

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

ШОДИЕВА ГУЛЗОДА РАБИМКУЛОВНА

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИНИНГ
ИММУНОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

МОНОГРАФИЯ

Самарқанд – 2025

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

**Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Илмий-техника бошқармаси раиси**

_____ **Ш.К. Атаджанов**

«_____» _____ 2025 й.

ШОДИЕВА ГУЛЗОДА РАБИМКУЛОВНА

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИНИНГ
ИММУНОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

(Монография)

Самарқанд - 2025

Тузувчилар:

Шодиева Г.Р. Самарқанд давлат тиббиёт университети Ички касалликлар кафедраси ассистенти, PhD

ТАҚРИЗЧИЛАР:

Рустамова М.Т. - Тошкент давлат тиббиёт университети 1-сон Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси т.ф.д., профессор

Ташкенбаева Э.Н. - Самарқанд Давлат тиббиёт университети 2-Ички касалликлар ва кардиология кафедраси мудири, т.ф.д., профессор

Аннотация. Ушбу монографияда HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозида IL-17A ва IL-10 цитокинлари ҳосил бўлишининг миқдорий ва сифат хусусиятлари ўрганилиб, IL-17 A G197A (rs2275913) гени полиморф локуси генотиплари ва аллеллари частотаси тақсимодининг таҳлили ўтказилган. Вирус этиологияли жигар циррозини даволашда индивидуал ёндашув зарурлигини тасдиқловчи, замонавий вирусларга қарши дори воситаларининг самарадорлигига таъсир қилувчи фармакогенетик кўрсаткичлар аниқланган.

Мазкур монография барча тиббиёт ОТМ талабалари, магистрлар ва клиник ординаторлар, шифокорлар учун фойдали илмий манбаа ҳисобланади.

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....	4
КИРИШ.....	7
I БОБ. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозининг эпидемиологияси, диагностикаси ва муаммолар ечимдаги замонавий қарашлар.....	9
1.1. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозининг ривожлани- шида цитокинлар ва уларнинг ген полиморфизмининг аҳамияти.....	18
1.2. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозининг замонавий даволаш тамойиллари.....	30
II БОБ. ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ВА МАТЕРИАЛЛАРИ.....	34
2.1. Текширилган беморларнинг клиник тавсифи.....	34
2.2. Жигар циррози билан оғриган беморларда лаборатор текширув усуллари.....	39
2.3. Жигар циррозида қорин бўшлиғи аъзолари ультратовуш текшируви.....	40
2.4. Иммунологик тадқиқот усуллари.....	41
2.5. Молекуляр-генетик тадқиқот усуллари.....	41
2.6. Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили.....	45
III БОБ. HBV ВА HCV ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАНЛАРДА ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ.....	50
3.1. Клиник-лаборатор, инструментал тадқиқот натижалари.....	50
3.2. Иммунологик тадқиқот натижалари.....	65
IV БОБ. HBV ВА HCV ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАНЛАРДА IL-17A G-197A ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ВИРУСГА ҚАРШИ ДАВОЛАШДАГИ ЎРНИ.....	79

4.1. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозида IL-17A гени G-197A полиморф локуси аллел жуфтлиги частотасини аниқлаш.....	79
4.2. Сурункали HCV-инфекциясида вирусларга қарши даволаш самарадорлигида IL-17 A гени аллеллари вариациясининг таъсирини ўрганиш	84
ХОТИМА.....	90
ХУЛОСАЛАР.....	102
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	104
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	105

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

ГЦК	гепацеллюляр карцинома
ЖЦ	жигар циррози
ЖЭ	жигар энцефалопатияси
ЖССТ	Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ВҚВ	вирусларга қарши даволаш
ПЦР	полимераз занжирли реакция
ПГС	портал гипертензия синдроми
РФПУ -	рестрикцион фрагментлар полиморфизми узунлиги
HBV	гепатит В вируси
HCV	гепатит С вируси
СГВ	сурункали гепатит В
СГС	сурункали гепатит С
HDV	гепатит D вируси
Th-1	1-типдаги Т-хелпер
Th-2	2-типдаги Т-хелпер
ИК	иммун комплекслар
NK	табиий цитотоксиклик
ЭДТА	этилендиаминтетраацетил кислота
IL-17A	интерлейкин 17 А
IL-10	интерлейкин 10
IL-17AR	интерлейкин 17 А рецептори
ИФТ	иммунофермент таҳлил
ИФ	интерферон
ОкГВ	Оккульт (яширин) гепатит В
УТТ	ультратовуш текшируви
УҚТ	умумий қон таҳлили
ХБ	халқаро бирлик
Х/Л	хужайра/литр

КИРИШ

Дунёда сўнгги йилларда В, С вирусли гепатит ва уларнинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. ЖССТ маълумотига кўра, 2019 йили «...58 млн инсонлар сурункали гепатит С ва 296 млн инсонлар сурункали В гепатит билан касалланган. Касалликнинг тарқалиши Осиё-Тинч океани ҳудудида яшовчи аҳоли ҳиссасига тўғри келмоқда. Сурункали вирусли гепатит С (СВГ) инфекцияси натижасида ривожланадиган жигар циррози (ЖЦ) ва саратони оқибатидан йилига 700 мингга яқин инсонлар вафот этмоқда»¹. «...15–30% беморларда касаллик беморнинг соғайиши билан якунланади, 70–85% беморларда эса, жигарнинг ўртача гистологик ўзгаришига олиб келувчи сурункали инфекция ривожланади»². Сурункали вирусли гепатит В ва С шаклларида ЖЦ ривожланиши ва беморлар ўлимининг юқорилиги ўз навбатида, жигардаги морфологик ўзгаришларини эрта аниқлаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш ва даволаш чора-тадбирларни ишлаб чиқишни тақозо этмоқда. Жаҳон миқёсида вирус этиологияли ЖЦни эрта даврларда ташхислаш, касаллик оқибатида вужудга келадиган асоратларни олдини олиш, даво усуллари оптималлаштириш ва профилактикасига йўналтирилган илмий изланишларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада HBV, HCV вирус этиологияли ЖЦнинг вужудга келиши ва ривожланиш хавфи омиллари, беморларда иммун тизим цитокинлари миқдори, турли цитокин генларининг молекуляр-генетик полиморфизми, жигар фиброзини эрта ташхислаш, ҳамда фармакогенетик даволаш тадбирларини амалга ошириш мутахассисларнинг олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ҳозирги даврда жаҳон миқёсида вирус этиологияли ЖЦ ривожланишини башоратлашнинг иммуногенетик мезонлари ва вирусга

¹World Health Organization website, 2019., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

² Fumio Imazeki et. al., 2022

карши даволашнинг қуйидаги устувор йўналишларида жумладан, сурункали гепатитларни эрта ташхислаш, клиник кечиши ва касалликнинг оқибатини аниқлаш, жигар фибрози келиб чиқиши хавф омилларини аниқлаш, сурункали вирусли жигар касалликларини ташхислашда биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш, ЖЦда даволаш тактикасини танлаш ва замонавий иммунотерапия усулини клиник амалиётга жорий этиш, фармакогенетик терапияни амалиётини тадбиқ қилиш ва шу билан беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш усуллари танлашга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Жаҳон миқёсида вирус этиологияли сурункали диффуз жигар касалликлари натижасида юзага келадиган асоратлар, жумладан жигар циррозининг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада HBV, HCV этиологияли жигар циррозининг келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омиллари, беморларда иммун тизим цитокинлари миқдори, турли цитокин генларининг молекуляр-генетик полиморфизми, жигар циррози ривожланишида вирус генотиби, жигар циррозига ўтишидаги зардоб маркёрларини аниқлаш, жигар фиброзини эрта ташхислаш, башоратлаш ва фармакогенетик даволаш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ҳозирги вақтда геном ассоциацияси тадқиқотлари (GWAS) нафақат патофизиологик механизмларни тушуниш, балки, сурункали гепатит В ва С да даволаш натижаларини башорат қилишда муҳим рол ўйнайдиган генетик вариантларни аниқлаш учун олиб борилмоқда. Ушбу монографияда яллиғланиш жараёнининг иммунопатогенези қонуниятлари, вирус HBV ва HCV этиологияли ЖЦда организмнинг иммун реакциясини шакллантиришнинг генетик механизмлари ва беморларнинг генетик

хусусиятлари билан боғлиқ вирусга қарши терапия самарадорлиги кенг ёритилган.

I БОБ. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозининг эпидемиологияси, диагностикаси ва муаммолар ечимидаги замонавий қарашлар

Жигар циррози – кенг тарқалган сурункали авж олиб боровчи жигар касаллиги бўлиб, жигар тўқимасида диффуз фиброз ва псевдобўлақларнинг ҳосил бўлиши натижасида унинг нормал архитектоникасининг бузилиши ва портал гипертензия, жигар етишмовчилиги ривожланиши билан тавсифланади [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. 2021, Gines P., Krag A., Abraldes J. 2021]. ЖЦ иқтисодий ривожланган мамлакатларда 40 дан 65 ёшгача бўлган беморлар орасида ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади. Сурункали вирусли гепатит С ва сурункали вирусли гепатит В инфекцияси ЖЦ, гепатоцеллюляр карцинома (ГЦК) ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади [Mendez-Sanchez N., Coronel-Castillo C.E., Ramirez-Mejia M.M., 2024]. ЖССТнинг сўнгги маълумотларига кўра, бутун дунё бўйлаб юз миллионлаб одамлар гепатотроп вируслар билан касалланган [Hepatitis B Foundation, 2023]. Сурункали гепатит В вируси ва гепатит С вируси инфекцияси билан бутун дунё бўйлаб тахминан 296 ва 170 миллион киши зарарланган [Baldo V., Baldovin T., Trilvello R., Floreani A., 2008, Papastergiou V., Lombardi R., MacDonald D., Tsochatzis E., 2015]. ЖССТнинг маълумотларига кўра, бутун дунёда 254 миллиондан ортиқ одам сурункали гепатит В инфекциясидан азият чекади ва ҳар йили илк марта 1,2 миллион киши гепатит В билан касалланиши аниқланган [World Health Organization guidelines, 2017]. ЖССТнинг сўнгги маълумотларига кўра 50 миллион киши сурункали HCV билан касалланган ва ҳар йили 1 миллионга яқин киши вирусли гепатит С билан касалланиши аниқланган. ЖССТнинг 2021 йилдаги маълумотига кўра СГВ ёки СГС билан касалланганларнинг 63 % жигар циррозига сабаб бўлган [Wang X., Liu H., Qi J., 2023, Alberts C.J., Clifford G.M., Georges D., 2022]. Америка Қўшма штатларида Гепатит С

жигар циррозининг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади [WHO. Global Health Estimates, 2021]. Ҳар йили миллионлаб одамлар ушбу инфекциялардан ЖЦ ва ГЦК каби асоратлари туфайли вафот этадилар. Бутун дунё соғлиқни сақлаш ташкилотининг сўнгги маълумотларига кўра юқумли касалликлардан сурункали гепатитлар ва ЖЦ туфайли ўлим сони бўйича сил касаллигидан кейин 2-ўринда туради [Mendez-Sanchez N., Coronel-Castillo C.E., Ramirez-Mejia M.M., 2024]. Маълумотларда келтирилишича бутун дунёда 1,32 миллион ўлим ҳолати жигар циррози туфайли содир бўлади ва умумий ўлим сонининг 2,4%ни ташкил қилади [Sekanlou S.G., Safiri S., Bisignano C., The global, regional and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 2017]. Жигар циррози 45-64 ёшдаги одамларда ўлим сабаби бўйича учинчи ўринда туради ва ўлимнинг энг кенг тарқалган сабаблари орасида 11-ўринни эгаллайди [Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J, 2019].

Дунёнинг турли минтақаларида HBV инфекциясининг тарқалиши сезиларли даражада фарқ қилади. Адабиётларда асосан юқори, ўрта ва жуда паст эндемик минтақалар ажратилади. Юқори эндемик минтақаларда аҳолининг 70–90% яқини HBV инфекцияси билан 40 ёшгача касалланади, 8-20 % одамларда доимий вирус ташувчи сифатида сурункали инфекция ривожланади [Papastergiou V., Lombardi R., MacDonald D., Tsochatzis E., 2015, World Health Organization 2016].

Сурункали ВГВ тарқалиши Жануби-Шарқий Осиё, Хитой, Амазонка ва Африканинг Сахрои Кабирдаги аҳолининг 10 % дан ортиғида аниқланган бўлиб, Ғарбий Европа ва Шимолий Америкада 1 % дан кам аҳолида аниқланган. Умуман олганда, дунё аҳолисининг қарийиб 45 фоизи юқори эндемик ҳудудларда яшайди. Дунё бўйлаб глобаллашув ривожланиши туфайли, HBV билан касалланган кўплаб одамлар СГВ даражаси паст бўлган ҳудудларга кўчиб ўтмоқда. Ўткир вирусли гепатит HCV ва HBV тарқалиши тўғрисидаги маълумотларни таҳлил қилганда, беморларнинг тахминан 80 %

ўткир HCV инфекциясини симптомсиз тарзда ўтказишини инобатга олиш лозим [World Health Organization, 2024].

Хитой тадқиқотчиларидан Huang Daniel ва бошқа ҳаммуаллифларнинг фикрига кўра ЖЦДдан ўртача ўлим кўрсаткичи 100 000 аҳолига 31 кишини ташкил қилади [Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F., 2023, Liu Y.B., Chen M.K. 2022]. Ўткир HBV инфекцияси 10 % дан кам болаларда ва 30-50 % катталарда касалликнинг сариқлик шакли кузатилган [World Health Organization 2022, World Health Organization Factsheet, 2014].

ЖССТ нинг сўнгги маълумотларига кўра, HCV билан касалланган 150 миллион кишининг 12 % кам даромадли мамлакатларда ва 73 % ўртача даромадли мамлакатларда яшайди. Сурункали HCV билан хасталанганларнинг энг юқори тарқалиши қуйидаги мамлакатларда қайд этилган: Ҳиндистон (18,2 млн киши), Миср (11,8 млн киши), Индонезия (9,43 млн киши) ва Покистон (9,42 млн) [Pauline L., 2014].

Ҳар йили ўткир HBV инфекциясининг 4 млн клиник ҳолати қайд этилади. HBsAg-мусбат беморларнинг Шимолий Америка ва Шимолий Европа каби паст эндемик мамлакатларда тарқалиши 2% дан кам бўлса, Африканинг бир қисми ва Саҳрои Кабирдан Хитойгача бўлган мамлакатларда касалликнинг тарқалиши 8 %га етади. Италия ўртача эндемик мамлакат ҳисобланади ва HBsAg-мусбат беморлар 2-7 % атрофида аниқланган [World Health Organization, Global hepatitis report, 2024].

ЖССТ сўнгги маълумотларига кўра ҳозирги даврда Европа Иттифоқида 13,3 млн киши HBV билан касалланган [World Health Organization, statistics, 2016]. Бугунги кунда дунё бўйлаб ҳар йили 350 мингдан ортиқ одам гепатит С билан боғлиқ жигар касалликларидан вафот этади. Ҳар йили 3-4 миллион киши гепатит С вируси билан касалланади [Информационный бюллетень №164, 2013].

