6-жадвалда келтирилганидек, ЖФИ нинг хар иккала шаклида ҳам фиброз даражаси СЮЕ функционал синфи даражасига мос равишда тўғри пропорционал боғлиқликни кўрсатмоқда, яъни ФС даражаси ошиб бориши билан жигар фиброз даражасини кўрсатувчи параметрлар ошиб бориши аниқланди.

Шунга мос равишда, ЖФИнинг APRI тести ва функционал синфлар даражалари ўзаро корреляцион анализи орқали текширилганида (5-расм), APRI тести ва СЮЕ ФС II даражаси билан ўрта кучдаги мусбат корреляция ($r = 0,61$; $p < 0,05$), APRI тести ва СЮЕ ФС III даражаси билан кучли мусбат корреляция ($r = 0,69$; $p < 0,05$), APRI тести ва СЮЕ ФС IV даражаси билан кучли мусбат корреляция ($r = 0,78$; $p < 0,05$) эга эканлиги аниқланди.

Шуниндек, ЖФИнинг FIB4 шкаласи ва функционал синфлар даражалари ўзаро корреляцион анализи орқали текширилганида (6-расм), FIB4 шкаласи ва СЮЕ ФС II даражаси билан кучсиз мусбат корреляция ($r = 0,28$; $p > 0,05$), FIB4 шкаласи ва СЮЕ ФС III даражаси билан ўрта кучдаги мусбат корреляция ($r = 0,46$; $p < 0,05$), FIB4 шкаласи ва СЮЕ ФС IV даражаси билан ўрта кучдаги мусбат корреляция ($r = 0,54$; $p < 0,05$) эга эканлиги аниқланди.

Тадқиқотимиз вазифаларидан бири бу СВГС мустақил, ҳамда СВГС ва СЮЕ коморбидликда кечган беморларда анемия ривожланишининг ўзига хослиги, унинг жигар фибрози ривожланишига таъсирини ўрганишдан иборат бўлди (7- ва 8-расмлар).



7 – расм. СВГС мавжуд беморлардаги феррокинетика кўрсаткичлари ва жигар фибрози индекси орасидаги корреляцион матрикс.

Статистик ишончлик даражаси: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; **** – $p < 0.0001$.

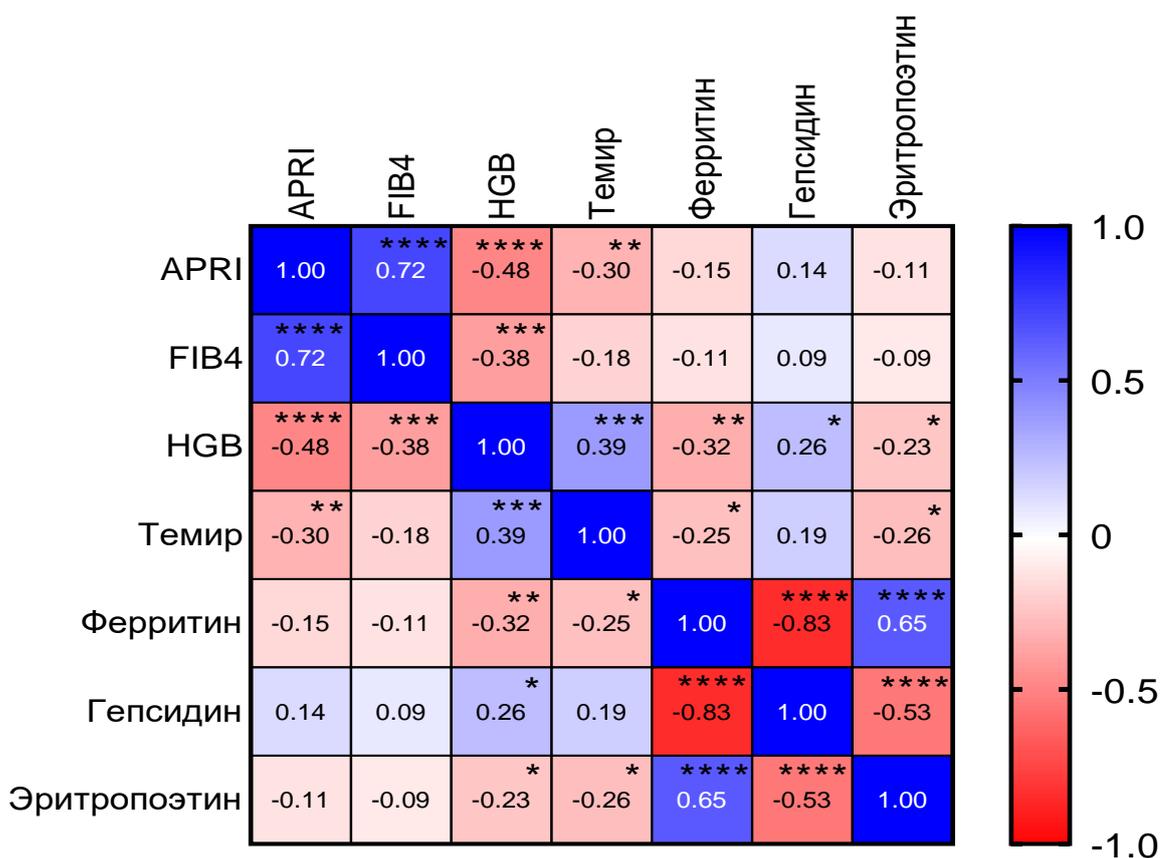
7-расмда келтирилганидек, биринчи гуруҳ беморларида APRI ва FIB4 кўрсаткичлари кучли мусбат ($r = 0,89$; $p < 0,0001$) корреляцияга эkanлиги шу билан бирга, келтирилган кўрсаткичлар, мос равишда гемаглобин кўрсаткичи билан, ўртача кучдаги тескари боғланиш (мос равишда, $r = -0,38$ ва $r = -0,40$; $p < 0,05$) ва зардобдаги темир миқдори орасида тескари кучсиз ($r = -0.30$; $p > 0.05$) ва ўрта кучдаги ($r = -0.34$; $p < 0.05$), ферритин кўрсаткичи билан тўғри ўрта кучдаги боғланиш (мос равишда, $r = 0,36$ ва $r = 0,42$; $p < 0,05$) мавжудлиги аниқланди, бошқа томондан келтирилган шкалалар ва гепсидин, ҳамда эритропоэтин кўрсаткичлари орасида статистик ишончли корреляцион боғланиш аниқланмади ($p > 0,05$).

Шуниндек, гемаглобин ва зардобдаги темир миқдори орасида, статистик ишончли кучли мусбат корреляцион боғланиш ($r = 0,91$; $p < 0,0001$) мавжуд бўлса, келтирилган кўрсаткичлар ва ферритин кўрсаткичи орасида, тескари кучли корреляцион боғланиш (мос равишда, $r = -0,80$; $p < 0,0001$ ва $r = -0,69$; $p < 0,001$), гепсидин кўрсаткичи билан кучли мусбат боғланиш, (мос равишда, $r = 0,94$; $p < 0,0001$ ва $r = 0,87$; $p < 0,0001$), эритропоэтин кўрсаткичи билан ўрта кучдаги мусбат корреляцион боғланиш (мос равишда, $r = 0,42$; $p < 0,05$ ва $r = 0,43$; $p < 0,05$) мавжудлиги аниқланди.

Бундан ташқари, ферритин ва гепсидин кўрсаткичлари ўзаро кучли тескари боғланишга эгаллиги аниқланган бўлса ($r = -0,77$; $p < 0,0001$), келтирилган кўрсаткичлар ва эритропоэтин орасида, мос равишда ўрта кучдаги тескари ($r = -0,41$; $p < 0,05$) ва ўрта кучдаги тўғри ($r = 0,39$; $p < 0,05$) корреляцион боғланиш мавжудлиги топилди.

СВГС ва СЮЕ коморбид кечганда ривожланган анемиянинг жигар фибрози ривожланишига таъсирини аниқлаш мақсадида ЖФИ кўрсаткичлари ва феррокинетика кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқликларни ўрганиб чиқдик (6-жадвал).

Жадвалдаги кўрсаткичлардан англаш мумкинки, гемоглобин миқдори камайиши жигарда фиброз жараёнини кучайтиради. Бу хусусият иккала гуруҳ феррокинетика кўрсаткичлари солиштирма таҳлилида ҳам аниқланган эди. Зардобдаги темир, ферритин ва эритропоэтин кўрсаткичлари ва ЖФИ орасида мусбат, ишончли корреляцион боғлиқликлар FIB 4 индекси натижаларида кўпроқ намоён бўлди.



8– расм. СВГС ва СЮЕ коморбид кечган беморлардаги феррокинетика кўрсаткичлари ва жигар фибрози индекси орасидаги корреляцион матрикс.

Статистик ишончлилик даражаси: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$.

8-расмда келтирилганидек, иккинчи гуруҳ беморларида APRI ва FIB4 кўрсаткичлари кучли мусбат ($r = 0,72$; $p < 0,0001$) корреляцияга эkanлиги шу билан бирга, келтирилган кўрсаткичлар, мос равишда гемаглобин кўрсаткичи билан, ўртача кучдаги тескари боғланиш (мос равишда, $r = -0,48$ ва $r = -0,38$; $p < 0,05$) ва зардобдаги темир миқдори орасида, тескари кучсиз (мос равишда, $r = -0,30$; $p < 0,01$ ва $r = -0,18$; $p > 0,05$) боғланиш аниқланган бўлса, бошқа томондан, келтирилган шкалалар ва ферритин, гепсидин, ҳамда эритропоэтин кўрсаткичлари орасида статистик ишончли корреляцион боғланиш аниқланмади ($p > 0,05$).

Бундан ташқари, ферритин ва гепсидин кўрсаткичлари ўзаро кучли тескари боғланишга эгаллиги аниқланган бўлса ($r = -0,83$; $p < 0,001$), келтирилган кўрсаткичлар ва эритропоэтин орасида, мос равишда ўрта кучдаги мусбат ($r = 0,65$; $p < 0,001$) ва ўрта кучдаги манфий ($r = -0,54$; $p < 0,0001$) корреляцион боғланиш мавжудлиги топилди.