Ҳозирги кунда HCV вирусининг 8 та генотиби маълум бўлиб, улар 100 дан ортиқ подтипларга бўлинади. Касаллик манбаи фаол гепатит С билан хасталанганлар ва вирус ташувчи – латент беморлар. HCV-инфекцияси

парентерал йўл билан юқадиган инфекция бўлиб – зарарланган қон ва унинг компонентлари, сперма орқали, қин ажралмалари (3 % атрофида) орқали юқади. Касалликни юқтириш парентерал тиббиёт муассасаларида тиббий муолажалар вақтида, стоматолог хизматлари, зарарланган инъекция игналари, акупунктура, татуировка, бир қатор сартарошхоналардаги хизматлар туфайли содир бўлади [Ponde R.A., 2021].

Гепатит В вирусига қарши самарали вакцина жорий этиш ривожланган мамлакатларда HBV тарқалиши, соғлиқни сақлаш ва иқтисодий зарарни сезиларли даражада камайтирган бўлса-да, ЖССТ маълумотларига кўра ҳозирги вақтда 2 миллиарддан ортиқ киши HBV билан касалланган ва 350 миллион киши сурункали ташувчилар бўлиб ҳисобланади [World Health Organization, Global hepatitis report, 2024].

Вирусли гепатитлардан ўлим сони 1990 йилдан ўсиб бормоқда, 1990 йилда 333000 ўлим аниқланган, 2010 йилда 499 000 ва 2013 йилда 704 000 ўлим сони аниқланган [Lozano R., Naghavi M., Foreman K., 2022]. Ушбу йўқотишларнинг 90 % гепатит В ва С асоратлари билан боғлиқ. ЖССТ таҳлилига кўра гепатит 2013-йилда 1,45 миллион кишининг ўлимига сабаб бўлган, 1990 йилда бу кўрсаткич 1 миллиондан кам эди. Ушбу вазиятни ҳисобга олган ҳолда, 2014 йилда Жаҳон соғлиқни сақлаш ассамблеяси Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотига гепатит В ва С касалликларини йўқ қилиш чораларини ўрганишни таклиф қилди. Таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, вирусли гепатитга қарши курашда барча профилактика ва даволаш тадбирларини амалга оширилса, касалликнинг жамият соғлиғига хавфини камайтириш мумкин (яъни, янги сурункали инфекцияларнинг 90% га қисқариши ва ўлимнинг 65% га камайиши тахмин қилинмоқда). 2016 йил май ойида Бутун Дунё соғлиқни сақлаш ассамблеясининг 69-сессиясида [World Health Organization, 2016]. 2016-2021 йилларга мўлжалланган вирусли гепатит бўйича биринчи Глобал соғлиқни сақлаш сектори стратегиясини ишга тушириш таклифини қўллаб-қувватлади. Янги стратегия тарихда биринчи бора вирусли гепатит учун глобал мақсадларни ўз ичига олади.

Ушбу тадбир бўйича 2020 йилга келиб гепатит В ва С касалликларининг янги ҳолатларини 30 фоизга, ўлимни эса 10 фоизга камайтириш киради [World Health Organization, 2021]. Асосий тадбирлар гепатит Вга қарши эмлаш дастурларини кенгайтиришга қаратилган; гепатит В инфекциясининг онадан болага ўтишининг олдини олиш; инъекция, қон ва жарроҳлик муолажаларининг хавфсизлигини ошириш; инъекцион гиёҳванд моддаларни қабул қилувчилар учун вирусли гепатитлар билан зарарланишини олдини олиш хизматлари; гепатит В ва С касалликларини ташхислаш ва даволаш имкониятларини кенгайтиришни ўз ичига олади.

ЖССТнинг 2010-йилда қабул қилинган резолюциясида вирусли гепатит соғлиқни сақлашнинг глобал муаммоси сифатида тан олинган ва унинг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш чораларини қўриш зарурлиги таъкидланган [Cristina S., Caterina S., Fabio V., 2016]. 2014 йил апрель ойида ЖССТ биринчи марта гепатит С инфекцияси билан касалланган одамларни скрининг ва даволаш бўйича кўрсатмаларни ишлаб чиқди. 2014 йил май ойида кейинги резолюцияда ЖССТга аъзо давлатлар маҳаллий эпидемиологик ҳолатга асосланган вирусли гепатитнинг олдини олиш, диагностика қилиш ва даволаш бўйича миллий стратегияни ишлаб чиқиш ва амалга оширишни талаб қилди [World Health Organization, 2021].

Гепатит В вируси (HBV) бўйича, 2015 йил март ойида ЖССТ сурункали гепатит В инфекцияси бўлган беморларни даволаш, парвариш қилиш ва олдини олиш бўйича биринчи тавсияларни эълон қилди, улар СВГ инфекцияси бўйича сўнгги тавсияларга қўшимча сифатида ишлаб чиқилган [You H., Wang F., Li T., 2023].

HBV инфекциясини даволашда эришилган ютуқларга ва янги даволаш усуллариининг доимий ривожланишига қарамай, мавжуд даволаш усуллари гепатит В инфекциясига қарши тўлиқ самарага эга эмас. Шу сабабли, ушбу инфекциянинг тарқалишини олдини олишнинг тан олинган усули бу гепатит В инфекциясининг олдини олиш ва биринчи навбатда, СГВ га қарши эмлашдир.

2016 йилдан бошлаб гепатит С инфекциясидан ҳимоя қилувчи тасдиқланган вакциналар мавжуд эмас. Бироқ, бир қатор вакциналар ишлаб чиқарилиш босқичида ва уларнинг баъзилари ишончли натижаларни кўрсатган [Кузнецова Н.И., Кабанова В.И., Конусова В.И., 2016]. 2016 йилда Жаҳон соғлиқни сақлаш ассамблеяси HBVга қарши глобал эмлашни тавсия этди. Янги туғилган чақалоқларни ВГВга қарши оммавий эмлаш туфайли юқори эндемияга эга бўлган мамлакатларда HBV инфекциясининг кескин камайишига олиб келди. Ушбу тадбирлар туфайли соғлиқни сақлашнинг асосий муаммоларидан бири ҳисобланган сурункали ВГВ, ЖЦ ва ГЦКнинг камайишига олиб келди [World Health Organization, 2023]. Дунёда 400 миллионга яқин сурункали HBV инфекциясининг ташувчилари ЖЦ босқичига олиб келадиган прогрессив жигар дисфункциясидан азият чекади, бундан ташқари уларда ГЦК ривожланиш хавфи юқори [El-Serang H.B., Rudolph K.L., 2017, Morales R.J., Vargas G. 2014, Zanetti A.R., Van D.P., Shouval D. 2008]. Вирусли гепатит В бир қатор клиник шаклларда: ўткир, фульминант, сурункали ва латент кечиши мумкин [Castillo J., Martines-Araj O.T., Bartolamej M.R. 2014].

Ҳозирги кунда вирусларга қарши юқори самарали дори воситаларини ўз вақтида қўллаш касалликнинг нохуш асоратлари туфайли шифохонага ётқизилиш сонини, кейинги мониторингга бўлган эҳтиёжни камайтиради, ҳамда беморларнинг ихтисослаштирилган ёрдамга бўлган эҳтиёжини ва сарфланган маблағлар миқдорини камайтиради. Бироқ, барча оғиз орқали қабул қилинадиган бевосита таъсир қилувчи вирусга қарши дорилар қиммат бўлиб, унинг уч ойлик даволаш курсининг нархи тахминан \$ 100 до \$ 270 ҳисобида бўлади [Jayasekera C.R., Barry M., Roberts L.R., 2014]. СВГ билан хасталанганларнинг аксарияти ўрта ва паст даромадли мамлакатларда тўғри келишини инобатга олсак, бу дори-дармонларнинг қиммат эканлиги, ушбу минтақада яшовчи беморлар учун катта қийинчилик туғдиради. Умуман олганда, паст ва ўрта даромадли мамлакатларда янги даволаш усулларига ўтиш жуда қийин.

Шундай қилиб, HCV ва HBV эпидемиологияси доимо ва тез ўзгариб туради ва ҳар қандай давлат раҳбариятининг ҳар томонлама қўллаб-қувватлашини ва даволаш дастурларида ҳамда профилактика тадбирларида ёрдамни талаб қилади. Бундан ташқари, вирусли гепатитларнинг етакчи патогенетик механизмларини чуқур ўрганишда тадқиқотчиларнинг эътиборини кучайтиришни талаб қилади. Ушбу тадқиқотларни ўтказишда организмнинг иммунологик кўрсаткичларнинг ва цитокин статусининг ўзгариши, вирусли гепатитларда даволаш жараёнида ген полиморфизмига боғлиқ ҳолда ўзгариши муҳим аҳамиятга эга. ЖЦ ташхиси Россия гастроэнтерологлар ассоциациясининг жигар фибрози ва циррози, унинг асоратларини ташхислаш ва даволаш бўйича клиник тавсиянома 2021, «ЖИГАР ЦИРРОЗИ» нозологияси бўйича миллий клиник протоколлар 2024 асосида кўйилди [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., 2021]. Ҳозирги вақтда жигар циррозининг оғирлигини баҳолаш ва беморнинг прогнозини аниқлаш учун Child-Torretto-Pyu шкаласи кенг қўлланилади. Бу тизим 1964 йилда Чайлд ва Теркотт томонидан яратилиб, 1972 йилда Пью томонидан модификация қилинган. Унга кўра жигар циррозининг оғирлиги қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланади:

А синф (Child-Pyu A) - 5-6 балл

В синф (Child-Pyu B) - 7–9 балл

С синфи (Child-Pyu C) - 10-15 балл

ЖЦнинг оғирлиги 5 та параметрнинг ҳар бири учун 1 дан 3 гача бўлган балл йиғиндиси билан аниқланади. Child-Pyu шкаласи қуйидаги параметрлар бўйича баҳоланади (1 -жадвалга қаранг):

1- жадвал

Child-Pyu бўйича циррознинг оғирлик даражасини аниқлаш

Меъзонлар	А 1 баллдан	В 2 баллдан	С 3 баллдан
Билирубин, мкмол/л (мг%)	35 (2,0) дан кам	35-50 (2,0-3,0)	50 (3,0) дан кўп

Альбумин, г/л	35 дан кўп	28-35	28 дан кам
ПТВ (сек) ёки ПТИ (%)	1-4 80 % дан юқори	4- 6 79-60 %	6 дан кўп 60 % дан кам
Асцит	Йўқ	даволанишдан кейин йўқолади	резистент
Энцефалопатия	Йўқ	Минимал (I-II)	Оғир, (III-IV) рефрактор

Изоҳ: ЖЦнинг у ёки бу синфи (А, В, С) барча кўрсаткичлар учун баллар йиғиндисига қараб белгиланади. Барча текширувлар тугагандан сўнг, умумий баллар ҳисобланади. Агар баллар йиғиндиси 5-6 бўлса А синфга, агар баллар йиғиндиси 7-9 бўлса В синфга, агар умумий балл йиғиндиси 10-15 бўлса С синфга тўғри келади.

Чайлд-Пью бўйича синфлар касаллик прогнозини билдиради. «А» - синф компенсация босқичини, «В» синф – субкомпенсация ва «С» синф – декомпенсация босқичини билдиради. Жигар циррозининг Чайлд Пью таснифи бўйича А синфдаги беморларнинг ҳаёти давомийлиги 15-20 йилни ташкил этиши кутилади ва қорин бўшлиғига жарроҳлик аралашуви операциясидан кейинги ўлим кўрсаткичи — 10%ни ташкил этиши аниқланган. Ушбу тасниф бўйича В синфдаги беморлар жигар трансплантациясига кўрсатма ҳисобланади [Martin P., Di M.A., Feng S., 2014]. Ушбу ҳолатда қорин бўшлиғига жарроҳлик операцияси амалиётидан сўнг ўлим кўрсаткичи 30 фоизни ташкил этади. Бу тасниф бўйича С синфдаги беморларнинг умри давомийлиги 1-3 йил бўлиши кутилиб, қорин бўшлиғига жарроҳлик аралашуви операциясидан кейинги ўлим кўрсаткичи — 82%ни ташкил қилади. Чайлд-Пью таснифи асосида жигар трансплантациясининг зарурлиги баҳоланади: С синфига беморлар учун ўта зарур, В синф учун — ўртача ва А синф учун — паст. ЖЦ билан хасталанганларнинг ҳаёт сифати ва касалликнинг оқибати ЖЦнинг асоратларининг ривожланишига боғлиқ. ЖЦ билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифати ва касалликнинг оқибати кўп жиҳатдан унинг асоратлари ривожланишига боғлиқ. ЖЦнинг энг муҳим асоратлари қуйидагилардан иборат [Бакулин И.Г., Оганезова И.А.,

Скалинская Е.В., 2021, Premkumar M., Anand A.C., 2022, Swaminathan M., Ellul M.A., Cross T.J., 2018, Sharma B., John S. 2022].

- Асцит (қорин бўшлиғида эркин суюқликнинг тўплиниши);
- Портал гипертензия туфайли қизилўнгач ва ошқозоннинг варикоз томирларидан қон кетиши;
- Жигар энцефалопатияси;
- Гепатолиенал синдром;
- Гепаторенал синдром (буйрак етишмовчилигининг қўшилиши).

Жигар энцефалопатияси (ЖЭ) - бу ўткир ва сурункали жигар касалликлари натижасида келиб чиқадиган мия дисфункцияси бўлиб, у бошқа асаб тизими касалликлари бўлмаганда бир қатор нейروпсихиатрик симптомларни келтириб чиқаради. Америка жигар касалликларини ўрганиш ассоциацияси ва Европа жигарни ўрганиш ассоциацияси йўриқномасига кўра, ЖЭ "жигар етишмовчилиги ва портосистем шунтланиш туфайли келиб чиққан мия дисфункцияси бўлиб, субклиник ўзгаришлардан комагача бўлган клиник белгилар билан кечиши мумкин бўлган неврологик/психиатрик аномалияларнинг кенг спектри" деб таърифланади. Жигар циррозининг кўпгина асоратлари, жумладан жигар энцефалопатиясининг ривожланиши беморлар ҳаёт давомийлигига ва беморнинг яшаш сифат кўрсаткичининг ёмонлашувига олиб келиши мумкин. ЖЭнинг намоён бўлиши ва тарқалиши жигар етишмовчилиги даражасига ва портасистем шунтланиш билан боғлиқдир. ЖЦ ташхиси қўйилганда яққол ифодаланган белгилар билан кечувчи ЖЭ беморларнинг умумий сонининг 10-14% ни ташкил қилади. Умуман олганда, оғир ЖЭ жигар циррози билан оғриган беморларнинг 30-40% да учрайди, минимал ёки яширин ЖЭ эса 20% дан 80% гача кузатилиши исботланган Swaminathan M., Ellul M.A., Cross T.J., 2018, Sharma B., John S. 2022, Wang X., Liu H., Qi J., 2023]. "Энцефалопатия" атамаси миёдаги диффуз ўзгаришларни англатиб, кўпгина касалликларда ривожланиши мумкин ва шунга кўра унинг ҳар хил турлари фарқланади (гипергликемик, дисциркулятор, перинатал, гипертоник, жигар энцефалопатияси ва

бошқалар). Шулардан, жигар касалликлари натижасида бош мияда пайдо бўлган ўзгаришлар йигиндиси - жигар энцефалопатиясини билдиради [Вьючнова Е.С., Bass N.M. 2021].