9 -жадвал

Сурункали вирусли гепатит С ва сурункали юрак етишмовчилиги коморбид холдаги патогенезида анемия ривожланишини башоратлашда феррокинетика кўрсаткичларининг ахамияти

Кўрсаткичлар	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
Зардобдаги темир миқдори	0.923	0.94	0.930	188.0	44.8-788,6	<0.001
Ферритин	0.974	0.96	0.968	912	124.3-6692	<0.001
Эритропоэтин	0.795	0.86	0.820	38.10	13.44-107.90	<0.001
Гепсидин	0.987	0.96	0.976	1848	163.1-20936	<0.001

Изоҳ: Прогностик самарадорлик (AUC) ва эхтимоллар нисбати (OR) кўрсаткичларини ҳисоблашдаги бўсага чегараси – (Mean+2σ) асосий гуруҳи бўйича ҳисобланди.

9-жадвалда келтирилганидек, СВГС ва СЮЕ коморбид холдаги патогенезида анемия ривожланишини прогнозлашда феррокинетик кўрсаткичлар ахамияти текширилганида, зардобдаги темир миқдори анемия ривожланганлиги ва/ёки ривожланиши ҳавфи 188,0 марта (95%CI: 44,8-788,6; $p < 0,001$) юқорилиги, ва анемия ривожланишини прогнозлашдаги ахамияти аъло сифатли (AUC = 0,93) эkanлигини кўрсатди. Шуниндек, ферритин миқдори СВГС ва СЮЕ касалликлари коморбид холдаги патогенезида анемия ривожланганлиги ва/ёки ривожланиши ҳавфи 912 марта (95%CI: 124,3-6692; $p < 0,001$) юқорилиги, ва анемия ривожланишини прогнозлашдаги ахамияти аъло сифатли (AUC = 0,968) эkanлигини кўрсатди. Бундан ташқари, эритропоэтин миқдори анемия ривожланганлиги ва/ёки ривожланиши ҳавфи 38,10 марта (95%CI: 13,44-107,90; $p < 0,001$) юқорилиги, ва анемия

ривожланишини прогнозлашдаги ахамияти жуда яхши сифатга эга ($AUC = 0,82$) эканлигини кўрсатди. Шуниндек, гепсидин миқдори СВГС ва СЮЕ касалликлари коморбид холдаги патогенезида анемия ривожланганлиги ва ёки ривожланиши хавфи 1848,00 марта ($95\%CI: 163,1-20936,0$; $p < 0,001$) юқорилиги, ва анемия ривожланишини прогнозлашдаги ахамияти юқори даражада ($AUC = 0,76$) эканлигини кўрсатди.

ХУЛОСАЛАР

“Сурункали гепатит С ва юрак етишмовчилиги бўлган беморлардаги камқонлик ташхисотининг феррокинетик предикторлари” мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. СВГС билан касалланган, аммо СЮЕ мавжуд бўлмаган беморларда, енгил даражали камқонлик 28.1% беморда, ўрта оғирликдаги анемия 50% беморда, оғир даражали анемия 21.9% беморда кузатилган бўлса, иккинчи гуруҳ яъни СВГС ва СЮЕ мавжуд бўлган беморларда енгил даражадаги анемия 16.6 % беморларда аниқланиб, ўрта оғирликдаги анемия 47.5% беморда ва оғир даражадаги анемия 35.9% беморда аниқланди.

2. СВГС ва СЮЕ коморбид кечганда кузатилган анемия фонида жигар фибрози учраш даражаси юқори бўлган беморлар сони APRI шкаласи бўйича 23,35% ни ва FIB-4 тести бўйича 20,51% ни ташкил этди. Бу биринчи гуруҳ кўрсаткичига нисбатан, мос равишда 1,11 марта ($p < 0,05$) ва 1,31 марта ($p < 0,05$) юқори.

3. СВГС+СЮЕ+анемия коморбидликда кечгаётган беморларда жигар фибрози индексин баҳолашда APRI шкаласи учун, мос равишда $AUC = 0,878$ ва $AUC = 0,878$, FIB4 шкаласи учун мос равишда, $AUC = 0,823$ ва $AUC = 0,725$ прогностик ахамиятга эга эканлиги аниқланди.

4. СВГС касаллиги мавжуд беморлар ва СВГС ва СЮЕ касалликлари коморбид холда кечган беморларда келтирилган кўрсаткичларда ўзаро солиштирилганида, зардобдаги темир миқдори, иккинчи гуруҳда 46,7% га пастлиги, ферритин кўрсаткичи иккинчи гуруҳда 24,9% га баландлиги ($p < 0,05$), эритропоэтин кўрсаткичи иккинчи гуруҳда 35,0% га ошганлиги ($p < 0,05$) аниқланди.

5. СВГС патогенезида анемия ривожланишини прогнозлашда феррокинетик кўрсаткичлар ахамияти текширилганида, зардобдаги темир, ферритин, эритропоэтин ва гепсидин миқдорлари анемия ривожланишини прогнозлашдаги ахамияти, мос равишда аъло сифатли ($AUC = 0,90$), аъло сифатли ($AUC = 0,99$) қониқарли сифатли ($AUC = 0,99$) ва аъло сифатли ($AUC = 0,99$) эканлигини кўрсатди.

Иккинчи гуруҳда, СВГС ва СЮЕ коморбид холдаги патогенезида анемия ривожланишини прогнозлашда феррокинетик кўрсаткичлар ахамияти текширилганида, зардобдаги темир, ферритин, миқдори анемия ривожланишини прогнозлашдаги ахамияти аъло сифатли ($AUC = 0,93$), аъло сифатли ($AUC = 0,968$), жуда яхши сифатли ($AUC = 0,82$) ва аъло сифатли ($AUC = 0,76$) эканлигини кўрсатди.

6. Сурункали вирусли гепатит С ва юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда анемия ривожланишини башоратлашда уни келтириб чиқарувчи патогенетик хавф омиллари жумладан қон зардобида темир ва эритропозетин миқдорини назорат қилиш, олдини олиш мақсадида ноинвазив тестлардан APRI ва FIB-4 асосида ЖФИ ни баҳолаш, юрак функционал ҳолатини коррекциялаш орқали гипоксияни камайтириш лозим.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ РНД.04/30.09.2020.ТІВ.123.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МУХАМЕДЖАНОВА МАСТУРА ХАЯТОВНА

**ФЕРРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
АССОЦИИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.00.05- Внутренние болезни

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

УРГЕНЧ -2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2023.1.PhD/Tib3298

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.urgfiltma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Ахмедова Нилуфар Шариповна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Жаббаров Озимбай Отахонович Доктор медицинских наук, профессор
	Болтаев Камол Жумаевич Доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Таджикистанский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.09.2021.Tib.123.01 при Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии. Адрес: Хорезмская область г. Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом -28. Тел./факс: (+998622248484).

С диссертацией можно ознакомиться на Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: Хорезмская область г. Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом -28. Тел./факс: (+998622248484).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 год.
(Протокол рассылки № ___ от «___» _____ 2024 года)

Р.Ю. Рузибаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

З.Ф. Джуманиязова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Р.Б.Абдуллаев

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость диссертационной работы. Одной из широко изучаемых проблем современной медицины сегодня является коморбидность. В связи с этим особое внимание в последние годы уделяется заболеваниям, имеющимся или возникающим на основе основного заболевания и отличающимся от него. Одним из таких коморбидных состояний является сочетание патологий печени и сердца. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что 30% пожилого населения планеты страдают заболеваниями печени. Заболевания печени являются одной из основных причин инвалидности и входят в десятку ведущих причин смертности. Более 70 миллионов человек на Земле инфицированы хроническим вирусным гепатитом С. На сегодняшний день ХВГС является одной из основных причин хронического воспаления печени и цирроза печени и считается одной из глобальных проблем мировой медицины (Dash et al., 2020).

Научные исследования, проводимые во всем мире, указывают, что инфицирование гепатотропными вирусами является одной из основных причин хронических заболеваний печени, которые становятся наиболее актуальной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. Распространенность ХВГС варьируется от 1–5% в Европе до 1–4% в США, в зависимости от плотности населения и распространенности факторов риска. ХВГС протекает бессимптомно и обычно проявляется рядом внепеченочных симптомов и заканчивается такими осложнениями, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Воспаление при вирусном гепатите С имеет системный характер, при этом установлено, что у больных наблюдаются поражение иммунной системы, нарушения обмена веществ, почек, сердечно-сосудистой системы (Nevola et al., 2021). Анемия при хронических диффузных заболеваниях печени развивается на основе сложных патогенетических процессов, в основе которых лежит сложное нарушение эритропоэза.

На сегодняшний день в нашей республике поставлено ряд задач, направленных на коренное совершенствование системы здравоохранения, адаптацию оказания медицинских услуг населению к требованиям мировых стандартов и снижение заболеваемости инфекционными хроническими заболеваниями в различных ее регионах «...повышение эффективности качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, создание действующих моделей услуг патронажа и проведения медицинских осмотров, поддержки здорового образа жизни и профилактики болезней...» (Гиёсова Н.О. 2023).

¹ Poller W, Haghighia A, Kasner M, Kaya Z, Bavendiek U, Wedemeier H, et al. Cardiovascular Involvement in Chronic Hepatitis C Virus Infections – Insight from Novel Antiviral Therapies. J Clin Transl Hepatol. 2018;6(2):161-167.

Принят Указ Президента «О совершенствовании мер по борьбе с распространением отдельных вирусных инфекций» (УП-243 от 16.05.2022). Согласно указу, с 1 июля 2022 года количество скрининговых обследований населения республики на вирусные гепатиты типов «В» и «С» достигнет 1 миллиона, количество обследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) дойдут до 15 тысяч, лечение больных, инфицированных вирусным гепатитом С достигнуто 10,5 тысяч человек. Согласно этому решению до 1 ноября 2022 года создан единый электронный регистр хронических вирусных заболеваний печени.