1.1. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозининг ривожланишида цитокинлар ва уларнинг ген полиморфизмининг аҳамияти

Сурункали вирусли гепатитлар (СВГ) ва ЖЦнинг кечиши ва оқибати организмнинг иммун ҳолатига боғлиқ бўлиб, иммун жараёнларнинг барча босқичида цитокинлар иштирок этади. Жигар тўқимасининг зарарланишида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ишлаб чиқарилишининг дисбаланси кузатилади. Ушбу жараёнлар цитокинларнинг ўрнини ўрганишга катта қизиқиш уйғотади, ва касалликнинг оқибати ва вирусларга қарши даво (БҚД) муолажаларига жавобни баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. [Левитан Б.Н., Астахин А.В., 2017, Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M., 2014, Dimitropoulou D., Karakantza M., Theodorou G.L., 2013]. Цитокинлар оқсил табиатли сигнал молекулалар ҳисобланиб, иммун тизим хужайралари томонидан ишлаб чиқарилади. Уларнинг молекуляр оғирлиги 5–25 кДадан ошмайди. Цитокинлар ва иммун хужайралар ўзаро таъсир қилиб, мураккаб иммун жавоб реакциясини ҳосил қилади. Цитокинлар қуйимолекуляр оқсиллар бўлиб, ҳар бир цитокин хужайра юзасида мос рецепторига эга бўлади [Kenneth M.M., Casey W.J., 2017]. Улар пептид табиатли бўлиб, махсус рецепторлар орқали бошқа хужайрага таъсир қилади. Цитокинлар аутокрин, паракрин ўзаро сигнал берилишида иштирок этади [Носик Н.Н., 2000]. Цитокинлар иммун хужайралар томонидан макрофаглар, В-лимфоцитлар, Т-лимфоцитлар ва семиз хужайралар, ҳамда эндотелиал хужайралар томонидан фибробластлар ва стромал хужайралар томонидан ажратилади. Улар хужайравий ёки гуморал турдаги иммун реакцияларнинг ривожланишида иштирок этади [John M.L., 2010]. Ушбу оқсил-пептид омилларнинг иштирокида кўплаб хужайралараро таъсирлар:

пролефация, апаптоз, дифференциация, ҳужайраларнинг функционал фаоллашуви, иммун жавобда, яллиғланиш жараёнида иштирок этади. Ушбу бошқарувларнинг бузилиши сабабли патологиялар ривожланади. Цитокинлар аутокрин – уларни ҳосил қилган ҳужайраларга ва паракрин ҳолатда қўшни ҳужайраларга таъсир кўрсатади [Кадагидзе З.Г., 2003]. Ҳозирги даврда цитокинларга 200 атрофидаги полипептид моддалар киради [Симбирцев А.С., 2004, Симбирцев С., Громова А.Ю., 2005]. Цитокинларни асосан Th ҳужайралар ва макрофаглар ишлаб чиқаради. Th1 типидagi Т-хелперлар ҳужайравий иммунитетни шакллантиради, ҳамда IL-2 ва IFN - γ ҳосил қилади. Th2 гуморал иммунитетни шакллантиради ва ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13 ҳосил қилади.

Цитокинлар физиологик ҳолатда жигар фибробластларидан – Ито ҳужайраларининг фаолиятини назорат қилади. Ито ҳужайралари динамик мувозанатда бўладиган профибротик ва антифибротик омилларни ишлаб чиқаради. Цитокинлар транзитор равишда ишлаб чиқарилиб, қисқа муддатли ҳаёт давомийлигига эга. Улар нишон ҳужайралар юзасидаги юқори сезгирликдаги рецепторлар билан боғланиб жуда кичик концентрацияда ҳам таъсир қилади [Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., 2010]. Антифибротик омилларга металлопротеиназалар: коллагеназа, желатиназа, стромолизин киради. Ўз навбатида Ито ҳужайралари томонидан металлопротеиназалар фаоллигини тормозлаб турувчи ингибиторлар ажратилади. Турли сабаблар туфайли жигар тўқимасининг зарарланишида кўп миқдорда цитокинлар ажралади ва улар ўз ўрнида Ито ҳужайраларининг фаоллигини оширади. Ушбу ҳолатда Ито ҳужайралари жигар тўқимасининг шикастланишининг авж олишида қатнашувчи тромбоактивловчи омил ва трансформирловчи ўсиш омилини ажратиб чиқаради. Трансформирловчи ўсиш омили – бу цитокинларнинг регенерация жараёнини стимулловчи гуруҳи ҳисобланиб, Ито ҳужайраларининг фибробластларга трансформациясини таъминлайди ва ҳужайрадан ташқари матрикснинг ҳосил бўлиши, ҳамда коллаген вужудга келишида қатнашади. Диссе бўшлиғида коллаген ҳосил бўлиши -

гепатоцитларнинг некрози ривожланиши ва синусоидларда қон айланишнинг бузилиши билан бирга кечади [Фишман Б.Б., Зурабов В.В., Куликов В.Е., 2017, Пулатова С.Д., Мироджов Г.К., Азимова С.М., 2017, Щекова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В., 2019].

Организмда иммун омиллар HBV ва HCV инфекциясининг кечишида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, цитокинлар яллиғланиш жараёнида асосий ўрин тутadi. Сурункали вирусли гепатитларда цитокин иммун тизими бошқарилишининг бузилиши кузатилиб, яллиғланиш олди цитокинларининг ортиши ва жигар тўқимасининг персистик яллиғланиши кузатилади. Сурункали HBV инфекциясининг мавжудлиги, вирусларнинг доимий репликациясига сабаб бўлади ва жигар тўқимасининг зарарланиши ҳамда ЖЦ авж олишига олиб келади. Хитой олимларидан Li X. ва ҳаммуаллифларнинг илмий ишларида (2016) сурункали гепатит В инфекциясида ва ЖЦда цитокинларнинг ўзгариши чуқур ўрганилган. Хитой олимларидан Jian Ge ва ҳаммуаллифлар томонидан (2015) хитой аҳолиси орасида IL-17A G197A гени ҳамда IL-17F A7488G гени полиморфизмининг HBV этиологияли ЖЦ ривожланишида аҳамияти ўрганилган. Ушбу илмий тадқиқотда IL-17A G197A (rs2275913) генининг AA генотиби GG генотипига нисбатан ЖЦ ривожланишининг хавфини оширувчи эканлиги аниқланди. Шунингдек, ушбу генотипнинг А аллели ташувчиларда, G аллелини ташувчиларга нисбатан ЖЦ ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланган.

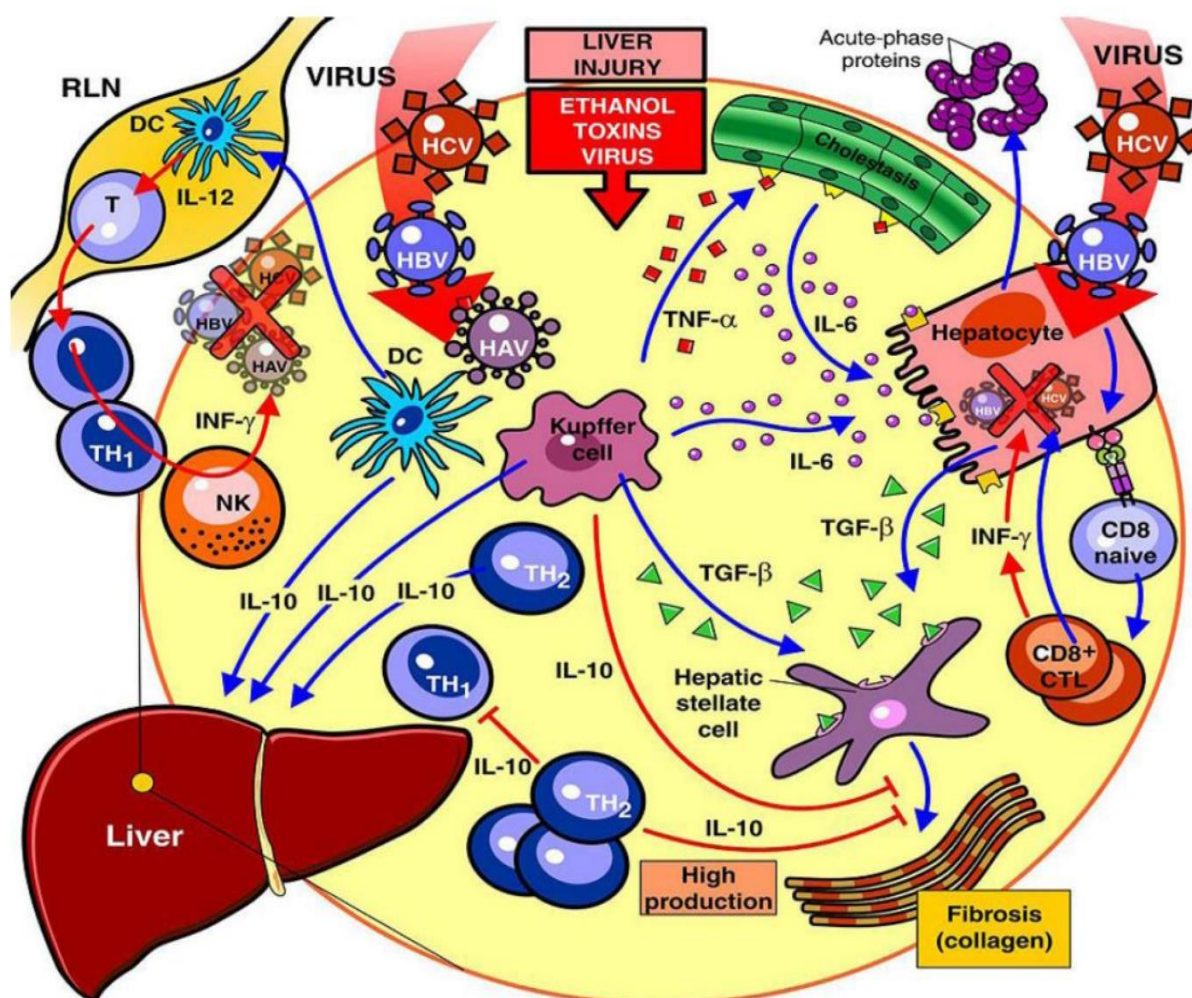
Илмий тадқиқотларда аниқланишича, ЖЦ билан хасталанганларда ичак девори ўтказувчанлигининг ортиши оқибатида қон айланиш тизимига тушувчи грамманфий бактерияларнинг эндотоксини туфайли яллиғланиш олди цитокинларининг миқдори ортади. Физиологик ҳолатларда қон айланиш тизимига тушувчи ичакдаги грамманфий бактерияларнинг эндотоксини – Купфер хужайралар томонидан нейтралланади [Падучева С.В., Долгих О.В., Булатова И.А., 2017]. Вирус этиологияли ЖЦ, токсик ЖЦ, аутоиммун этиологияли ЖЦда яллиғланишнинг дастлабки даврларида қон

зардобда яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг ошиши кузатилади. Баъзи олимлар ўз илмий изланишларида жигар циррози турли асоратларининг ривожланишида цитокинларнинг ўрнини аниқланган [Симбирцев А.С., 2004].

Иммун жараёнда иштирок этувчи ушбу медиаторлар антигенларга нисбатан ўзига хосликка эга эмас ва хужайралараро алоқалар медиатори бўлиб ҳисобланади. Улар ҳаёт учун муҳим кўплаб жараёнларда иштирок этади, яъни иммун жавоб реакциясининг ва яллиғланиш жараёнининг давомийлиги ва кучини бошқаради, гемопоэзда иштирок этади, трансплантацион ва ўсмаларга қарши иммунитетда ва толерантлик индукциясида иштирок этади [Хаитов Р.М., 2011]. Яллиғланиш жараёнининг сурункали давом этишида цитокинлар иштирокида жигар тўқимасининг зарарланиши ва фиброгенезнинг фаоллашуви, неоангиогенезнинг ҳамда чандиқланиш жараёнининг стимуляцияси рўй беради [Стилиди Е.И., 2014, Chen Ji, Wang Y., Wu J., 2010]. Цитокинларнинг узок муддатли синтези жигарда патологик жараённинг авж олишига сабаб бўлиши мумкин [Стилиди Е.И., 2014, Kenneth M.M., Casey W.J., 2017]. Цитокинлар яллиғланиш ривожланишида, жигардаги регенератор жараёнларда ва иммун реакцияларда бевосита иштирок этади.

Шуни таъкидлаш керакки, қон таркибидаги цитокинларининг инактивацияси жигарда содир бўлади, шунинг учун жигар патологиясида ушбу механизмнинг бузилиши - цитокинларнинг дисбаланси кузатилади [Ивашкин В.Т., 2009]. HCV ва HBV инфекциялари иммун тизими билан ўзаро таъсирлашганда, адаптив гуморал реакцияларнинг фаоллашуви кузатилади, ҳамда вирусспецифик антитаналарнинг ҳосил бўлиши билан бирга кечади. Шу билан бирга цитокинлар иштирокидаги Т-хужайра реакциялари фаоллашади (1.1.1-расмга қаранг). Ушбу ҳолатда сурункали вирусли HBV, HCV гепатитларнинг ривожланишида етакчи омил цитокинларнинг етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги ёки вируслар ва организм хужайраларининг уларга нисбатан сезгирлигининг пасайиши

бўлиб, бу цитокин ген полиморфизми аллел вариантларининг таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин [Hunter C.A., Reiner S.L., 2000].