Настоящая диссертационная работа в определенной степени служит реализации задач, выделенных в нормативно-правовых документах, таких как, Решение Президента Республики Узбекистан РП-№6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», Указом УП-4887 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и УП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы» и другие нормативные акты, связанные с этой деятельностью.

Соответствие исследований приоритетам развития науки и технологий республики. Данное исследование является шестой частью республиканского проекта развития науки и технологий. Оно проводилось в соответствии с приоритетным направлением «Медицина и фармакология».

Уровень изученности проблемы. Результаты научных исследований показали, что инфицирование гепатотропными вирусами является одной из основных причин хронических заболеваний печени, которая становится наиболее актуальной медико-социальной проблемой здравоохранения (Д.В. Данцов и др., 2023). Высокая частота вирусных гепатитов, их хроногенный потенциал, цирроз и первичный рак печени, встречаемость заболевания у молодых людей трудоспособного возраста определяют актуальность и важность дальнейшего изучения этой проблемы. На ХВГВ и ХВГС приходилось 96% случаев смерти от хронического гепатита.

В большом количестве исследованиях указано, что вирусы гепатита проявляются в организме человека с признаками иного поражения, чем печень, 23,7% этих повреждений соответствуют поражению миокарда (Чистякова М.В. и др., 2020). Гепатокардиальные взаимоотношения усугубляют течение основного заболевания. Наличие анемии у этих больных, в свою очередь, углубляет состояние коморбидности и требует специфического подхода к лечению больных. Учитывая высокий риск смертности и инвалидности при этих заболеваниях, Всемирная ассамблея здравоохранения оценила вирусный гепатит как неотложную стратегию в области здравоохранения и разработала стратегический план на 2016-2021

годы. Основная цель стратегии — снизить количество новых случаев ХВГ на 90% и уровень смертности на 60% к 2030 году.

По данным ВОЗ, более 71 миллиона населения мира инфицированы ХГС. Хотя сегодня этот показатель составляет менее двух раз, субклиническое течение заболевания, поздняя его диагностика и манифестация с осложнениями увеличивают смертность и инвалидность (Лиознов Д.А., Дунаева Н.В. и др., 2019).

Патогенез развития ХВГС на сегодняшний день до конца не изучен. В частности, распространены внепеченочные осложнения заболевания, что ускоряет прогрессирование основного заболевания - цирроза и фиброза печени, приводит к повышению уровня летальности больных. Вопросы, связанные со скринингом, диагностикой и лечением, должны решаться в каждой стране, особенно на уровне местных медицинских учреждений. В этом процессе важно сотрудничество семейных врачей, поскольку они обладают медицинскими знаниями и работают вместе, чтобы помочь пациентам получить оптимальное лечение.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) является наиболее распространенной среди анемий в мире (уступает только железодефицитной анемии) и развивается и протекает совместно с инфекционными, ревматическими и опухолевыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом, циррозом печени, и т. д. (К.Ж. Болтаев, Н.Ш. Ахмедова, Г.Т. Сулаймонова 2021).

Наличие анемии приводит к снижению оксигенации органов и тканей, снижению физической активности, появлению слабости и ухудшению качества жизни. Следует помнить, что у больных АХЗ часто наблюдается сложная патология – могут нарушаться функции почек, сердца, печени и т.д. (Н.Ш. Ахмедова, Г.Т. Сулаймонова, 2021).

Несмотря на достигнутые успехи в этиотропном лечении, возникновение неприятных осложнений в ходе лечения вынуждает снизить дозу препарата, а в некоторых случаях и вовсе отменить его. Основными побочными эффектами, которые вынуждают снижение дозы ПВТ, являются депрессия, цитопения и дисфункция щитовидной железы. Появление гематологических признаков приводит к снижению качества жизни больных, увеличению продолжительности непрерывного наблюдения и сокращению периода резистентности организма к вирусу. Побочными эффектами являются наиболее распространенные - анемии, исследования показывают, что гемолитическая анемия часто обусловлена комбинированным этиотропным действием. Снижение количества гемоглобина от 30 г/л до показателей ниже ПВТ выявлено в 54% случаев.

Вышеизложенные мнения и разнообразие результатов исследований указывают на острую необходимость изучения феррокинетики при ХВГ в особенности при коморбидных состояниях. Именно с этой точки зрения вопросы, поднятые в данной работе, еще недостаточно изучены и требуют собственного решения.

Связь темы диссертации с научными планами вуза, в котором выполнена диссертация.

Данная диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сины в соответствии с планом научно-исследовательской работы (22/24.03.2021) в рамках темы «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактика пред патологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухары» (2017-2021 гг.).

Цель исследования: определить прогностическое значение феррокинетических показателей в диагностике анемии у больных сердечной недостаточностью, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С, и провести раннюю диагностику анемии в этих коморбидных случаях, разработать профилактические мероприятия.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и уровень анемии у больных коморбидным хроническим вирусным гепатитом С и сердечной недостаточностью.
2. Оценка уровня влияния анемии на клиническое течение и осложнения хронического вирусного гепатита С и сердечной недостаточности.
3. Определить диагностическое и прогностическое значение феррокинетических показателей при коморбидных состояниях хронического вирусного гепатита С и сердечной недостаточности.
4. На основе результатов исследований усовершенствование мероприятий по прогнозированию и профилактике развития анемии у больных хроническим вирусным гепатитом С и сердечной недостаточностью.

В качестве **объекта исследования** были включены 110 больных хроническим вирусным гепатитом С, находящихся на лечении в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре и областной инфекционной больнице. У 32 пациентов имелся ХВГС без хронической сердечной недостаточности, а у 78 пациентов — ХВГС и хроническая сердечная недостаточность как коморбидное состояние. Сравнивались клинические и лабораторные аспекты анемии в обеих группах.

Предмет исследования – капиллярная и венозная кровь, плазма крови.

Методы исследования. В ходе исследования использовались следующие методы: вирусный гепатит диагностировали с помощью общеклинических лабораторных, биохимических исследований, ПЦР, ИФА-анализа, определение феррокинетических показателей в крови (содержание сывороточного железа, ферритина, гепсидина, TGF-β), функциональные диагностические исследования - УЗИ печени, фиброскан и ЭХОКГ, также, статистический анализ.

Научная новизна его исследований заключается в следующем:

установлено преобладание патогенетически хронической воспалительной анемии и снижение эффективности ферротерапии у больных хроническим вирусным гепатитом С и хронической сердечной недостаточностью;

доказано, что анемия у больных хроническим вирусным гепатитом С усиливает сердечную недостаточность и усугубляет течение основного заболевания;

на основе анализа корреляций между феррокинетическими показателями и гепсидином доказано, что анемия при коморбидной патологии печени и сердца является прогностическим маркером развития фиброза печени;

разработаны меры профилактики развития фиброза печени путем неинвазивного определения функции печени на основе лабораторных маркеров при коморбидности хронического вирусного гепатита С и хронической сердечной недостаточности на фоне анемии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

изучено значение анемии в развитии хронической сердечной недостаточности у больных хроническим вирусным гепатитом С, оценены и внедрены в практику феррокинетические показатели;

выявлены маркеры, прогнозирующие течение заболевания и развитие фиброза на фоне хронического вирусного гепатита С и ХСН, разработаны методические рекомендации;

научно доказано, что раннее выявление анемии при коморбидном хроническом вирусном гепатите С и ХСН предупреждает развитие и осложнения основного заболевания;

Достоверность результатов исследования. Теоретический подход и современные методы, использованные в исследовании, методологическая правильность проведенных обследований, адекватность количества пациентов, достаточность отобранного материала, основа общеклинических, биохимических и статистических методов исследования, сравнение результатов исследования с международными и локальными исследованиями, заключение, утверждение полученных результатов компетентными структурами и обоснование достоверности результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Оценена научная значимость результатов исследования у больных коморбидным хроническим вирусным гепатитом С и ХСН, оценены клинические особенности развития анемии, доказана корреляция между феррокинетическими показателями и лабораторными показателями оценки функции печени. Оценена диагностическая и прогностическая ценность ферритина, трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина по феррокинетическим показателям в прогнозировании течения хронических вирусных гепатитов и хронической сердечной недостаточности. Важность определения диагностических критериев феррокинетики и воспалительных процессов в диагностике анемий хронических заболеваний объясняется рекомендацией использования ферритина и коэффициента насыщения трансферрина в качестве прогностических критериев.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что доказана возможность повышения эффективности лечения путем оценки и анализа корреляции показателей феррокинетики и воспалительных

процессов в профилактике развития анемии, наблюдаемой у коморбидных больных хроническими вирусными гепатитами С и ХСН, раннее выявление анемических состояний, прогнозирование и профилактика развития хронических соматических заболеваний.

Внедрение результатов исследований.

На основании научных результатов изучения феррокинетических предикторов диагностики анемии у больных хроническим гепатитом С и сердечной недостаточностью:

Утверждена методическая рекомендация «Совершенствование диагностики распространенной рефрактерной анемии на фоне хронического гепатита С и сердечной недостаточностью», разработанные в целях улучшения выявления и диагностики феррокинетических предикторов распространенной анемии у больных хроническим вирусным гепатитом С и сердечной недостаточностью (Справка Минздрава от 27 июня 2022 г. 8н-д/№737) В настоящей рекомендации согласованы особенности анемии, развивающейся при коморбидных состояниях хронического вирусного гепатита С и сердечной недостаточности и клинико-лабораторные методы ее прогнозирования;

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Каганского городского медицинского объединения Бухарской области, практическую деятельность Бухарского городского медицинского объединения (Заключение Министерства здравоохранения №05/48 от 26 августа 2024 г.) Внедрение результатов, путем профилактики хронического вирусного гепатита С с хронической сердечной недостаточностью, улучшения течения заболевания за счет профилактики анемии, замедления процесса фиброза, определения тяжести заболевания по феррокинетическим показателям, профилактики осложнений, течения заболевания у больных, ранняя диагностика и прогнозирование.

Утверждение результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 7 статей опубликовано в научных изданиях, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, в которых изложены основные научные результаты докторских диссертаций ВАК Республики Узбекистан рекомендованных к публикации.

Объем и структура диссертации. Состав диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 104 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и необходимость научно-исследовательской работы, описываются ее цель и задачи, объект и предмет, указывается ее совместимость с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, ее научная новизна и практическая направленность. Описываются результаты, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику. Приводится информация о структуре диссертации, опубликованных работах.

Первая глава диссертации под названием **«Литературный обзор»** содержит результаты исследований по теме, анализ зарубежной и отечественной литературы. Также, исходя из цели исследования, в обзоре литературы приводятся сведения о проблеме анемии, наблюдаемой при коморбидности хронических вирусных заболеваний печени и хронической сердечной недостаточности, анемии хронических заболеваний, а также причинах анемии при хронической сердечной недостаточности и заболеваний печени. Представлено раннее выявление современных маркеров для диагностики анемий при заболеваниях печени и сердечно-сосудистой системы у больных ХВГ и их прогностические аспекты.

Во второй главе диссертации **«Материалы исследований и методы исследования»** дается общая характеристика материалов исследования, подробно разъясняются методы исследования.

В качестве источника исследования взято 110 больных хроническим вирусным гепатитом С проходящих лечение в гастроэнтерологическом отделении многопрофильного медицинского центра Бухарской области. Больные были разделены на 2 большие группы. Первую группу составили 32 пациента, страдающих хроническим вирусным гепатитом С и невыявленным ХСН, вторую группу — 78 больных с коморбидным хроническим вирусным гепатитом С и ХСН. Средний возраст больных составил $53,69 \pm 1,7$ года, из них 51,82% женщин, 48,18% мужчин, длительность заболевания $5,4 \pm 0,8$ года.

В качестве контрольной группы были взяты 50 практических здоровых добровольцев.

Между группами проведен сравнительный анализ показателей периферической крови и показателей феррокинетики как маркеров развития анемии.

Всем пациентам под наблюдением проводились стандартные клинико-лабораторные исследования, в том числе исследовались уровни ферритина, гепсидина, TGF- β , СРБ, для оценки состояния печени АЛТ, АСТ, билирубина, показателей глюкозы, из инструментальных исследований УЗИ, определялся уровень фиброза печени методом фиброскана, ЭХО-КГ для оценки ХСН, APRI и FIB-4 тесты для определения индекса фиброза печени.

При анализе изучаемых показателей с использованием вариационных параметрических и непараметрических статистических методов использовали

среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку среднего показателя (m), относительные величины (%). Статистическую ценность полученных измерений определяли путем изучения нормальности распределения и равенства основных дисперсий (F-критерий Фишера) по критерию эксцесса, а расчет вероятности ошибки (P) определяли по критерию Стьюдента (t). Уровень достоверности $P < 0,05$ считался статистически значимым изменением.

В третьей главе диссертации под названием «Характеристика и диагностические аспекты анемии, развившейся на фоне хронического вирусного гепатита С и хронической сердечной недостаточности» больные, включенные в исследование, были разделены на 2 группы, изучены уровень встречаемости анемии и особенности её взаимосвязи с коморбидными заболеваниями.

Первую группу составили 32 пациента с хроническим вирусным гепатитом С и анемией без ХСН. Средний возраст больных в группе $52,58 \pm 1,27$ года, длительность хронического гепатита $4,1 \pm 0,9$ года.

Вторую группу составили 78 больных с ХВГС, ХСН и анемией. Средний возраст больных $54,81 \pm 2,11$ года, длительность хронического гепатита составляет $6,7 \pm 0,7$ года.

Таблица 1

Проявление клинических признаков у пациентов с ХВГС, независимым и коморбидным с ХСН (%)

Клинические признаки	Основная группа	
	ХВГС n=32	ХВГС+ХСН n=78
Усталость	$62,5 \pm 2,9^{***\wedge\wedge}$	$85,9 \pm 1,9^{***}$
Потеря аппетита	$40,3 \pm 3,0^{***\wedge\wedge}$	$73,1 \pm 2,2^{***}$
Одышка	$6,3 \pm 1,3^{\wedge\wedge}$	$35,9 \pm 3,0^{***}$
Сердцебиение	$15,6 \pm 2,5^{\wedge\wedge\wedge}$	$75,6 \pm 2,1^{***}$
Боль в груди	$18,7 \pm 2,4^{***\wedge\wedge\wedge}$	$46,2 \pm 2,6^{***}$
Выпадение волос	$12,5 \pm 2,6^{***\wedge\wedge\wedge}$	$2,6 \pm 1,7^*$
Гепатомегалия	$26,2^{***\wedge}$	$25,5 \pm 2,2^{***}$
Бледность кожи	$75,0 \pm 2,7^{***}$	$62,8 \pm 2,3^{***}$

*Примечание: ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Уровень статистической достоверности по сравнению с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; уровень статистической достоверности по сравнению с пациентами второй группы: \wedge – $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ – $p < 0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ – $p < 0,01$.*

Как показано в таблице 1, по сравнению с контрольной группой выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) по всем клиническим признакам, за исключением частоты одышки и учащенного сердцебиения в первой группе и выпадения волос во второй группе. С другой стороны, при сравнении групп пациентов такие симптомы, как слабость, потеря аппетита, одышка, учащенное сердцебиение и боль в груди, встречались статистически достоверно с более высокой частотой во второй группе по сравнению с первой группой ($p < 0,05$), а клинический симптом выпадения волос в первой группе оказался статистически значимым ($p < 0,05$).

Общие сведения о результатах общего анализа крови и феррокинетики у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Общая характеристика результатов клинико-функционального, лабораторного и инструментального обследования пациентов, включенных в исследование.

Индикаторы	Контрольная группа n=50	Группа I n=32	Группа II n=78
Гемоглобин (г/л)	128,2±1,84	94,9±3,40****	92,8±2,22****
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	263,1±4,88	214,2±8,44****	204,1±5,1****
АЛТ (Е/л)	23,4±1,55	56,6±5,47****	58,38±5,5****
АСТ (Ед/л)	28,2±1,61	47,26±6,43****	48,24±4,07**
WBC (10 ⁹ /л)	4,40±0,61	5,24±0,29	5,33±0,17**
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,5±1,42	19,22±1,90**	23,3±1,44****^
Свободный билирубин (мкмоль/л)	3,1±0,57	3,77±0,97	17,62±1,62****^^^
СРБ (нг/мл)	4,1±0,26	10,85±0,96****	14,80±1,19****^

*Примечание: Уровень статистической достоверности по сравнению с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$, уровень достоверности по сравнению с показателем первой группы: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$; ^^ – $p < 0,0001$.*

По всем параметрам, перечисленным в таблице 2, установлено, что первая и вторая группы пациентов имели статистически достоверное aberrантное изменение по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), за исключением индекса эритропоэтина в первой группе пациентов и контрольной группе ($p > 0,05$). С другой стороны, у пациентов только с ХВГС и пациентов с коморбидным ХВГС и ХСН при сравнении уровней общего и свободного билирубина во второй группе увеличились на 21,2% ($p < 0,05$) и 4,67 раза ($p < 0,001$) соответственно, индекс СРБ увеличился на 36,4% во второй группе ($p > 0,05$).

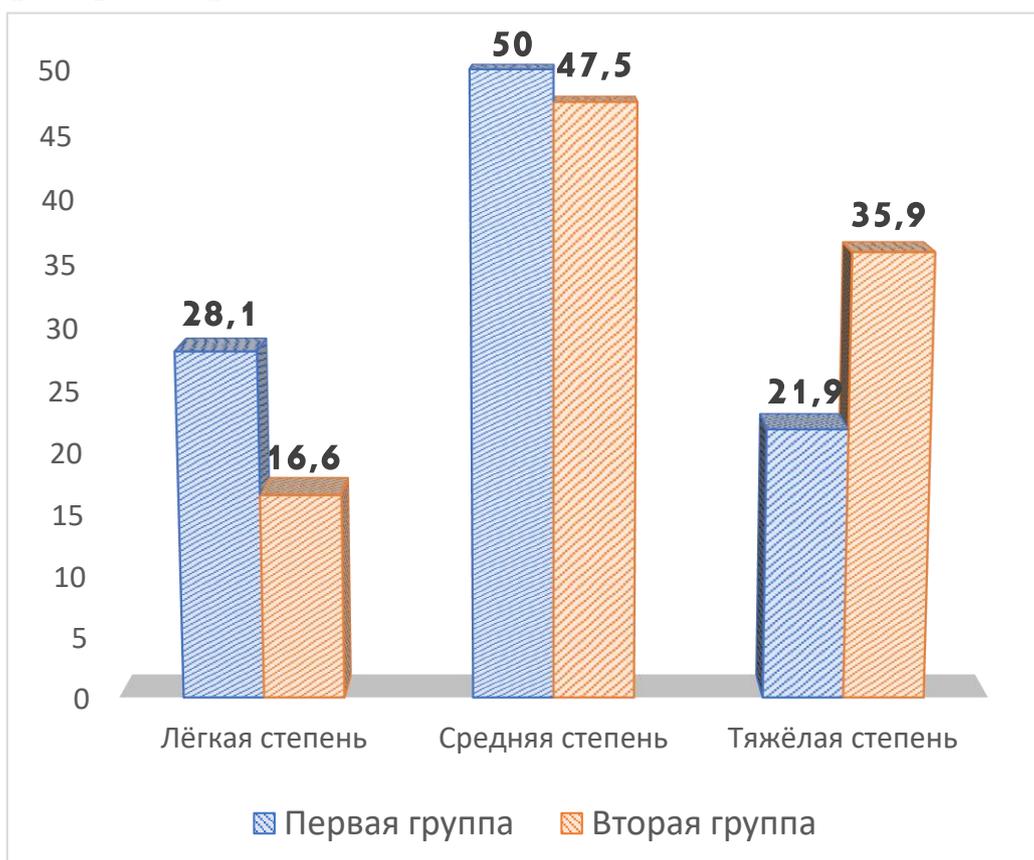


Рисунок 1. Частота уровня анемии в первой и вторых группах пациентов (%)

Об этом свидетельствуют результаты анализа тяжести анемии в первой группе больных (рис. 1 и 2). Легкая степень анемии наблюдалась у 28,1% больных, средний показатель гемоглобина составил $103 \pm 1,1$ г/л. Умеренная анемия выявлена у 50% больных, среднее количество гемоглобина $83,1 \pm 0,9$ г/л., тяжелая анемия наблюдалась у 21,9% больных, показатель гемоглобина в среднем составлял $64,7 \pm 0,9$ г/л ($p > 0,05$). Результаты анализа уровня анемии во второй группе, то есть больных ХВГС и ХСН, показали, что легкая анемия выявлена у 16,6% больных, средний уровень гемоглобина составил $94,2 \pm 0,7$ г/л, умеренная анемия выявлена у 47,5% больных, средний уровень гемоглобина составил $80,6 \pm 0,6$ г/л, тяжелая анемия выявлена у 35,9% больных, средний уровень гемоглобина составил $61,7 \pm 1,12$ г/л ($p > 0,01$).