1.1.1-расм. Fainboim L. ва ҳаммуаллифлар бўйича жигар тўқимасининг

шикастланишида иммун ва паренхиматоз хужайраларининг ўрни

IL- интерлейкин; DC - дендрит хужайра; RLN - регионар лимфа тугуни; NK- табиий киллерлар; CTL- цитотоксик Т-лимфоцитлар. KC-Купфер хужайраси; TNF-α: ўсма некроз омил-α; TGF-β: ўсишни трансформирловчи β - омил; HAV – гепатит А вируси; HBV – гепатит В вируси; HCV- гепатит С вируси С

Инфекцион жараён сурункали кечганида гепатит В ва гепатит С вирусининг тўлиқсиз йўқ қилинишида ўзгартирилган фенотипдаги фаоллашган лимфоцитлар фиброз ҳосил қилувчи таъсирга эга цитокинларни ишлаб чиқаради. Улар кейинчалик фибробластларни, эндотелиал хужайраларни, стеллацитларни миофибробластларга айлантириш ва жигар фиброзининг ривожланишини рағбатлантиради [Kenneth M.M., Casey W.J.,

2017, Bruno C.M., Valenti M., Bertino G., 2011]. Нормда цитокинлар ишлаб чиқарилмайди ёки жуда кам миқдорда ҳосил бўлади. Хужайралар фаоллашганда ва физиологик ёки патологик стимуллarning таъсир килишида, ушбу автокрин, паракрин ва эндокрин молекулаларнинг ишлаб чиқарилиши ортади. Шу билан бирга улар ташқи таъсирларга хужайравий жавоб реакциясини бошқаради [Нагоев Б.С., Абидов М.Т., 2020]. Цитокинлар бир неча хусусиятдаги таъсирга эга бўлиб, бу бир цитокинни бошқаси томонидан ишлаб чиқаришни кучайтириши, яъни ўзаро синергизм ва антагонизм таъсирларига эга. Асосан цитокин регуляциясининг номутаносиблиги ҳамда алтернатив биологик фаолликка эга бўлган молекулалар ўртасидаги мутаносибликнинг бузилиши патологик жараённинг ривожланишига олиб келади [Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., 2010].

Маълумки, вирусли инфекцияларда иммун жавоб хусусияти, Т-хелперлар Th (Th1 ёки Th2) турларининг доминант иштирокига боғлиқ бўлади. Улар ишлаб чиқарадиган цитокинлар ва уларнинг Т-хужайра ёки гуморал типдаги иммун жавоб реакциясининг ривожланишини рағбатлантириши билан фарқланади. IFN γ , IL-2, TNF- α ва - β , ишлаб чиқарадиган Th1 лимфоцитларининг фаоллашиши Т-лимфоцитлар, табиий киллерлар ва макрофагларнинг функцияларининг стимулланишига олиб келади. Бу ўз навбатида, организмни вирусларга қарши ҳимоясида муҳим ўрин тутадиган Т-хужайра типдаги иммун жавоб реакциясининг ривожланишига олиб келади. Th2-лимфоцитлар IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ва IL-13 интерлейкинларни секрециялайди ва улар асосан гуморал иммун тизимни стимуллайди. Улардан айримлари, жумладан IL-4 ва IL-10-цитокинлари ИФН- γ таъсирини пасайтириш эвазига яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади. ИФН- γ антиген хужайралар юзасидаги HLA II синфидаги антигенларнинг ишлаб чиқарилишини кучайтиради. Th2-лимфоцитлар яллиғланишга қарши цитокинларини ишлаб чиқаради ва Th1-лимфоцитлар фаоллиги ва пролефирациясини тўхтатади, ҳамда касаллик қўзғатувчисини

йўқ қилиб, цитотоксик реакцияни пасайтиради [Zhang Z., Zang J.Y., Wang L.F., 2012].

Th17 хужайралари (CD)⁴⁺ Th-хужайра кластерининг дифференциаллашган гуруҳи бўлиб, қуйидаги цитокинларни ҳосил қилади: IL-17, IL-21, IL-22, IL-26 ва ўсма некрози омили (ФНО)- α . Th17 хужайралари яллиғланиш олди хужайралар гуруҳини ташкил қилади. Th17 хужайраларнинг шаклланиши, ривожланиши ва вазифалари Th1 ва Th2 хужайраларидан фарқ қилади [Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., 2005]. Ўсиш омилини трансформацияловчи (TGF)- β ва яллиғланиш олди цитокинларидан IL-6 ва IL-1лар Th17 хужайралари дифференциалланиш жараёнида муҳим бошланғич ўрин тутди [McGeachy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y., 2017].

Ҳозирги даврда ўтказилаётган илмий тадқиқотлардаги маълумотларга кўра, сурункали вирусли гепатитларда жигар тўқимасининг зарарланиши яллиғланиш жараёнининг интенсивлигига, вируснинг генотипига, виремия даражасига боғлиқдир. Ушбу жараёнларда иммун тизим муҳим ўрин тутди [Chen C.J., Yang H.I., Su J., 2016].

IL-10 – структуравий тузилиши бўйича димер оксил ҳисобланади. Бир қатор хужайралар, жумладан моноцитлар, Т-2 хелпер типдаги лимфоцитлар, семиз хужайралар, В-лимфоцитлар томонидан ҳосил қилинади [Said E.A., Dupuy F.P., Trautmann L., 2020]. Одатий ҳолатларда бу цитокин жуда кам миқдорда ҳосил бўлиб, асосан яллиғланиш жараёнида экспрессияси ортади [Li X., Mai J., Virtue A., 2022]. IL10 яллиғланиш жараёни ва иммунорегуляцияда кўплаб плеiotроп таъсирларга эга [Akdis C.A., Joss A., Akdis M. 2000]. ЖИЦ билан хасталанганларнинг қон зардобидида яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг ортиши ва бир вақтда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг пасайиши – жигар етишмовчилигининг ривожланиши ва бу ўз навбатида портал гипертензия, асцит, асцит-перитонит, жигар энцефалопатияси, полиорган етишмовчиликнинг ривожланишига олиб келади [Останинин А.А., Старостина Н.М., Меледина

И.В., 2016, Riese U., Brenner S., Docke W.D., Prosch S., 2000, Ciecko M.I., Szczepanek M., Slowik A., 2012].

Олимларнинг илмий изланишларида келтирилишича хитой аҳолисида сурункали HBV вирус этиологияли ЖЦ нинг ривожланишида IL-17 A G197A AA генотиби ЖЦ ривожланиш хавфини оширади. IL-17 A G197A генининг AA генотипини ташувчиларда GG генотипига қараганда ЖЦ ривожланиш хавфи юқори [Du W.J., Zhen J.H., Zeng Z.Q., 2013, Ge J., Yu Y.Z., Li T, 2015, Suo G.J., Zhao Z.X., 2013]. Илмий тадқиқотда IL17A гени 6p12.1 хромосомада жойлашганлиги аниқланган [Shodiyeva G.R., Ziyadullayev Sh.X., Kamalov Z.S., 2023].

Бошқа бир қатор илмий изланишларда ҳам IL-17 A G197A (rs2275913) генотипининг аҳамияти аниқланган. IL17 rs2275913 полиморфизми ўзбек популяциясида аллергия ринит касаллигида аҳамияти ўрганилган. Илмий изланишларга кўра IL17A генининг AA генотиби аллергия ринит касаллигида GG генотипига нисбатан кўп учраган. IL17A rs 2275913 полиморфизми AA генотиби аллергия ринит касаллигининг ривожланишида предиктор ҳисобланади [Дустбабаева Н.Д., Ирсалиева Ф.Х., нурмаматова Н.Ф., 2020]. Олимларнинг илмий изланишларида аниқланишича IL17A G197A (rs2275913) генининг GA ва AA генотипларида, нисбатан ёш кишиларда ошқозон шиллиқ қаватининг атрофияси юқори хавфи аниқланган, шунингдек A аллели ошқозон яра касаллигини келтириб чиқаришда юқори хавф омилини вужудга келтирганлиги аниқланган [Wang N., Yang J., Lu J., 2014].

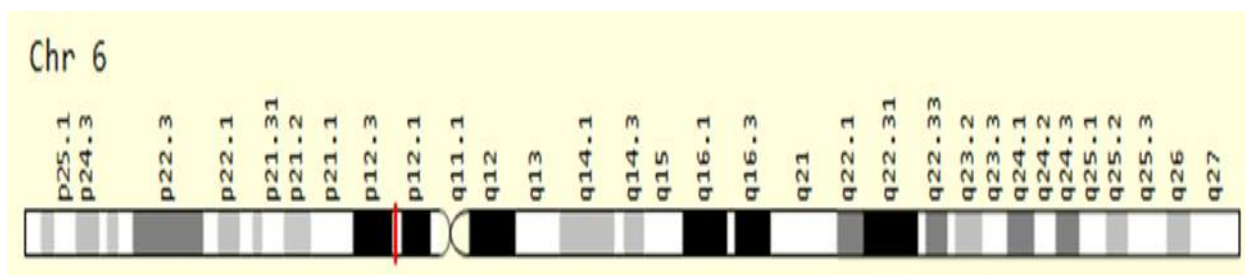
Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, IL-17A цитокини яллиғланишда муҳим ўрин тутиб, яллиғланиш олди ҳамда нейтрофилмобилловчи цитокинларнинг ажралиб чиқишига олиб келади. IL-17 нинг қон зардобидagi миқдори бир қатор касалликларда, яъни Бронхиал астма, HBV вирус этиологияли ЖЦда, системали қизил югурик, аллергия ринитда сезиларли даражада ортади [Шодиева Г.Р., Ибрагимова Э.Ф., 2023, Xuekun H., Quintai Y., Yulian C., 2014, Talaat R.M., Mohamed S.F., Bassyouni

I.H., 2015]. Илмий изланишимизда аниқлашича, IL-17A нинг қон зардобидаги миқдори ЖЦ билан беморларда, сурункали вирусли гепатит билан касалланганларга нисбатан юқори бўлиб, бу ўз навбатида, IL-17A нинг жигар циррозининг ривожланишида қатнашишидан далолат беради. Бизнинг илмий изланишимизда аниқлашича, IL-17A нинг қон зардобидаги миқдори ЖЦ билан хасталанганларда, сурункали вирусли гепатит билан касалланганларга нисбатан юқори бўлиб, бу ўз навбатида, IL17A нинг жигар циррозининг ривожланишида қатнашишидан далолат беради [Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Камалов З.С., 2023].

Вирус этиологияли жигар циррозида цитокинларнинг генотиби полиморфизмининг учраш кўлами географик иқлим шароитлари, миллатнинг этник хусусиятларига боғлиқдир. ЖЦ да IL17A цитокини генининг генотиби ва аллелларининг учрашида минтакавий хусусиятларнинг катта аҳамияти мавжуд [Shodiyeva G.R., Ziyadullaev Sh.Kh., Rizaev J.A., 2023]. Хитой олимларидан Jin ва бошқа муаллифларнинг маълумотига кўра, IL 10-592A/C гени полиморфизми жигар циррозининг ривожланиш хавфини оширади [99]. Вирус этиологияли ЖЦ да цитокинлар генининг полиморфизми ва генотипини аниқлаш жигар касалликларининг ривожланиш хавфини ва касалликнинг авж олишини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга [Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щёктова А.П., 2022]. Кўплаб олимларнинг илмий изланишларида аниқланишича сурункали вирусли гепатитлар ва ЖЦда қон зардобида яллиғланиш олди цитокинларининг миқдори ортади. Яллиғланиш олди цитокинлари иммун-яллиғланиш бузилиши даражасини ифодалайди, эндотелийнинг шикастланиш даражасини белгилайди ва неоангиогенез жараёнининг авж олишини яққол ифодалайди [Пивторак Е.В., 2014, Скуратов А.Г., Лызинов А.Н., Воропаев Е.В., 2016, Albillos A., Lario M., Alvarez M.M., 2014, Dirchwolf M., Podhorzer A., Morino M., 2016, Liu Y., Kwon J., Popov Y., 2014].

Вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларнинг қон зардобида яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг ортиши, касалликнинг

декомпенсация босқичи ва активлик даражаси билан корреляция қилади. Яллиғланиш олди цитокинларининг миқдорига кўра яллиғланиш жараёнининг фаоллиги ҳақида хулоса қилиш мумкин [Щёкотов В.В., Булатова И.А., Щёкотова А.П., 2015, Мироджов Г.К., Пулатова С.Д., 2023]. Интерлейкин 17 оиласи 6 та цитокиндан иборат бўлиб, улар функционал вазифасига кўра фарқланади ва IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ҳамда IL-17F ажратилади. Уларнинг молекуляр массаси 20-30 кДа атрофида бўлади. Ушбу цитокинлар оиласидан энг кўп ўрганилгани IL-17A ва IL-17F бўлиб, гомодимер ёки гетеродимер IL-17A/F кўринишида мавжуд бўлади. [Veldhoen M., 2017]. IL-17A 35 кДа оғирликдаги гликопротеин бўлиб, 150 аминокислотадан таркиб топган. IL-17A ни кодловчи ген 6- хромосомада (6p12) жойлашган (1.1.2 -расмга қаранг).



1.1.2-расм. IL-17A генининг 6- хромосомада жойлашиши, стрелка билан генининг жойлашган ўрни кўрсатилган (GeneCards® маълумотлари бўйича)

Одамларда IL-17A генида 74 та ягона нуклеотид ўрнини босувчи полиморфизмлар (single nucleotide polymorphism – SNP) мавжуд бўлиб, дунё миқиёсида G197A (rs2275913) кенг ўрганилган. IL-17A нинг манбалари асосан Th17- лимфоцитлар, ҳамда Т-супрессор лимфоцитлар, НК-хужайралар, эозинофиллар ва нейтрофиллар ҳисобланади [Shibata T., 2009]. IL-17A (IL-17AR) рецептори 1 типдаги трансмембранали оксил ҳисобланади. IL-17AR лейкоцитларда, эпителиал хужайраларда, кератиноцитларда, фибробластларда ва қон яратиш хужайраларида мавжуд бўлади. IL-17AR фақат IL-17A ни боғлаш билан бир қаторда IL-17B, IL-17E и IL-17F боғланишида ҳам иштирок этади [Amatya N., Garg A.V., Gaffen S.L., 2017].

IL-10 яллиғланишга қарши цитокин бўлиб, молекуляр массаси 17-21 кДа ҳисобланади. Инсонларда IL-10нинг қондаги референс кўрсаткичи 9,1 пг/млдан кам бўлиб, у димер оксил ҳисобланади ва 178 та аминокислотадан ташкил топган. У иммунорегуляция ва яллиғланишда кўплаб плейотроп таъсирга эга. Т-хужайралар (Th2) томонидан ишлаб чиқарилади ва бир қатор яллиғланиш олди Th1 цитокинларининг, IL-1 b, IL-6, интерферон ва ўсма некрози омилининг ишлаб чиқарилишини тормозлайди. IL-10 В-хужайраларнинг сақланиб қолишини, уларнинг пролиферацияси ва антитана ишлаб чиқарилишини кўпайтиради. Шу билан бирга IL-10 гуморал иммунитетда IgE ишлаб чиқарилишини стимуллайди ва аллергияк жараёнларда аҳамиятга эга. Организмда IL-10 - Т-лимфоцитлар, моноцитлар, макрофаглар, гепатоцитлар, синусоидал эндотелиал хужайралар, Купфер хужайралари, жигарнинг юлдузсимон хужайралари томонидан ишлаб чиқарилади [Platzer C., Doske W., Volk H., 2000, Riese U., Brenner S., Doske W.D., Prosch S., 2000, Zhang L.J., Wang X.Z., 2006]. Инсонларда IL-10 гени 1-хромосомада жойлашган ва унда 5 экзон мавжуд. Нормада ушбу цитокиннинг ишлаб чиқарилиши жуда кам бўлиб, патоген микрофлора ёки бошқа хужайралар туфайли таъсирланганда унинг миқдори ортади. IL-10 она сутида аниқланиб, чақалоқда ичак яллиғланиш касалликларининг ривожланишини олдини олади [Rey I., Effendi-Ys.R., 2021, Zhang L.J., Wang X.Z., 2006].