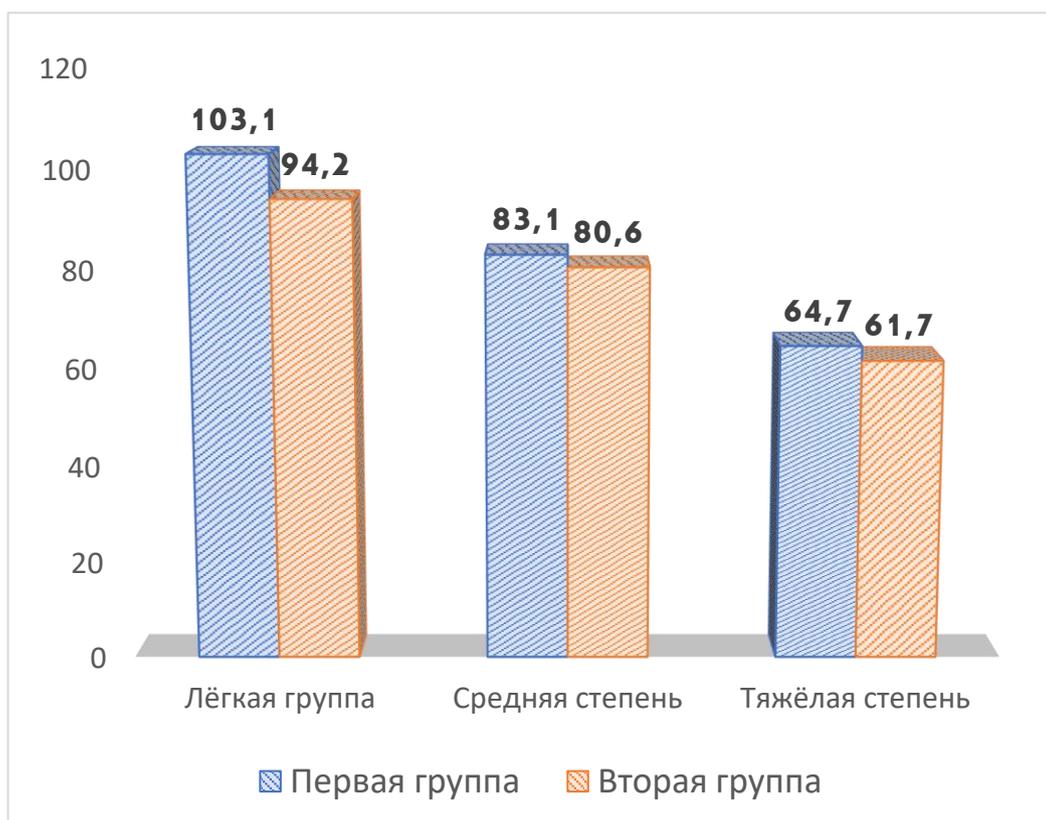


Рисунок – 2. В первой и вторых группах больных среднее количество гемоглобина и соответствие степени анемии.

Из результатов приведенного выше анализа видно, что проблема анемии, наблюдаемая при сочетании ХВГС и ХСН, имеет особое значение.

Итак, это течение заболевания анемией в коморбидном состоянии важно изучить влияние на функцию печени и сердца и усовершенствовать методы его раннего выявления.

«Золотым стандартом» оценки процесса фиброза печени является метод биопсии. Хотя надежность этого метода высока, отвергается пациентами или их родственниками из-за своей инвазивности.

В мировой медицине сегодня проводится большое количество научных и практических исследований по переходу от инвазивных методов диагностики к неинвазивным, и это требование современной медицины.

Таблица 3

Анализ уровней показателей фиброза печени неинвазивными методами в группах, включенных в исследование (%)

Группы	APRI			FIB-4		
	<0,3	«серая зона»	1,0<	<1,45	«серая зона»	3,25<
Первая группа n = 32	31.25	46,88	21.87	53.12	31.255	15 625

Вторая группа n = 78	19.2	56,45	24.35	51,28	28.21	20.51
-------------------------	------	-------	-------	-------	-------	-------

Пояснение: ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Уровень статистической достоверности по сравнению со второй группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Как видно из таблицы 3, в обеих группах определялось количество больных с высокой вероятностью развития фиброза. То есть по методу APRI показатель больше 1,0 составил в 1 группе 21,87%, во 2 группе 24,35%. С другой стороны, по шкале FIB-4 эти показатели составили 15,625% и 20,51% соответственно.

Сравнительный анализ между группами показал следующие результаты. Число больных с низкой вероятностью развития фиброза составило 31,25% в 1-й группе и 19,2% во 2-й группе по методу APRI, 53,12% и 51,28% в 1-й и 2-й группах соответственно по шкале FIB-4.

«Серая зона» составила 46,88% и 31,288% в первой группе больных при соответствующем лечении обоими методами, а во второй группе — 56,45% и 28,21% соответственно. Важно отметить, что в обеих группах пациентов шкала FIB-4 превосходила APRI в прогнозировании наличия фиброза ($p > 0,05$).

С целью оценки прогностической ценности этих двух методов, используемых при определении ИФП, был проведен сравнительный анализ полученных результатов с показателями эластографии (фиброскана) (таблицы 4 и 5).

Таблица 4

Сравнительный анализ результатов неинвазивных и инвазивных методов оценки индекса фиброза печени у больных ХВГС и анемией

методы ИФП	Индикаторы	%	Степень фиброза при эластометрии (%)			
			F0	F1	F2	F3
APRI	<0.3	31.25	25,0	6.25	0,0	0,0
	0.3-1.0	46,48	21.87	25,0	0,0	0,0
	1.0<	21.87	0,0	9.37	9.37	3125
FIB 4	<1.45	53.12	28.12	21.87	3125	0,0
	1.45-3.25	31.25	18.75	12.50	0,0	0,0
	3.25<	15,62	3125	12.50	3125	3125

Пояснение: ХВГС – хронический вирусный гепатит С. Уровень статистической достоверности по сравнению со второй группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Как видно из таблицы 4, при сравнительном анализе показателей неинвазивного и инвазивного методов оценки индекса фиброза печени в первой группе больных случаи с низкой вероятностью фиброза по тесту APRI составили 31,25%. Данный показатель составил F0 – 25,0% и F1 – 6,25% при

неинвазивном инструментальном методе (эластометрии). По шкале FIB 4 случаи с низкой вероятностью фиброза составили 53,12%, по эластометрии F0 - 28,12%, F1 - 21,87% и F2 - 3,125%.

Установлена ассоциация с фиброзом по шкалам APRI и FIB 4, относящаяся к индексу «серой зоны», абстрагирующей статус ФП, следующая - F0 - 21,87% и 18,75%, F1 - 25,0% и 12,50% соответственно. У пациентов с высокой вероятностью фиброза проверяли корреляцию показателей исследуемых шкал с результатами эластометрии, вероятность фиброза по шкалам APRI и FIB 4 соответственно F0 - 0,0% и 3,12%, F1 - 9,37% и 12,50%, F2 — 9,37% и 3,12% и F3 — 3,12% и 3,12%.

При определении прогностической ценности приведенных шкал APRI и FIB4 на наличие фиброза, определенного эластометрией ($F1 \leq$) и отсутствия фиброза (F0), была проверена с помощью анализа AUROC, оба метода были статистически значимыми предикторами при прогнозировании наличия фиброза в первой группе ($p < 0,05$). В то же время шкала APRI ($AUC = 0,878$) имеет более высокую прогностическую ценность, чем шкала FIB4 ($AUC = 0,714$) в прогнозировании наличия фиброза печени, определяемого методом эластометрии.

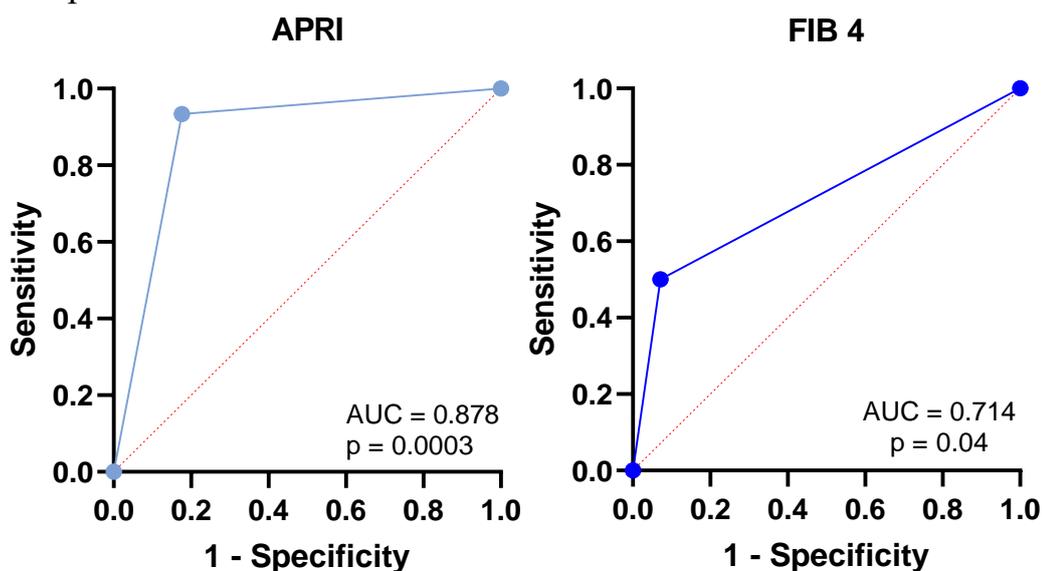


Рисунок - 3.

Аналогичный сравнительный анализ был проведен для 2-ой группы. То есть уровень фиброза печени у больных с диагнозом анемия при коморбидности ХВГС и ХСН сравнивали с результатами тестов, основанных на сывороточных показателях и эластометрии неинвазивными методами (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ результатов неинвазивных методов оценки индекса фиброза печени у больных ХВГС+ХСН и анемией

методы ИФП	Индикаторы	%	Степень фиброза при эластометрии (%)			
			F0	F1	F2	F3
APRI	<0.3	19.2	18,0	1,28	0,0	0,0

	0.3-1.0	56,45	36,0	18,0	1,28	1,28
	1.0<	24,35	8,97	7,69	5.13	2,56
FIB 4	<1.45	51,28	37,20	8,97	2,56	2,56
	1.45-3.25	28,21	15.40	12,8	0,0	0,0
	3.25<	20.51	10.25	5.13	3,85	1,28

*Примечание: ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Уровень статистической достоверности по сравнению со второй группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.*

Как показано в таблице 5, при сравнительном анализе показателей неинвазивных и инвазивных методов оценки индекса фиброза печени во второй группе больных случаи с низкой вероятностью фиброза по тесту APRI составили 19,20%, при этом при неинвазивном инструментальном методе (эластометрии) этот показатель составлял F0 - 18,0 % и F1 - 1,28%. По шкале FIB 4 случаи с низкой вероятностью фиброза составили 51,28%, по эластометрии F0 - 37,20%, F1 - 8,97%, F2 - 2,56% и F3 - 2,56%.

Ассоциация с фиброзом по шкалам APRI и FIB 4, относящаяся к индексу «серой зоны», дающему абстрактную информацию о состоянии ФП, следующая - F0 - 36,0% и 15,40%, F1 - 18,0% и 12,80% соответственно, F2 – 1,28% и 0,0%, F3 – 1,28% и 0,00%, У пациентов с высокой вероятностью фиброза проверяли корреляцию между показателями исследуемых шкал и результатами эластометрии, вероятность фиброза по шкалам APRI и FIB 4, F0 составила 8,97% и 10,25%, F1 - 7,69%. и 5,13% соответственно, F2 – 5,13% и 3,85% и F3 – 2,56% и 1,28%.

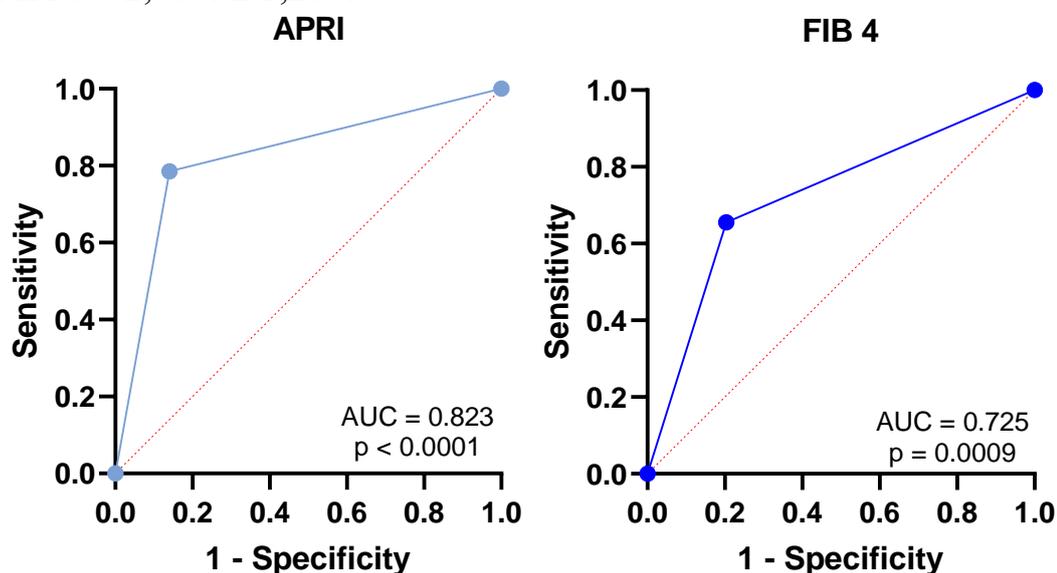


Рисунок – 4.

При определении прогностической ценности приведенных шкал APRI и FIB4 на наличие фиброза, определенного эластометрией ($F1 \leq$) и отсутствия фиброза (F0), была проверена с помощью анализа AUROC, оба метода были статистически значимыми предикторами при прогнозировании наличия фиброза в первой группе ($p < 0,05$). В то же время шкала APRI ($AUC = 0,823$)

имеет более высокую прогностическую ценность, чем шкала FIB4 (AUC = 0,725) в прогнозировании наличия фиброзного процесса в печени, определяемого методом эластометрии.

В исследуемой нами работе определена патогенетическая связь между функциональными классами ХСН и ИФП-определяющими показателями тестов при оценке функции сердца определяли с помощью показателей отношения шансов (OR) и 95% доверительной вероятности (95% CI) (табл. 6).

Таблица 6

Патогенетический корреляционный анализ между функциональными классами сердечной недостаточности и показателями фиброза печени у больных с коморбидностью ХСН и ХВГС

Показатели фиброза печени	II ФС	III ФС	IV ФС
APRI	1,27* [0,65-2,29]	1,76* [0,76-4,14]	2,16* [0,98-6,15]
FIB 4	0,77 [0,34-1,83]	1.04 [0,56-1,54]	1,29* [0,69-3,25]

Примечание: *- достоверность различий между показателями фиброза печени ($p < 0,05$); ФС - функциональный класс

Как показано в таблице 6, уровень фиброза при обеих формах ИФП демонстрирует правильную пропорциональную связь с уровнем функционального класса ХСН, т.е. установлено, что показатели, указывающие на уровень фиброза печени, увеличиваются по мере повышения уровня ФК увеличивается.

Соответственно найдено что, при исследовании теста ИФП APRI и уровней функциональных классов методом кросс-корреляционного анализа наблюдалась положительная корреляция средней силы с тестом APRI и уровнем ХСН ФК II ($r = 0,61$; $p < 0,05$), имеется сильная положительная корреляция с тестом APRI и уровнем ХСН ФК III ($r = 0,69$; $p < 0,05$), сильная положительная корреляция с тестом APRI и уровнем ХСН ФК IV ($r = 0,78$; $p < 0,05$).

Аналогичный уровень определился, при исследовании шкалы ИФП FIB4 и уровней функциональных классов методом кросс-корреляционного анализа выявлена слабая положительная корреляция со шкалой FIB4 и уровнем ХСН ФК II ($r = 0,28$; $p > 0,05$), и шкалой FIB4. Тот факт, что он имеет положительную корреляцию средней силы ($r = 0,46$; $p < 0,05$) с уровнем ХСН ФК III и положительную корреляцию средней силы ($r = 0,54$; $p < 0,05$) со шкалой FIB4 и ХСН ФК IV.

Одной из задач нашего исследования было изучение специфики развития анемии у больных с независимой ХВГС, а также коморбидностью ХВГС и ХСН, ее влияние на развитие фиброза печени (рис. 7 и 8).

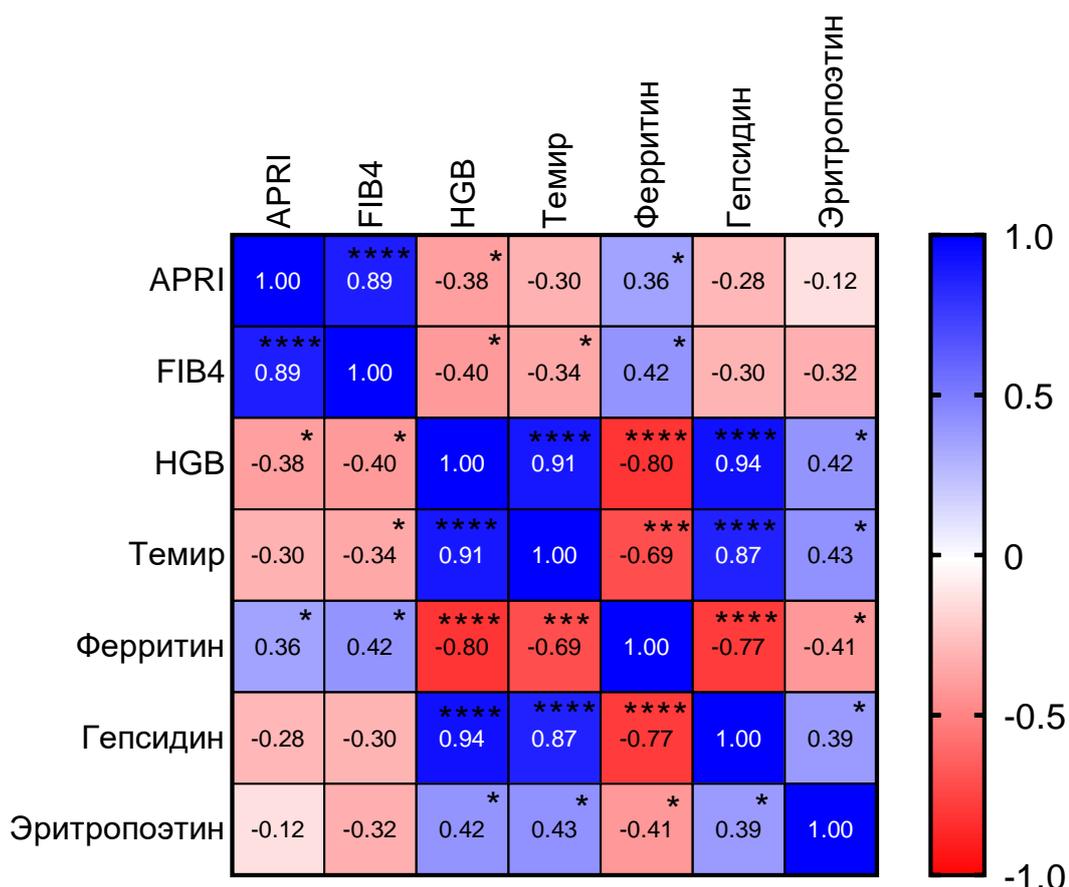


Рисунок-7. Матрица корреляции между феррокинетическими показателями и индексом фиброза печени у больных ХВГС. Уровень статистической достоверности: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$.**