Кўп сонли илмий тадқиқотлар ўтказилишига қарамасдан, генларнинг SNP (бир нуклеотидли полиморфизми) ва ВКДга жавоб ўртасидаги боғлиқлик натижалари тўғрисида кам сонли генлар учун ишончли маълумотлар олинган.

Тадқиқотда илк бор вирус этиологияли ЖЦ хасталигининг кечишига таъсир этувчи молекуляр-генетик омилларнинг комплекс таҳлили ўтказилди ва бу касалликнинг патогенезини чуқурроқ тушуниш имконини беради. Гепатит В и С вируслари келтириб чиқарган жигар циррозида IL-17A ва IL-10 цитокинларининг ишлаб чиқарилиш хусусиятлари аниқланди, ҳамда

уларнинг яллиғланиш ва фибротик жараёнлардаги ўрнини очиб берди. ЖЦ билан беморларда IL-17A генининг полиморф локуси генотиби ва аллелларининг тақсимланиши ўрганилди, бу касалликнинг оғирлиги даражасида ва даволанишга жавоб беришда генетик предикторларни аниқлашга ёрдам беради. Замонавий вирусларга қарши дори воситаларига индивидуал сезгирлик билан боғлиқ фармакогенетик белгилар аниқланди, бу эса индивидуаллаштирилган даволаш учун янги имкониятларни очиб беради.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, вирус этиологияли ЖЦ ташхисоти учун молекуляр генетик мезонларни ишлаб чиқиш билан характерланади. Бу орқали беморларни касалликнинг салбий кечиши хавфи бўйича гуруҳлаш ва даволаш услубини индивидуаллаштириш имконини беради. Муҳим цитокинларнинг миқдори ва генетик белгиларини таҳлил қилиш асосида вирусларга қарши даво самарадорлигини таъминловчи даволаш схемалари таклиф этилади ва шу орқали даволаш сифатини ошириш, ҳамда асоратларнинг ривожланиш эҳтимолини камайтиришга эришилади.

Илмий тадқиқотнинг долзарблиги, ушбу соҳада мақсадга йўналтирилган чуқур тадқиқот ўтказишни белгилайди, ҳамда касаллик патогенезининг иммунологик ва генетик механизмларининг фундаментал моҳиятини тушунишга ёрдам беради. Шунга асосланиб, беморларни даволаш ва профилактик чораларини ишлаб чиқиш, башорат қилиш, оптималлаштириш ва даволаш самарадорлигини ошириш лозим.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда иммунологик, ҳамда генетик мезонлардан фойдаланган ҳолда комплекс текшириш амалларининг олиб борилиши жигар тўқималаридаги ўзгаришлар даражаси тўғрисида тўлиқроқ маълумот беради. Ушбу натижалар ВҚД учун зарур бўлган индивидуал меъзонларни танлашга катта ёрдам беради.

1.2. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозининг замонавий даволаш тамойиллари

HBV вирус этиологияли жигар циррозини даволашда 7 та дори воситалари: интерферон (IFN) ва пегилирланган интерферон (Peg IFN) ва бешта нуклеотид аналоглари (NUC): ламивудин (LAM), телбивудин, энтекавир (ETV), адефовир (ADV) и тенофовир (TDF) кенг қўлланади.

Ҳозирги даврда HCV инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш учун бир нечта дори воситалари мавжуд бўлиб, янги дори воситалари ишлаб чиқилиши ва амалиётга жорий этилиши билан даволаш кўрсаткичлари тез суръатлар билан яхшиланмоқда. Европада HCV инфекциясини даволашда пегилирланган интерферон (PegINF) ва рибавирин (RBV), протеаза ингибиторлари (boceprevir, telaprevir – биринчи авлоди ва simeprevir – иккинчи авлоди), HCV NS5B РНК-боғлиқ бўлган РНК-полимераза ингибиторлари (sofosbuvir) ва репликацион комплекс NS5A ингибиторлари (daclatasvir) қўлланади [Afdhal N., Everson G., Calleja J.L., 2014]. Ушбу янги молекулалар HCV билан касалланган беморларнинг 90% дан ортиғини даволашга қодир ва илгари даволаш қийин бўлган генотипларга қарши самарали натижа беради. HBV инфекциясини даволашда, нуклеозидлар/нуклеотидларни қўллаганда HBV репликациясини узок муддатли тўлиқ тўхтатиши ва узок муддатли ижобий натижалар кузатилади. Даволаш жараёнидан сўнг циррознинг оғирлик даражаси ҳамда гепатоцеллюляр карцинома ривожланиш хавфи сезиларли даражада пасаяди. Вирусларга қарши дори воситалари вируснинг репликациясини назорат қилади, бироқ HBV вирусининг элиминацияси жуда кам ҳолатда учрайди. Бунинг сабаби вируснинг ковалент ёпиқ циркуляр (covalently closed circular) ДНК (сссДНК) шаклида мавжуд бўлиши ҳисобланади, шунинг учун вирусга қарши даво тўхтатилгандан сўнг, дарҳол HBV репликацияси бошланади. сссДНК нинг барқарорлиги туфайли HBV вирусини йўқ қилиш фақат самарали иммун реакциясини қўзғатиш билан мумкин бўлади.

Ҳозирги вақтда сурункали гепатит С билан оғриган барча беморларга, бошқа сабабларга кўра ўлим хавфи юқори бўлмаган ҳолатда, интерферонсиз, бевосита таъсир қилувчи вирусларга қарши дори воситалари (direct-acting

antivirals (DAA)), билан 8 ҳафтадан 24 ҳафтага қадар даволаш тавсия этилади [HCV Guidance, 2017]. Жигар тўқимасининг зарарланиш оғирлик даражасига кўра асоратлар хавфи юқори бўлган беморларда даволаш услуби тезкор равишда таҳлил қилинади [Hepatitis C guidance, 2015]. Ҳозирги вақтда интерферонсиз ВҚД схемасида ВГСнинг урта ноструктуравий оксиллари репликацияси ингибиторлари қўлланилади: NS3/4A протеаза, NS5A интерферонга чидамли протеин, NS5B полимераза. Тенофовир ва энтекавир минимал даражада резистентлик чақириб, самарали дори ҳисобланади ва ушбу дори воситаларини қўллаганда HBV инфекциясининг вирусларга қарши давоси сезиларли даражада яхшиланишига олиб келади [Vallet-Pichard A., Pol S., 2014]. HBV ва HCV инфекцияларнинг даволаниш нархи жуда юқори бўлганлиги ва даволаниш курсининг узок муддат давом этиши сабабли, кам даромадли мамлакатларда яшовчи беморлар учун катта қийинчилик туғдиради [Fung J., Yuen M.F., 2012]. Бир қатор илмий изланишларда Оккульт гепатитда HBV ДНК миқдори одатда 200 МЕ/мл даражада бўлиши аниқланган [Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., 2008].

Raimondo G. томонидан олиб борилган илмий изланишларда HBV ДНК даражаси ОкГВ ҳолатида 53 ХБ/мл деб аниқланган ва бу натижалар бир қатор илмий тадқиқот маълумотларга мос келади. ОкГВ мавжудлиги ИФНга асосланган вирусларга қарши терапия билан даволанишга салбий таъсир кўрсатади..HBV ва HCV моноинфекциясини даволашда вирус генотипига асосланган ҳолда вирусларга қарши дори воситаси тавсия қилинади. Илмий тадқиқотларда олинган натижаларга кўра, кўп ҳолатларда HCV вируси HBVни пасайтиради [Raimondo G., Brunetto M.R., Pontisso P., 2006]. HCV инфекциясида, пегилирланган интерферон- α (IFN- α) ва рибавирин билан даволаш жараёнида HCV га нисбатан 60-80% барқарор вирусологик жавоб натижасини беради [Liu C.J., Chuang W.L., Lee C.M., 2009]. Сўнгги йилларда сурункали гепатит С ни даволаш кескин ўзгарди ва 2015 йилдан буён интерферонсиз даволаш режаси ўтказилиб, бевосита таъсир қилувчи вирусга қарши дори воситаларидан протеаза ингибиторлари, полимераза

ингибиторлари ва NS5A ингибиторлари қўлланмоқда ва аксарият беморларда 90% барқарор вирусологик жавоб даражаси аниқланмоқда [Webster D.P., Klenerman P., Dusheiko G.M., 2015].

Илмий тадқиқотларда аниқланишича, HCV вирусини самарали йўқ қилиниши HBV вируси репликациясининг кўпайиши ёки қайта фаоллашишига олиб келиши кўрсатилган [Potthoff A., Berg T., Wedemeyer H., 2009]. Бу HBV ва HCV вируслари ўртасидаги мураккаб ўзаро таъсирни кўрсатади. Иккита инфекциянинг клиник таъсирига қарамай, иккала вирус бир-бирига тўсқинлик қилади. Бир қатор тадқиқотларда гепатит С асосий оксиленинг HBV репликациясига тормозловчи таъсири аниқланган [Chen S.Y., Kao C.F., Chen C.M., 2003].

Bellecave ва ҳаммуаллифлар HBV ва HCV вирусларининг *in vitro* бир хужайрада кўпайишини кўрсатди, ушбу ҳолатда организм иммун жавоби бу иккала вируснинг доминантлигига боғлиқ ҳолда турлича бўлади [Bellecave P., Gouttenoire J., Gajer M., 2009]. Шунинг учун вирус ва хўжайин организмнинг биомаркерларини ўрганиш орқали, HCV ва HBV вируслари ўртасидаги ўзаро таъсирни яхшироқ тушуниш мумкин. Ҳозирги вақтда Интерферон ва рибавирин билан даволаш схемалари қисқа даволаш давларини, яъни 3 ойни талаб қилади. Ушбу даволаш схемалари сезиларли ножўя таъсирларга эга эмас ва дастлабки натижалар шуни кўрсатадики, бу даволаш услуби декомпенсацияланган жигар циррози билан беморларда ҳам самарали бўлади [Afdhal N., Everson G., Calleja J.L., 2014]. Кўп сонли клиник синовлар натижалари даволаш жараёнида монотерапияга кўра комбинацияланган даволанишнинг афзаллигини кўрсатган. Комбинацияланган даволашда пролонгир таъсирли пегилирланган rIFN α препаратларини рибавирин билан биргаликда қўллаганда юқори самарадорликка эришилган [Стельмах В.В., Радченко В.К., Козлов 2006].

Сурункали гепатит С билан оғриган беморларни rIFN α препаратлари билан монотерапия режимида ва вирусларга қарши комплекс даволаш жараёни иммунитетнинг хужайравий тузилмасининг бузилишини

кучайтиради ва цитокин бошқаруви мувозанатини кучайтиради. СВГ С билан хасталанганларда одатда қуйидагилар аниқланади: 1) қон айланиш тизимидаги Т-лимфоцитлар ва Т-хелперларнинг умумий сонининг камайиши ва шу вақтнинг ўзида "ноль" лимфоцитлар сонининг кўпайиши; 2) Th1 лимфоцитлари томонидан ишлаб чиқарилган ИЛ-2 ва $\text{TNF}\alpha$ - цитокинларнинг циркуляция даражасининг ошиши; Th2 лимфоцитлари томонидан ишлаб чиқарилган ИЛ-4 ва макрофаглар томонидан ишлаб чиқарилган ИЛ-1βнинг миқдорини ошишига олиб келади [Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., 2010].

СВГ С билан хасталанганларда даволаш самарадорлигини умумий ошириш ва вирусларга қарши даволашга қарши кўрсатмалари бўлган беморларни даволашда Ронколейкинни қўллаш, иммунитетнинг хужайравий звеносини фаоллаштиришга имкон беради. Ронколейкин – иммунитетни кучайтирувчи, рекомбинант интерлейкин - 2 дори воситаси бўлиб, 1 мг/1 мл ампулада чиқарилади. Ушбу ҳолатда, беморларнинг периферик қонида CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD25^+ - лимфоцитлар сони нормаллашади, иммунорегулятор индекс қиймати тикланади, CD16^+ - хужайралари миқдори ортади, цитокинлар дисбаланси нормаллашади ва моноклеар фагоцитларнинг функционал фаоллиги тикланади. Даволаш жараёнига индивидуал ёндашув, ножўя асоратларни ўз вақтида коррекцияси ва профилактикаси даволаш самарадорлигини оширади, бироқ деярли 40% ҳолатда вирусларга қарши даволаш самарасиз бўлмоқда [Абдурахмонов Д.Т., Сидирова Е., Тихонов И.Н., 2017].

Вирусларга қарши даволаш натижаларининг салбий оқибати белгиларига вирусли омилларини (1- ва 4-генотиплари, ВҚДга резистентлик мутацияларининг мавжудлиги) ва хўжайинга боғлиқ омиллар (эркак жинси, ёши катталар, ҳамроҳ касалликларнинг мавжудлиги, қандли диабет ва инсулинга боғлиқлик, тана вазнининг ортиқчалиги кабилар) киради [EASL Clinical Practice Guidelines, 2011]. ВҚД натижаларининг баъзи предикторлари

ирсий иммуногенетик омиллари билан боғлиқ. Улардан энг кўп ўрганилгани IL28b (IFN γ) rs12979860 ва rs8099917 ген полиморфизмларини аниқлашдир.

ЖЦ билан касалланган беморларни даволаш бевосита вирусга қаршидориларни (БВҚД) қўллаш билан комплексли патогенетик давои ўз ичига олди. Ушбу мақсадлар учун вирусга қарши дорилар, лактулоза, пробиотик дорилар, L-орнитин L-аспартат, УДХК, калийни тежайдиган диуретиклар, ичакни тўлиқ зарарсизлантириш учун антибактериал дорилар ва бошқалар ишлатилган.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ВА МАТЕРИАЛЛАРИ

2.1. Текширилган беморларнинг клиник тавсифи

Илмий тадқиқот 2021-2024 йиллар давомида Самарқанд давлат Тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси терапия бўлимлари ва вилоят юқумли касалликлар клиник шифохонаси Гепатология бўлимида олиб борилди. Илмий тадқиқотнинг асосий гуруҳида: HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан ҳасталанган 31 ёшдан 66 ёшгача бўлган (ўртача ёш $47,68 \pm 1,15$) 100 нафар беморлар ва назорат гуруҳида 95 нафар соғлом кишилар иштирок этди.

Тадқиқотда иштирок этган беморлар қуйидаги саралаш меъзонлари бўйича танлаб олинди:

1. 18 ёшдан катта бўлган HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан ҳасталанган аёл ва эркаклар.
2. Жигар циррози ноинвазив текшириш усуллари билан (УТТ) ва HBV, HCV вируслари ИФТ, ҳамда ПЗР ёрдамида тасдиқланган беморлар.
3. Чайлд-Пью шкаласи бўйича А, В ва С синф босқичи билан оғриган беморлар.
4. Барча беморларнинг тадқиқотга қатнашиш учун розилиги олинган.
5. ЖЦ билан касалланган ва комплекс даво воситалари билан бирга вирусларга қарши дори воситаси қабул қилганлар.

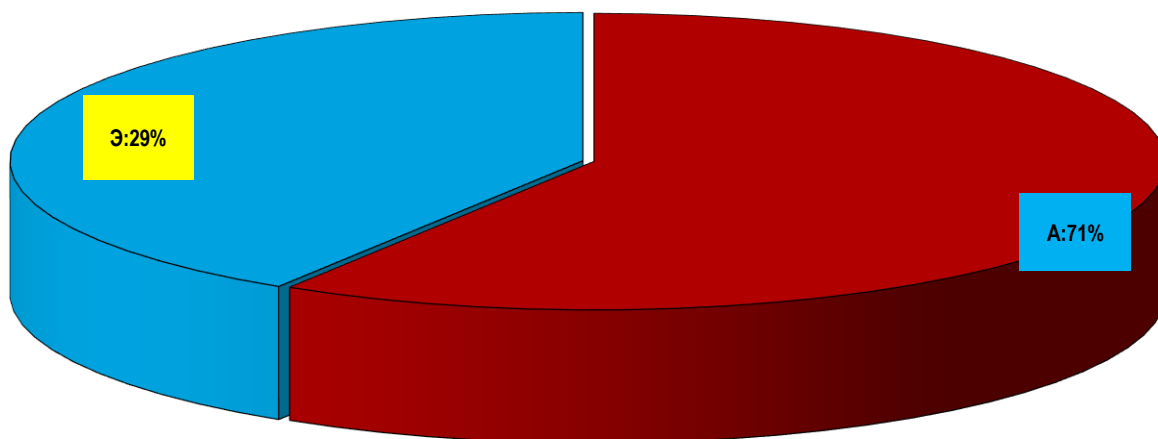
6. Барча беморларнинг тадқиқотга қатнашиш учун розилиги олинган.

Беморларни саралашдаги қўлланилган четлаш меъзонлари:

1. Ўткир гепатитлар ва криптоген, аутоиммун, токсик ва алкоголь этиологияли ЖЦ билан хасталанганлар;
2. Микс вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганлар.
3. Оғир соматик касалликлар (қандли диабет, буйрак, юрак касалликларининг декомпенсация босқичида) ва ОИТС мавжуд бўлган беморлар.
4. Анамнезидан психотроп дори воситалари қабул қилган беморлар.
5. Алкогол ва наркотикдан интоксикацияси мавжуд беморлар.
6. Бош миянинг бирламчи ва иккиламчи ўсмалари мавжуд беморлар.
7. 18 ёшгача бўлган болалар ва ҳомиладорлар.

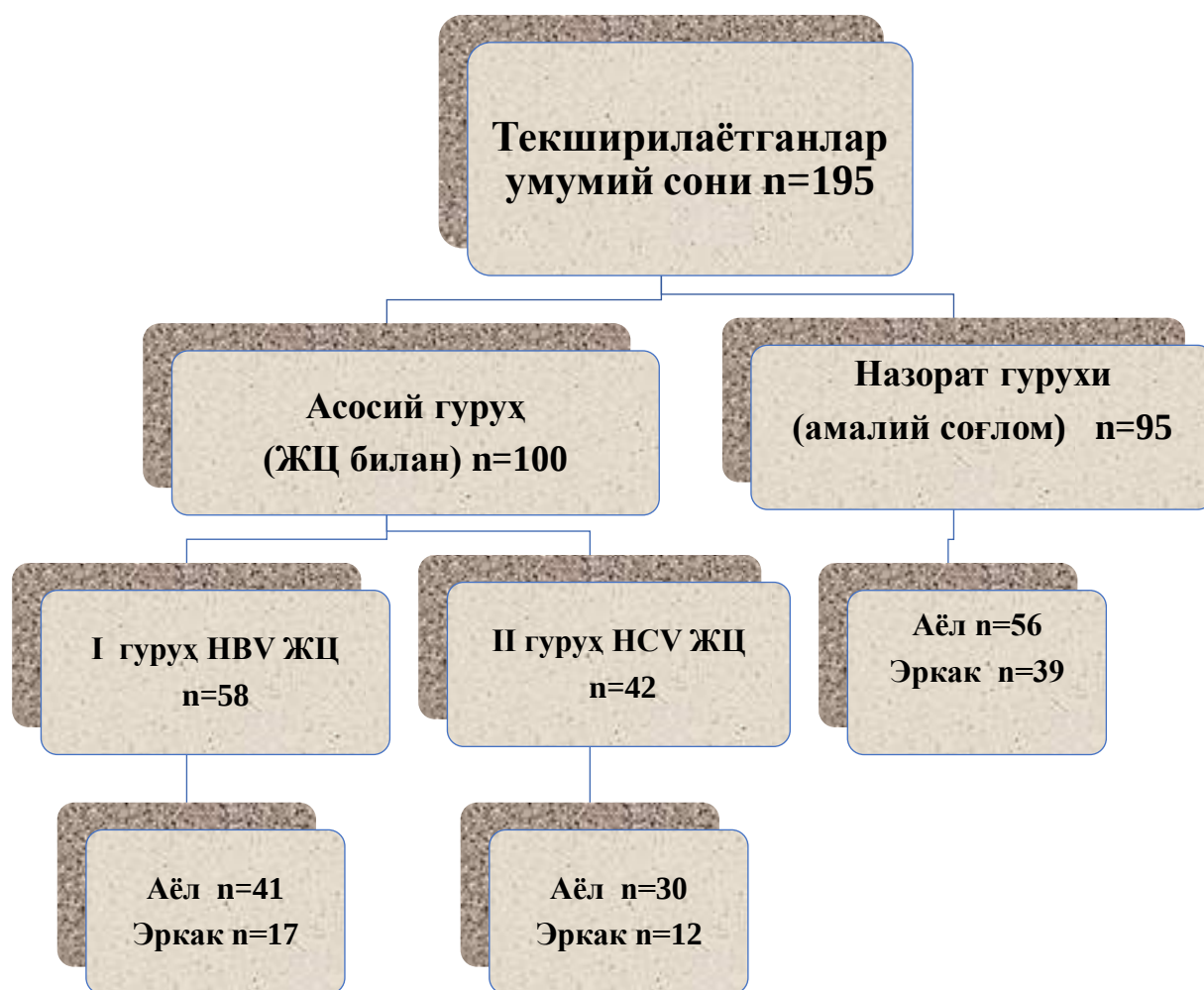
Беморларга ЖЦ клиник ташхиси ИФТ, ПЗР, биохимик таҳлил натижалари ҳамда инструментал текширув натижалари: жигар ультратовуш таҳлили, фиброскан текшируви натижалари асосида қўйилди. Асосий гуруҳдаги беморларда анти HDV манфий эканлиги аниқланди. Тадқиқотда ИФТ усулида беморларда HBsAg ва HCV мусбат эканлиги, ПЗР усулида гепатит В ва С вируси юкламаси аниқланди. ЖЦ билан касалланган беморларни комплекс текшириш умумий қабул қилинган лаборатор ва инструментал ташхис усуллари ўз ичига олган: беморлар органлари ва тизимларини клиник текшириш, умумий клиник қон ва сийдик таҳлиллари, биохимик қон таҳлили, вирусли гепатитлар маркерларига қонни ИФТ усулида текшириш, HBV, HCV вируслари генетик материални сифатий ва миқдорий баҳолаш учун ПЗР ёрдамида қонни текшириш, HCVни генотиплаш, цитокин ҳолатини ўрганиш, ЖЦ билан касалланган беморларда IL-17A ни кодловчи генларнинг ягона нуклеотид полиморфизмларини (ЯНП) молекуляр-генетик аниқлаш, портал тизим томирларининг доплерографияси билан қорин бўшлиғи органларининг ультратовуш текшируви ва жигарнинг ультратовуш эластометрияси.

Илмий тадқиқотга қатнашувчи беморлар юқоридаги меъзонлар асосида қамраб олинди. Асосий гуруҳда 100 нафар бемор иштирок этди, уларнинг аксарияти аёл жинсига мансуб 71 нафар (71%) ва 29 нафар эркак (29 %), касаллик давомийлиги $3,2 \pm 0,24$ йил қамраб олинди (2.1.1- расмга қаранг).



2.1.1-расм. Илмий тадқиқотда қатнашган беморларнинг гендер тақсимланиши

Асосий гуруҳдаги жами беморлар ЖЦ клиник ташхиси бўйича 2 гуруҳга бўлинди. 1 гуруҳга HBV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанган 58 нафар (58 %) бемор, иккинчи гуруҳга HCV вирус этиологияли ЖЦ билан 42 нафар бемор (42 %) киритилди (2.1.2-расмга қаранг).



2.1.2-расм. Илмий тадқиқотда қатнашган беморларнинг гуруҳлари

ЖЦ билан хасталанганларда Чайльд-Пью таснифи бўйича билирубинемия, альбуминемия, протромбин индекси, энцефалопатия, асцит асосида гуруҳларга ажратилди. ЖЦ билан беморлар этиологиясига боғлиқ ва Чайльд-Пью синфлари бўйича қуйидагича ажратилди: HBV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда А синф – 5 (8,6 %), В синф – 47 (81%), С синф – 6 (10,4%); HCV этиологияли ЖЦ билан беморларда А синф – 9 (21,4%), В синф – 28 (66,7 %), С синф – 5 (11,9 %) ташкил қилди (2.1.1-жадвалга қаранг).

Чайлд-Пью бўйича синф ва жигар циррози этиологияси бўйича беморларни тақсимланиши

Чайлд-Пью бўйича синф	ЖЦ этиологиясига кўра	
	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ
A	5 (8,6%)	10 (23,8%)
B	47 (81%)	27 (64,3%)
C	6 (10,4%)	5 (11,9%)

ЖЦ билан беморларни комплекс текширишда умумқўлланадиган лаборатор ва инструментал ташхис усуллари: беморларни аъзо ва тизимлар бўйича клиник кўрикдан ўтказиш, умумий қон таҳлили ва умумий сийдик таҳлили, биокимёвий қон таҳлили, иммунофермент таҳлили, полимераз занжирли реакция ва унда СГВ, СГС вирусларининг миқдорий ва сифат генетик таҳлили, уларнинг генотипланиши, иммунологик таҳлилда цитокинлардан IL17A, IL10, IL17A G179 A (rs2275913) гени полиморфизмини молекуляр-генетик текшириш, қорин бўшлиғи аъзолари УТТ ва портал тизим қон томирлари доплерографияси ўтказилди.

Ушбу диссертация тадқиқотида, HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозида IL-17A ва IL-10 ҳосил бўлишининг миқдорий ва сифат хусусиятларини аниқлаш, ЖЦда IL-17A G179A (rs2275913) гени полиморф локуси генотиплари ва аллеллари частотаси тақсимооти таҳлили, ҳамда касалликни даволашда янги фармакогенетик ёндашув самарадорликни баҳолаш назарда тутилди.

2.2. Жигар циррози билан оғриган беморларда лаборатор текширув усуллари

Умумий қон таҳлили (УҚТ) HumaCount 30TS гематологик анализаторда аниқланди, унда гемоглобин миқдори, эритроцитлар, тромбоцитлар, лейкоцитлар ва эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) аниқланди (2.2.1 -жадвалга қаранг).

2.2.1-жадвал

Клиник қон таҳлили референс кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Миқдор	Ўлчов бирлиги
Лейкоцит	4,0-9,0	10^9 х./л
Эритроцит	3,8-5,1	10^{12} х./л
Гемоглобин	120-160	г/дл
Тромбоцит	180-320	10^9 х./л
ЭЧТ	2-10 (эрк) 2-15 (аёл)	мм/соат

Умумий сийдик таҳлили автоматик анализаторда куруқ кимёвий усулида нисбий зичлиги, реакцияси, оксил миқдори, қанд миқдори, ацетон хужайралари, уробилин, ўт пигментлари аниқланди. Сийдик чўкмаси микроскопик таҳлилида эритроцитлар, лейкоцитлар, тузлар, цилиндрлар ва сийдик йўллари эпителиал хужайралари аниқланди. Қон биохимик таҳлили биокимёвий анализаторда ВА-88А Mindray (Хитой) ўрганилди ва умумий билирубин, унинг фракциялари, умумий оксил, албумин, глобулин, креатинин, глюкоза, АЛТ, ишқорий фосфатаза, Протромбин индекси (Квик бўйича), Протромбин вақти аниқланди (2.2.2 -жадвалга қаранг).

2.2.2-жадвал

Биокимёвий қон таҳлили референс кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Миқдор	Ўлчов бирлиги
Умумий билирубин	3,4-20,4	мкмоль/л
Умумий оқсил	65,0-85,0	г/л
Альбумин	35,0-53,0	г/л
АсАТ	< 37,0	ХБ/л
АлАТ	< 42,0	ХБ/л
ИФ	< 270,0	ХБ/л
Протромбин индекси	97-100	%
Протромбин вақти	8-15	сония

2.3. Жигар циррозида қорин бўшлиғи аъзолари ультратовуш текшируви

Жигар касалликларини ташхислашда қулай ва ноинвазив усуллардан бири ультратовуш текшируви (УТТ) ҳисобланади. УТТ ёрдамида жигар катталиги, жигар чегарасининг нотекислиги, жигарнинг структур ўзгариши, экзоген структураси аниқланади. Ушбу текшириш усули ёрдамида талоқ ҳажми, дарвоза венаси ва талоқ венасининг диаметри аниқланиб, портал гипертензия, асцит белгиларини визуал кўриш имконини беради. УТТ Mindray Consona N9 (China 2020) аппаратида чизиқли (5 МГц) ва конверсион (3,5 МГц) датчиклар билан амалга оширилди. Олимларининг тавсиясига кўра беморлар ҳар 6 ойда бир марта ультратовуш текшируви орқали касаллик кечишидаги ўзгаришларни аниқлаш учун мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

2.4. Иммунологик тадқиқот усуллари

Беморларнинг иммун тизимини ўрганишда қуйидаги иммун статуснинг асосий миқдорий кўрсаткичлари ўрганилди:

- қон зардобида иммуноцитокин ИЛ-17 А миқдори;
- қон зардобида иммуноцитокин ИЛ-10 миқдори;

Иммунофермент таҳлили. Қон зардобида IL-17 А ва IL-10 цитокинлар миқдорини аниқлашда қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили (ELISA) усулида аниқланди. Қон зардобида ИЛ-10 референс кўрсаткичи < 9,1 пг/мл ташкил қилади (2.4.1 -жадвалга қаранг).