Как показано на рисунке 7, показатели APRI и FIB4 в первой группе больных имеют сильную положительную корреляцию ($r=0,89$; $p < 0,0001$ соответственно, $r=-0,38$ и $r=-0,40$); слабо обратно пропорционально между сывороточным железом ($r= - 0,30$; $r > 0,05$) и средней силы ($r= - 0,34$; $r < 0,05$) установлено, что имеется правильная связь средней силы с показателем ферритина (соответственно $r = 0,36$ и $r = 0,42$; $p < 0,05$), на с другой стороны, не было статистически достоверной корреляции между данными шкалами и значениями гепсидина и эритропоэтина ($p > 0,05$).

Аналогичным образом, между содержанием гемоглобина и сывороточного железа существует статистически надежная сильная положительная корреляция ($r = 0,91$; $p < 0,0001$) при наличии обратной сильной корреляции между указанными показателями и показателем ферритина (соответственно $p = -0,80$; $p < 0,0001$ и $p = -0,69$; $p < 0,001$), гепсидина сильная положительная корреляция с показателем (соответственно , $r = 0,94$; $p < 0,0001$ и $r = 0,87$; $p < 0,0001$), умеренная положительная корреляция с индексом эритропоэтина (соответственно $r = 0,42$; $p < 0,05$ и $r = 0,43$; $p < 0,05$).

Кроме того, установлено, что показатели ферритина и гепсидина имеют сильную обратную зависимость ($r = -0,77$; $r < 0,0001$), между указанными

показателями и эритропоэтином соответственно выявлена обратная ($r=-0,41$; $r<0,05$) и положительная корреляционная связь умеренной силы ($r=0,39$; $r<0,05$).

С целью определения влияния анемии на развитие фиброза печени при коморбидном сочетании ХВГС и ХСН мы изучили корреляцию между показателями ИФП и феррокинетическими показателями (табл. 6).

Это можно понять из показателей в таблице. Уменьшение количества гемоглобина усиливает процесс фиброза в печени. Данная особенность была выявлена при сравнительном анализе феррокинетических показателей обеих групп. Надежные положительный корреляции между железом в сыворотке, показателями ферритина и эритропоэтина и ИФП были более очевидны в результатах индекса FIB 4.

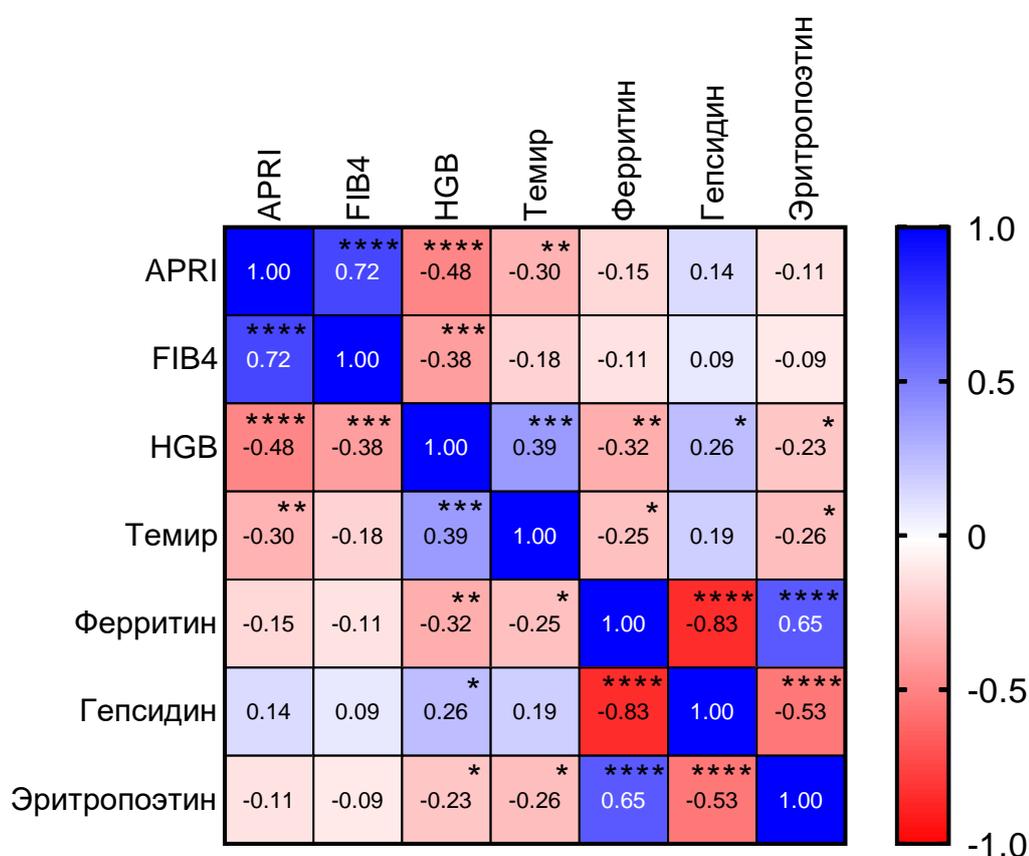


Рисунок - 8. Матрица корреляции между феррокинетическими показателями и индексом фиброза печени у больных с коморбидной ХВГС и ХСН. Уровень статистической достоверности: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; * – $p<0,001$; **** – $p<0,0001$.**

Как показано на рисунке 8, показатели APRI и FIB4 во второй группе больных имеют сильную положительную корреляцию ($r=0,72$; $p<0,0001$ соответственно, $r=-0,48$ и $r=-0,38$); сывороточное железо, без обратного (соответственно, $r= - 0,30$; $r < 0,01$ и $r = -0,18$; $r>0,05$), с другой стороны, статистически достоверной корреляционной связи между указанными

шкалами и показателями ферритина, гепсидина и эритропоэтина не выявлено ($p > 0,05$).

Кроме того, установлено, что показатели ферритина и гепсидина имеют сильную обратную зависимость ($r = -0,83$; $p < 0,0001$), умеренную положительную ($r = 0,65$; $p < 0,0001$) и умеренную отрицательную ($r = -0,54$; $p < 0,0001$) корреляционные связи между указанными показателями и эритропоэтином соответственно связи.

Таблица 9

Значение феррокинетических показателей в прогнозировании развития анемии в патогенезе коморбидного хронического вирусного гепатита С и хронической сердечной недостаточности

Индикаторы	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
Содержание сывороточного железа	0,923	0,94	0,930	188,0	44,8-788,6	<0,001
Ферритин	0,974	0,96	0,968	912	124.3-6692	<0,001
Эритропоэтин	0,795	0,86	0,820	38.10	13.44-107.90	<0,001
гепсидин	0,987	0,96	0,976	1848 г.	163.1-20936	<0,001

Примечание. Порог для расчета прогностической эффективности (AUC) и отношения шансов (OR) рассчитывался по (Mean+2σ) в основной группе.

Как показано в таблице 9, при изучении значения феррокинетических показателей в прогнозировании развития анемии в патогенезе ХВГС и ХСН в коморбидных случаях уровень железа в сыворотке был связан с развитием и/или риском развития анемии в 188,0 раз (95%CI: 44,8-788,6; $p < 0,001$) была высокой, а ее значение в прогнозировании развития анемии показало превосходное качество (AUC = 0,93). Также уровень ферритина в патогенезе заболеваний ХВГС и ХСН в 912 раз (95%CI: 124,3-6692; $p < 0,001$) выше по коморбидному баллу развития и/или риска развития анемии и его значение в прогнозировании развития анемии отличного качества (показала AUC=0,968). Кроме того, уровень эритропоэтина был в 38,10 раз (95%CI: 13,44-107,90; $p < 0,001$) выше для развития и/или риска развития анемии, а его значение для прогнозирования развития анемии было очень хорошим (AUC = 0,82) показало, что Аналогичным образом, содержание гепсидина в патогенезе заболеваний ХВГС и ХСН по коморбидному баллу развития и/или риска развития анемии в 1848,00 раз (95%CI: 163,1-20936,0; $p < 0,001$) выше, а его значение в прогнозировании Об этом свидетельствует развитие анемии отличного качества (AUC=0,76).

ВЫВОДЫ

На основании исследования, проведенного по теме диссертации **"Феррокинетические предикторы анемии у больных хроническим гепатитом С и сердечной недостаточностью"** были представлены следующие выводы.

1. У больных с ХВГС, но без ХСН, анемия легкой степени наблюдалась у 28,1% больных, анемия средней степени тяжести - у 50% больных, анемия тяжелой степени - у 21,9% больных, анемия средней степени тяжести - у 47,5% больных, анемия тяжелой степени - у 35,9% больных. % пациентов.

2. Число больных с высокой частотой фиброза печени на фоне анемии, наблюдавшейся при коморбидном сочетании ХВГС и ХСН, по шкале APRI 23,35% и 20,51% по тесту FIB-4. Это выше показателя первой группы в 1,11 раза ($p < 0,05$) и 1,31 раза ($p < 0,05$) соответственно.

3. При оценке индекса фиброза печени у поздних пациентов с коморбидностью ХВГС+ХСН+анемии установлено, что для шкал APRI, AUC = 0,878 и AUC = 0,878 соответственно, для шкалы FIB4, определено что, AUC = 0,823 и AUC = 0,725 соответственно, имеют прогностическое значение.