2.4.1-жадвал

ELISA таҳлилини ўтказишда қўлланилган коммерцион тўплам

Кўрсаткич	Каталог бўйича тижорат тўплами №
Интерлейкин-10 (IL10)	ВЕКТОР-БЕСТ (РФ) - 8756
Интерлейкин-17 А (IL-17 А)	ВЕКТОР-БЕСТ (РФ) - 8768

2.5. Молекуляр-генетик тадқиқот усуллари

Молекуляр-генетик текшириш Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти хужайра терапияси бўлимида ўтказилди. Ушбу тадқиқот учун шахсларни танлашда уларнинг уч авлоддаги миллати ҳисобга олинган.

Ушбу текшириш усули қуйидаги босқичлардан ташкил топди:

1. Периферик қонни йиғиш;
 2. ДНК геномини ажратиб олиш;
 3. ПЗР ўтказиш;
 4. Электрофорез ўтказиш ва натижаларнинг визуализацияси.
- ДНК ажратиб олиниши:

ДНК ажратиб олинишида материал сифатида билак венасидан 3-5 мл веноз қон олинди. Қонни йиғиш учун Beckton-Dickinson вакутайнерлари қўлланилди, уларнинг ичида 15 % EDTA (Ethendianin-tetraacetic acid) антикоагулянт консервант мавжуддир. Ушбу қон кейинги этапда +4°C дан юқори бўлмаган ҳароратда 24 соатгача сақланиши мумкин.

ДНК геномини ажратиб олиш учун қон хужайраларининг икки босқичли лизис усули қўлланди. Эритроцитларнинг лизиси икки марта центрифугалаш орқали RCLB буферда (Red cells lysis buffer – эритроцитларни лизисловчи буферда) 1500 айланиш тезлигида, 15-20 дақиқа давомида ўтказилди. RCLBнинг қўлланиши эритроцитларнинг осмотик шокини вужудга келтиради, уларнинг шишига ва кейинчалик парчаланишига олиб келади.

Полимераза занжирли реакция (ПЗР) Corbett Research фирмасининг Rotor-Gene-2000 термоциклерида ўтказилди. Унда тегишли праймерлар ва 10 мкл ПЗР-аралашмаси (ишлаб чиқарувчи «НПО Литех» Москва), 2 мМ MgCl₂, Тақ ДНК-полимераза ва «Крезолли қизил» бўёғи қўлланди. Олинган натижаларнинг визуализацияси 2 % агарозли гелда бромли этидий билан 150 В ва 290 мАда электрофорез йўли билан амалга оширилди.

ЖЦда ирсий хусусиятни аниқлайдиган баъзи генларнинг полиморф вариантларининг аллел частоталари ва генотипларини тақсимлаш хусусиятларини ўрганиш учун:

- IL17 A генининг G179 A (rs2275913) полиморф локусини генотиплаш амалга оширилди;

- ДНК геноми ажратиб олинди ва G179 A (rs2275913) гени полиморф турда генотипланиши амалга оширилди (2.5.1 -жадвалга қаранг) .

2.5.1-жадвал

Олигонуклеотид праймер кетма-кетлиги

IL17 A G179 A	5-AACAAGTAAGAATGAAAAGAGGACATGGT-3
	5-CCCCCAATGAGGTCATAGAAGAATC-3

IL17 A цитокинининг G179 A (rs2275913) гени полиморф соҳалари амплификация дастури

Амплификация дастури ўз ичига олди: дастлабки денатурация 5 дақиқа 95 °C ҳароратда, 38 цикл ва 40 цикл: 95 °C – 0:30 с ва 0:20 с, 59 °C – 0:35 с ва 61 °C – 0:35 с, 72 °C – 0:45с; дастурни элонгация 72 °C ҳароратда 7 дақиқа давомида якунланди.

Рестрикция таҳлил ўтказиш

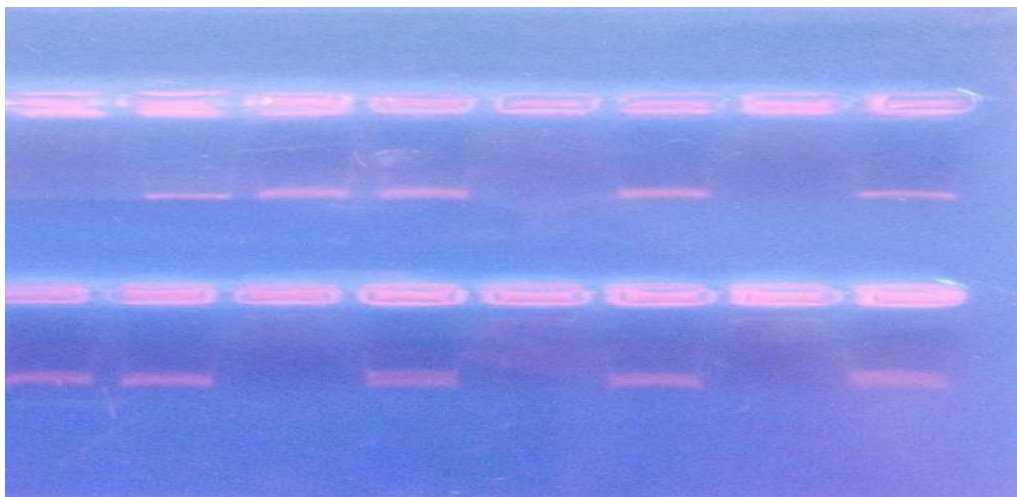
IL 17 A генининг стандарт ПЗР-амплификацияси ўтказилгандан сўнг, олинган ПЗР маҳсулотлари рестрикция эндонуклеазалари MspI (фермент) (НПО “Сибэнзим” маҳсулоти) ёрдамида РФПУ - рестрикция фрагментлар полиморфизми узунлиги (рестрикция) аниқланди.

ПЗР- амплификация ва РФПУ -таҳлили натижаларининг фотосурати ва визуализацияси

IL17A G179 A гени таҳлили - РФПУ маҳсулотлари (рестрикция маҳсулотлари) 2 % ли агарли гелда 0,5-1 соат давомида 100-120 В босимда фракцияланди ва бромли этидий билан бўялди ва ультра бинафша нурлари остида кўрилди.

Олинган натижаларнинг генотипланиш таҳлили

Фотосурат ҳужжатларидан сўнг, олинган чекланган рестрикция маҳсулотлар маълум бўлаклар мавжудлиги асосида генотипланган (2.5.1-расмга қаранг).



2.5.1-расм. IL 17 A (G179 A) гени полиморфизм РФПУ таҳлили
натижаларининг электрофореграммаси намунаси

IL-17A G179A гени полиморфизмининг ПЗР-РФПУ усули генотипик таҳлили. IL-17A G179A гени ПЗР асосида рестрикция таҳлили маҳсулоти.

AG: гетерозигота, 102 пн, 68 пн ва 34 пн (аниқлаш учун жуда кичик)

GG: гомозигота, 102 пн. AA: гомозигота, 68 пн ва 34 пн.

Қўлланилган вирусларга қарши дори воситалари

HBV вирус этиологияли ЖЦда вирусларга қарши дори воситаларидан энтекавир 0,5 мг ёки 1,0 мг ва Тенофовир алафенамид 25 мг тавсия қилинди. HCV вирус этиологияли ЖЦ да компенсация босқичларида Софосбувир 400 мг, Даклатасвир 60 мг 1 таблеткадан 1 маҳал кунига, овқатдан 1-2 соат кейин 12 ҳафта ва 24 ҳафта давомида қўлланди. Асосий гуруҳдаги барча беморларга жигар циррозининг оғирлик даражаси, синфи ва асоратларининг ривожланишига қараб анъанавий даво муолажалари тавсия этилди. Беморларга асосан этиотроп ва патогенетик, беморнинг умумий ҳолатига қараб симптоматик даво муолажалари қўлланди. Жигар циррози билан хасталанганларга – оксил препаратлари, альбумин, витаминлар, электролит эритмалари ҳам тавсия этилди. Ўт кислота препарати (Урсодезоксихол кислотаси 250, 500 мг) ва гепатопротекторлар тавсия этилди. Портал гипертензияни камайтириш мақсадида носелектив β-блокаторлар (пропранолол-анаприлин 10, 40 мг) ёки нитратлардан (нитросорбит 10 мг ёки моносан 20 мг) тавсия қилинди. Портал гипертензия ва асцитга қарши диуретиклар (Фурасемид 20 мг, 40 мг, Торасемид 5 мг, 10 мг) тавсия этилди. Жигар энцефалопатияси ташхиси аниқланган беморларга асосан ичакларда сўрилмайдиган дисахаридлар (Лактулоза 667 мг/мл: 200 мл, 500 мл, 1000 мл) ва антибиотиклар (Рифаксимин 200 мг) буюрилди. Лактулоза шунингдек ич юмшатувчи ва аммиак миқдорини камайтирувчи хусусиятига эгаллиги туфайли, жигар етишмовчилигини даволашда муҳим дори воситаларидан бири ҳисобланади. Организмда аммиак миқдорини камайтириш мақсадида –

L-орнитин L- аспартат, Гепамерц 10 мл қўлланилди. L-орнитин L- аспартат вена ичига инфузияси ва перорал шакли тавсия қилинди.

2.6. Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили

Ушбу тадқиқот ретроспектив ва истикболли клиник тадқиқотдир. Статистик қайта ишлаш учун амалий дастурлар пакетига эга «Microsoft Excel» 2013 дастурий пакети ёрдамида “Маълумотлар таҳлили”, “Тавсифий статистика” бўлими билан қайта ишланди.

1. Микдорий маълумотлар учун ўртача ва стандарт оғиш ($M \pm m$)ни ҳисоблаш учун тавсифловчи статистика усуллари қўлланилди. Тарқатишнинг нормаллиги учун микдорий маълумотлар Колмогоров-Смирнов тести ёрдамида баҳоланди.

2. Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш қуйидаги параметрларни ҳисоблаш орқали олиб борилди: Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қийматини (M), стандарт оғиш (G), ўртача стандарт хато (m), нисбий қийматларни (частота%) ҳисоблашда вариацион параметрик ва параметрик бўлмаган статистика усуллари қўлланилди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти тақсимотнинг нормаллигини текширишда хатолик эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Студент мезони (t) билан аниқланди. Муҳимлик даражаси $P < 0,05$ статистик аҳамиятга эга ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

3. Корреляция таҳлили ўзгарувчилар ўртасидаги муносабатларнинг мавжудлиги ва мустақамлигини тавсифлаш учун ишлатилган. Корреляция таҳлили Спирман даражали корреляция коэффицентини (r) ҳисоблаш йўли билан амалга оширилди.

4. Икки мустақил гуруҳ ўртасидаги микдорий кўрсаткичларни таққослаш, маълумотларнинг тақсимланишига қараб, Манни-Уитни U-тести ёки Студент t-тести ёрдамида амалга оширилди. Иккитадан ортиқ мустақил гуруҳларни таққослашда Краскел-Уоллис тести ёки бир нечта таққослашлар учун тузилган дисперсия таҳлили қўлланилган.

5. Сифат кўрсаткичлари бўйича гуруҳлар ўртасидаги фарқлар кутилмаган ҳолатлар жадваллари ёрдамида ва Пирсон ёки Фишернинг аниқ тести бўйича χ^2 (х-квадрат) тестини ҳисоблаш орқали баҳоланди.

6. Икки сифат тавсифи ўртасидаги боғлиқликни миқдорий баҳолаш нисбати ва унинг 95 % ишонч оралиғи ёрдамида баҳоланди. Имкониятлар нисбати кутилмаган ҳолатлар жадваллари асосида ҳисоблаб чиқилган ва омиллар комбинациясининг таъсирини баҳолаш учун иккилик логистик регрессия ишлатилган.

7. Статистик гипотезаларни текширишда муҳимликнинг критик даражаси 0,05 га тенг қабул қилинди (қиймати $p < 0,05$).

Шунингдек, тиббий генетик статистикада қуйидаги кўрсаткичлар одатда қабул қилинади:

1. Соғлом ва касал одамларда ген частотасини ҳисоблаш маълум бир аллел сонининг намунадаги шахслар умумий сонининг икки баробарига нисбати формуласи ёрдамида амалга оширилади:

$$GF = \frac{a}{2n}$$

Бу эрда a -тадқиқотдаги аллеллар сони, n - фенотипидаги ген вариант мавжуд бўлган шахслар сони.

2. Гаплотипларнинг асосий кўрсаткичи бўғинлар мувозанатининг бузилиши (LD – Linkage disequilibrium). Агар иккита локус ўртасида боғлиқлик номутаносиблиги бўлмаса, биз ушбу локусларнинг аллел частоталари бир-биридан мустақил деб тахмин қилишимиз мумкин. Локуслар ўртасидаги боғлиқлик номутаносиблиги мавжудлигида яна бир ҳолат кўриб чиқилади. Бундай ҳолда, аллел частоталари бир-бирига боғлиқ ва эҳтимол, бошқа локус ёки локусларда маълум бир аллелнинг мавжудлиги ёки йўқлигига таъсир қилади. Агар ЛД (бу қиймат Д белгиси сифатида ҳам ёзилади) нольга тенг ёки нольга яқин бўлса, демак, бу аллеллар ўртасида боғлиқлик мувозанати йўқ. Агар аллеллар боғланиш мувозанатида бўлса, Д

нинг қиймати ижобий бўлади. Д ҳам салбий бўлиши мумкин, кейин турли локусларнинг аллеллари комбинатциясининг тўлиқ йўқлиги тенденцияси мавжуд.

3. Ген частотаси биаллеллик тизим учун Харди-Вайнберг қонунини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги формула ёрдамида аниқланади:

$$P = 1 - \sqrt{1 - A}$$

Бу эрда: P – геннинг частотаси, A – мос келадиган антиген (фенотип) частотаси

4. Нисбий кўрсаткичларни таққослашда таъсирнинг миқдорий ўлчови сифатида биз нисбий хавф коэффициентидан (HX/OR) фойдаландик, унинг нисбати сифатида аниқланади. Хавф омилига дучор бўлган гуруҳда содир бўлган воқеа эҳтимоли назорат гуруҳида содир бўлган ҳодисанинг эҳтимоли. Имкониятлар нисбати қуйидаги формула ёрдамида олинган фавқулодда вазиятлар жадваллари асосида ҳисоблаб чиқилган:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

5. Ген ёки гаплотип ва ўрганилаётган касаллик ўртасидаги боғланиш кучини аниқлаш учун Haldene-Woolf формула ёрдамида кичик намуналар учун нисбий хавф кўрсаткичи ҳисобланади:

$$RR = \frac{(a + 0.5) \times (d + 0.5)}{(b + 0.5) \times (c + 0.5)}$$

Бу ерда: a- маълум бир ген учун ижобий беморлар сони,

b- бу ген учун салбий бўлган беморлар сони,

c- назорат гуруҳидаги маълум бир ген учун ижобий шахслар сони,

d- назоратдаги ушбу ген учун манфий шахслар сони

RR қиймати 1 бўлса, беморлар ва назорат гуруҳларида генларнинг пайдо бўлиш частотасида фарқ йўқлигини кўрсатади. $RR < 1$ (ижобий

ассоциация) бу ўзига хослик беморлар гуруҳида кўпроқ қайд этилганлигини билдиради. $RR < 1$ (салбий ассоциация) генга эга бўлган беморларда касаллик соғломларга қараганда камроқ бўлишини англатади.