4. При сравнении больных с заболеванием ХВГС и больных с коморбидными заболеваниями ХВГС и ХСН во второй группе содержание сывороточного железа было ниже на 46,7%, во второй группе индекс ферритина был выше на 24,9% ($p < 0,05$), обнаружено что показатель эритропоэтина во второй группе увеличился на 35,0% ($p < 0,05$).

5. При изучении значения феррокинетических показателей в прогнозировании развития анемии в патогенезе ХВГС значение сывороточного железа, ферритина, эритропоэтина и гепсидина продемонстрировали отличное качество (AUC = 0,90), отличное качество (AUC = 0,90), удовлетворительного качества (AUC = 0,99) и отличное качество (AUC = 0,99) соответственно.

Во второй группе при изучении значения феррокинетических показателей в прогнозировании развития анемии в патогенезе коморбидной ХВГС и ХСН значение сывороточного железа, ферритина, в прогнозировании развития анемии имело отличное качество (AUC = 0,93), отличное качество (AUC = 0,968), очень хорошее качество (AUC = 0,82) и показало отличное качество (AUC = 0,76).

6. В прогнозировании развития анемии у больных хроническим вирусным гепатитом С и сердечной недостаточностью определены патогенетические факторы риска, вызывающие ее, в том числе контроль уровня железа и эритропоэтина в сыворотке крови, оценка ИФП на основе APRI и FIB-4 из неинвазивных тестов, с целью уменьшения гипоксии следует проводить коррекцию функционального состояния сердца.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE PHD.04/30.09.2020.TIB.123.01 AT
URGENCH BRANCH OF THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

MUKHAMEDJANOVA MASTURA KHAYATOVNA

**FERROKINETIC PREDICTORS FOR THE DIAGNOSIS OF ANEMIA IN
PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS WITH ASSOCIATED HEART
FAILURE**

14.00.05 - Internal disease

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

URGANCH – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2023.1.PhD/Tib3298

The dissertation was prepared at the Bukhara state medical institute named after Abu Ali ibn Sino.

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

Scientific adviser

Akhmedova Nilufar Sharipovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents

Zhabbarov Ozimbay Otakhanovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Boltaev Kamol Zhumaevich
Doctor of Medicine, Associate Professor

Leading organization

Tajikistan State Medical University

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2024, at ____ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 at the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy (Address: Urganch city, Al-Kharazimiy street 28. Tel/fax: +99862 224-84-84).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy, (registered No. ____), (Address: Urganch city, Al-Kharazimiy street 28. Tel/fax: +99862 224-84-84).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2024 year.

(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2024 year).

R.Yu. Ruzibayev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

Z.F. Zhumaniyazova

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Candidate of Medical Sciences, docent

R.B. Abdullayev

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the research: to determine the prognostic value of ferrokinetic parameters in the diagnosis of anemia in patients with heart failure associated with chronic viral hepatitis C, and to conduct early diagnosis of anemia in these comorbid cases, to develop preventive measures.

The objects of the research included 110 patients with chronic viral hepatitis C undergoing treatment at the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center and the Regional Infectious Diseases Hospital. 32 patients had chronic hepatitis C without chronic heart failure, and 78 patients had chronic hepatitis C and chronic heart failure as a comorbid condition. Clinical and laboratory aspects of anemia were compared in both groups.

The scientific novelty of this research is as follows:

the frequency of anemia in patients with chronic viral hepatitis C and chronic heart failure and its effect on the course of the disease was assessed;

the importance of ferrokinetic parameters in the diagnosis of anemia observed in comorbid chronic viral hepatitis C and chronic heart failure was assessed;

based on the analysis of correlations between ferrokinetics indicators and hepcidin, the prognostic aspects of the comorbid condition in the diagnosis of the course of the disease and complications have been proven;

improved diagnosis and prevention of anemia observed in comorbid conditions of chronic viral hepatitis C and CHF.

Implementation of research results.

Based on the scientific results of studying ferrokinetic predictors for diagnosing anemia in patients with chronic hepatitis C and heart failure:

The methodological recommendation “Improving the diagnosis of widespread refractory anemia against the background of chronic hepatitis C and heart failure” was approved, developed in order to improve the identification and diagnosis of ferrokinetic predictors of widespread anemia in patients with chronic viral hepatitis C and heart failure (Reference from the Ministry of Health dated June 27, 2022 8n-z No. 737) This recommendation agrees on the features of anemia that develops in comorbid conditions of chronic viral hepatitis C and heart failure and clinical and laboratory methods for its prediction;

The results of the research work have been introduced into healthcare practice, including the practical activities of the Kagan City Medical Association of the Bukhara City, the practical activities of the Bukhara Regional Medical Association (Conclusion of the Ministry of Health No. 05/48 dated August 26, 2024) Implementation of the results, by preventing chronic viral hepatitis C with chronic heart failure, improving the course of the disease by preventing anemia, slowing down the process of fibrosis, determining the severity of the disease by ferrokinetic indicators, preventing complications, the course of the disease in patients, early diagnosis and prognosis.

The structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions and practical recommendations, as well as a list of references. The volume of the dissertation is 104 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Mukhamedjanova M.Kh. Anemia in patients with interferences and interpretation of modern therapy// Тиббиётда янги кун. – Тошкент , 2021. №4 (36) 150-152 (14.00.00: № 22)
2. Mukhamedjanova M.Kh. Prolifiation of anemia in patients with chronic viral hepatitis c receiving combined antiviral therapy // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Тошкент ,2022. 94-95. (14.00.00: № 13)
3. Mukhamedjanova M.Kh. Pathogenetic aspects of the development of crt-associated anemia in patients with chronic hepatitis C// Тиббиётда янги кун. – Тошкент , 2022. №12 (50) 225-227 (14.00.00: № 22)
4. Мухамеджанова М.Х. Предикторы анемии хронической болезни у больных вирусным гепатитом В и С // Тиббиётда янги кун. – Тошкент , 2023. №5 448-452 (14.00.00: № 22)
5. Мухамеджанова М.Х. Особенности диагностики сердечной недостаточности и рефрактерной анемии развитой на фоне хронического гепатита С// Тиббиётда янги кун. – Тошкент , 2023. №8/ 209-212 (14.00.00: № 22)
6. Mukhamedjanova M.Kh. Aspects of anemia development against the background of combined antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C // American Journal of Medicine and Medical Sciences – The USA , 2024. 14 (4) P. 1066-1068 (14.00.00: №2)
7. Мухамеджанова М.Х., Шаджанова Н.С. Анализ фиброза печени неинвазивными методами у больных гепатитом С в ассоциации с хронической сердечной недостаточностью// Тиббиётда янги кун. – Тошкент , 2024. №7/ 378-381 (14.00.00: № 22)

II бўлим (II часть; II part)

8. Mukhamedjanova M.Kh., Uzakova R.R. Determination of hepsidin as a predictor of liver and heart condition in patients with chronic hepatitis with CHF associated // сборник материалов Республиканской конференции с международным участием Современная нефрология: сегодня и завтра. Бухара. 27.11.2020. г. Стр. 61-63
9. Ismatova M.N., Mukhamedjanova M.Kh. Features Of Anemia In Patients With Chronic Liver Diseases // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. Published: April 30, 2021 P. 189-194
10. Mukhamedjanova M.Kh., Ahmedova N.Sh. Determination of hepsidin in patients with chronic hepatitis associated with CHF as a predictor of the severity of hepatocardial syndrome // Art of Medicine. International Medical Scientific Journal – 2022. - Volume 2, Issue-3. P.332-336.
11. Mukhamedjanova M.Kh. G.A. Safarova. Development of anemia in patients with chronic hepatitis c on the background of combined antiviral therapy // Asian

journal of Pharmaceutical and biological research. Volume 11 Issue 1 Jan – Apr 2022. P. 69-73

12. Ahmedova N.Sh., Mukhamedjanova M.Kh., Yuldashov J.A. Features of anemia in patients with chronic viral hepatitis // Asian journal of Pharmaceutical and biological research. Volume 11 Issue 2 May - Aug 2022. P. 3-8
13. Mukhamedjanova M.Kh. G.A. Safarova, D.S. Ubaidova, L.Kh. Kayumov Determination of hepsidin as a predictor of liver and heart condition in patients with chronic hepatitis with CHF associated // Asian journal of Pharmaceutical and biological research. Volume 11 Issue 3 Sent - Dec 2022. P. 37-41
14. Mukhamedjanova M.Kh. Predictors of anemia of chronic disease in patients with viral hepatitis B and C // Asian journal of Pharmaceutical and biological research. Volume 12 Issue 2 May-August 2023. P. 17-26.
15. Mukhamedjanova M.Kh. Features of diagnostics of heart failure and refractory anemia developed on the background of chronic hepatitis C // International Journal of Studies in Natural and Medical Sciences. Volume 02 Issue 08, August, 2023. P.18-22
16. Mukhamedjanova M.Kh. Characteristics of anemia in patients with chronic hepatitis C and ways of their correction // International Journal of Studies in Natural and Medical Sciences. Volume 02 Issue 08, August, 2023. P.23-26
17. Mukhamedjanova M.Kh. Analysis of liver fibrosis by non-invasive methods in patients with hepatitis C in association with chronic heart failure // Asian journal of Pharmaceutical and biological research. Volume 13 Issue 2 May-August 2024. P. 70-73.
18. Ahmedova N.Sh., Muxamedjanova M.Kh., Surunkali gepatit S va yurak yetishmovchiligi fonida rivojlangan refrakter anemiya tashxisotini takomillashtirish // Uslubiy tavsiyanoma. O‘zR Sog‘liqni saqlash vazirligi ilmiy faoliyatini muvofiqlashtirish bo‘limi 27.06.22 8 n-r/ 737 Toshkent.
19. Muxamedjanova M.X. Kamqonlik bilan kechuvchi kasalliklarda tekshirish algoritmi // EHM dastur 21.06.2023 yildagi № DGU 25754.