6. Таққослаганда қийматларнинг ишончилиги (p). χ^2 мезонидан фойдаланган ҳолда факториаллар жадвалидан аниқланган, Holdene формула

$\chi^2 = W y^2$ бир эркинлик даражасини ҳисобга олган ҳолда – $df=1$,

бунда:

$$W = \frac{y}{v}, B = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \text{ ва } y = \ln RR$$

Ўзгартиришдан сўнг якуний формула қуйидаги шаклни олади:

$$\chi^2 = \frac{\frac{((a+0.5)x(d+0.5))^2}{(b+0.5)x(c+0.5)}}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Агар a, b, c, d қийматларининг камида биттаси 1 га тенг бўлса, генлар ва гаплотипларнинг пайдо бўлиш частотасидаги фарқларнинг ишончилиги намуна олишнинг узлуксизлиги учун Ейтса тузатиши билан χ^2 ёрдамида ҳисобланади:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

χ^2 , қиймати 3,841 дан ошган (бу $p < 0,005$ га тўғри келади) таққосланган гуруҳлардаги частота характеристикалари ўртасидаги сезиларли фарқнинг кўрсаткичи сифатида қабул қилинади.

7. Тадқиқотнинг аниқлигини ошириш ва ассоциация мавжудлиги ҳақида нотўғри хулоса чиқармаслик учун “ p ” қиймати Бонферрони усули ёрдамида тузилади: $P_c = 1 - (1-p)^n$

бу эрда: p - p нинг топилган қиймати,

n -генлар сони, P_c -тузатилган p қиймати.

8. Олинган НХ/ОР қийматларини умумий популяцияга лойиҳалаш учун биз қуйидаги формулалар ёрдамида 95 % ишонч оралиғи (95 % ДИ) чегараларини ҳисоблаб чиқдик:

$$\text{Пастки чегара 95 \% СИ} = e^{\ln(OR) - 1.96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Юқори чегара 95 \% СИ} = e^{\ln(OR) + 1.96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Олинган маълумотларга асосланиб, агар ишонч оралиғи таъсир қилмаслик чегарасидан ташқарида бўлса, натижа ва омил ўртасидаги боғлиқликнинг аҳамияти исботланган деб ҳисобланади, 1 сифатида қабул қилинади.

III БОБ. HBV ВА HCV ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАНЛАРДА ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

3.1. Клиник-лаборатор, инструментал тадқиқот натижалари

Диссертация илмий ишининг ушбу бўлимида HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг клинко-лаборатор, инструментал, иммуногенетик таҳлил натижалари келтирилган.

Илмий тадқиқотда вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанган 100 нафар бемор текширилди. Текширилган беморларнинг аёл жинсида 71 нафар (71%) ва 29 нафар эркак (29 %) камраб олинди ва беморларнинг кўп қисми аёл жинсига тўғри келди. Беморларни ЖССТнинг ёш бўйича таснифига кўра таҳлил қилинганда: эркакларнинг аксарият қисми 11 нафари 30-39 ёш гуруҳида, аёлларнинг 23 нафари 40-49 ёш гуруҳида эди. Эркакларнинг ўртача ёши $40,7 \pm 1,59$ ёш, аёлларнинг ўртача ёши $48,4 \pm 2,16$ тўғри келади (3.1.1 - жадвалга қаранг).

3.1.1-жадвал

Беморларнинг жинси ва ёши бўйича тақсимланиши

Ёши	Жинси			
	Эркаклар		Аёллар	
	абс.	%	абс.	%
20-29			1	1,4
30-39	11	37,9	20	28,2
40-49	6	20,7	23	32,4
50-59	6	20,7	15	21,1
60 дан катта	6	20,7	12	16,9
Жами:	29	29	71	71

ЖЦ ташхиси билан даволанаётган барча беморлар Чайлд-Пью синфлари бўйича баҳоланди. Жами беморлардан HBV вирус этиологияли

ЖЦ 58 нафар ва HCV вирус этиологияли ЖЦ 42 нафар беморни қамраб олди. HBV этиологияли ЖЦ билан беморларнинг 5 (8,6%) нафари – Чайлд-Пью бўйича А синф, беморларнинг 47 (81%) нафари В синф, 6 (10,4%) нафари С синф аниқланди. HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларнинг 9 (21,4%) нафарида Чайлд-Пью бўйича А синф, 28 (66,7%) беморда В синф аниқланди, 5 (11,9%) нафар беморда ЖЦ Чайлд-Пью бўйича С синф аниқланди. HBV ва HCV этиологияли ЖЦ беморлар аксарият қисмида, яъни 47 (81 %) ва 28 (66,7 %) нафари Чайлд-Пью бўйича В синфга тўғри келди (3.1.2 -жадвалга қаранг).

3.1.2-жадвал

Беморларнинг жигар циррози Чайлд-Пью бўйича синфларга ажратилиши

Чайлд-Пью бўйича синфи	ЖЦ этиологик таснифи	
	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ
А	5 (8,6%)	9 (21,4%)
В	47 (81%)	28 (66,7%)
С	6 (10,4%)	5 (11,9%)

Вирус этиологияли HBV ва HCV ЖЦ билан хасталанганларда асосий клиник синдромлар таҳлил қилинди. HBV ЖЦ беморларнинг 41 нафарида шишли-асцитик синдром ва диспептик синдром аниқланди, 23 нафар беморда астено-вегетатив синдром, 17 нафар беморда геморрагик синдром аниқланди. HCV ЖЦ билан хасталанганларнинг 33 нафарида диспептик синдром, 22 нафарида астено-вегетатив синдром белгилари аниқланди, 16 нафар беморда асцит кузатилди, 9 нафар беморда геморрагик синдром белгилари аниқланди. HBV ЖЦ беморларнинг кўп қисмида астено-вегетатив синдром ва диспептик синдром аниқланган бўлса, HCV ЖЦ беморларнинг кўпчилигида диспептик синдром устунлик қилди (3.1.3 -жадвалга қаранг).

Жигар циррози билан хасталанганларда клиник синдромларнинг намоён бўлиши таҳлили

Клиник синдромлар	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	p
Астено-вегетатив синдром	23 (40%)	22 (52%)	p>0,05
Диспептик синдром	41 (71%)	33 (78%)	p>0,05
Шишли-асцитик синдром	41 (71%)	16 (38%)**	p<0,01
Геморрагик синдром	17 (29,3%)	9 (21,4%)	p>0,05

Изоҳ: * - Гуруҳлар орасида статистик ишончли фарқлар даражаси (*-p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001).

Илмий тадқиқотимизда қатнашган беморларда асосан куйидаги субъектив шикоятлар кўп учради, яъни ўнг қовурға ёйи остида оғриқ, терининг қичиши, умумий дармонсизлик, иштаҳанинг пасайиши, кўнгил айланиши. Ушбу шикоятларнинг мавжудлиги касалликнинг оғирлик даражаси ва клиник лаборатор, инструментал диагностик кўрсаткичларнинг ўзгаришига узвий боғлиқдир. HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг асосий шикоятларидан: 56 (96,5%) беморда ўнг қовурға ёйи остида оғриқ, 56 (96,5%) ҳолатда терининг қичиши, 48 (82,7%) иштаҳанинг пасайиши, 47 (81 %) умумий дармонсизлик, 35 (60,3 %) кўнгил айланиши, 33 (56,9%) ҳолатда бош оғриши кузатилди. Ушбу беморларда юқоридаги шикоятлардан ташқари 21 (36,2 %) нафар беморда таъсирчанлик, 16 (27,6%) ҳолатда хотиранинг пасайиши ва 17 (29,3 %) нафар беморда милкнинг қонаши ва бурундан қон кетиши шикоятлари кузатилди. HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда 36 (85,7%) ўнг қовурға ёйи остида оғриқ, 36 (85,7%) тери қичиши, 35 (83,3%) иштаҳанинг пасайиши, 34 (80,9%) умумий дармонсизлик, 31 (73,8%) кўнгил айланиши, 17 (40,5%) ҳолатда таъсирчанлик, 15 (35,7%) бош оғриғи кузатилди. Бундан ташқари беморларда 9 (21,4%) милк қонаши ва бурундан қон кетиши, 8 (19%) хотиранинг пасайиши кузатилди (3.1.4 -жадвалга қаранг).

Жигар циррози этиологик таснифи бўйича беморларнинг шикоятлари

Шикоятлари	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	p
Умумий дармонсизлик	47 (81 %)	34 (80,9%)	p>0,05
Бош оғриги	33 (56,9%)	15 (35,7%)**	p<0,01
Кўнгил айланиши	35 (60,3%)	31 (73,8%)	p>0,05
Иштаҳанинг пасайиши	48 (82,7%)	35 (83,3%)	p>0,05
Ўнг қовурғга ёйи остида оғриқ	56 (96,5%)	36 (85,7%)	p>0,05
Таъсирчанлик	21 (36,2 %)	17 (40,5%)	p>0,05
Хотира пасайиши	16 (27,6%)	8 (19%)	p>0,05
Милк қонаши ва бурундан қон кетиши	17 (29,3 %)	9 (21,4%)	p>0,05
Тери қичиши	56 (96,5%)	36 (85,7%)	p>0,05

Изоҳ: * - Гурӯҳлар орасида статистик ишончли фарқлар даражаси (*-p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001).

HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда асосий объектив белгилардан жигар қиррасида пальпацияда оғриқ 56 (96,5%), тери ва шиллик пардаларнинг иктериклиги 56 (96,5%), гепатомегалия 46 (79,3%), спленомегалия 38 (65,5%) беморда аниқланди. Ушбу объектив клиник белгилар билан бирга жигарнинг кичрайиши 12(21%), телиангиоэктазиялар 15 (26%) беморда аниқланди.

HCV вирус этиологияли ЖЦ беморларда объектив белгилардан 37 (88%) беморда гепатомегалия, 36 (86%) жигар қиррасида оғриқ, 36 (86%) беморда тери рангининг сариқлиги, 26 (45%) спленомегалия, 16 (38%) асцит

аниқланди, 9 (21%) ҳолатда телиангиоэктазиялар ва 5 (12%) беморда жигарнинг кичрайиши аниқланди (3.1.5 -жадвалга қаранг).

3.1.5-жадвал

Жигар циррози этиологик таснифига кўра беморларда кузатилган объектив клиник белгилар

Объектив белгилар	HBV	HCV	p
Гепатомегалия	46 (79,3%)	37 (88%)	p>0,05
Жигар қирраси пальпацияда оғриқ	56 (96,5%)	36 (86%)	p>0,05
Жигарнинг кичрайиши	12 (21%)	5(12%)	p>0,05
Спленомегалия	38 (65,5%)	26 (45%)	p>0,05
Иктериклик, сариклик	56 (96,5%)	36 (86%)	p>0,05
Асцит	41 (70,2%)	16(38%)**	p<0,01
Телиангиоэктазиялар	15 (26%)	9 (21%)	p>0,05

Изоҳ: * - Гуруҳлар орасида статистик ишончли фарқлар даражаси (*-p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001).

Хулоса қилиб айтиш керакки, HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда объектив белгиларнинг яққол ифодаланганлиги, касалликнинг оғир даражасини ифодалайди ва клиник-лаборатор белгиларнинг мос равишда ўзгариши билан намоён бўлади.

Илмий тадқиқотда қатнашган беморлар ва назорат гуруҳига УҚТ, биокимёвий қон таҳлили ва умумий сийдик таҳлили ўтказилди, ҳамда зарур қўшимча текшириш усуллари қўлланди. Асосий гуруҳдаги беморларнинг умумий қон таҳлилида назорат гуруҳига нисбатан гемоглобин ва эритроцит

миқдорининг нисбатан камлиги, тромбоцитлар миқдорининг камлиги ва эритроцитлар чўкиш тезлигининг бироз ошганлиги қайд қилинди. Гемоглобин кўрсаткичи бўйича иккала гуруҳ ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади. Иккала гуруҳда ҳам гемоглобин миқдорининг камайганлигини, яъни 1-гуруҳда $88,4 \pm 1,77$ г/л, 2-гуруҳда $86,6 \pm 2,33$ г/л ташкил қилди. Назорат гуруҳида $126,6 \pm 0,49$ г/л. Тромбоцитлар кўрсаткичи 1-гуруҳда ўртача $177,4 \pm 0,57 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда $177,5 \cdot 10^9$ /л ташкил этди. Назорат гуруҳида $192,8 \pm 1,01 \cdot 10^9$ /л ташкил этди. Асосий гуруҳдаги беморларнинг УҚТда тромбоцитлар миқдори нисбатан пасайганлиги қайд этилди. Лейкоцитлар миқдори деярли меъёрий кўрсаткич атрофида эди, яъни 1-гуруҳда ўртача $7,08 \pm 0,19 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда ўртача $7,11 \pm 0,15 \cdot 10^9$ /л. Назорат гуруҳида $4,49 \pm 0,05 \cdot 10^9$ /л ташкил этди. Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги 1-гуруҳда ўртача $13,1 \pm 0,28$ мм/соат, 2-гуруҳда ўртача $12,9 \pm 0,42$ мм/соат ва назорат гуруҳида $11,0 \pm 0,22$ мм/соат қайд қилинди. Иккала гуруҳ ўртасида ушбу кўрсаткичлар ўртасидаги статистик фарқ аниқланмади ($p1 < 0,001$) (3.1.6-жадвалга қаранг).

3.1.6-жадвал

Жигар циррози этиологияси бўйича беморларда қон умумий таҳлили кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар (норма)	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	Назорат гуруҳи	p
Гемоглобин (120-160 г/дл)	$88,4 \pm 1,77$	$86,6 \pm 2,33$	$126,6 \pm 0,49$	$p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$
Эритроцит ($3,8-5,1 \cdot 10^{12}$ х./л)	$3,1 \pm 0,04$	$3,1 \pm 0,06$	$4,2 \pm 0,01$	$p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$
Тромбоцит ($180-320 \cdot 10^9$ х./л)	$177,4 \pm 0,57$	$177,5 \pm 0,77$	$192,8 \pm 1,01$	$p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$
Ранг кўрсаткич	$0,92 \pm 0,11$	$0,84 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,001$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$
Лейкоцит ($4,0-9,0 \cdot 10^9$ х./л)	$7,08 \pm 0,19$	$7,11 \pm 0,15$	$4,49 \pm 0,05$	$p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$

ЭЧТ ($<15\text{мм/с}$)	$13,1\pm0,28$	$12,9\pm0,42$	$11,0\pm0,22$	$p1<0,001$ $p2<0,001$
-----------------------------	---------------	---------------	---------------	--------------------------

*Изоҳ: *- ЖЦ этиологияси бўйича беморларда қон умумий таҳлили кўрсаткичлари сезиларли даражада фарқ қилади (*- $p<0,05$; (**- $p<0,01$; (***- $p<0,001$)). $p1$ – HBV ЖЦ ни назорат гуруҳи билан таққосланди; $p2$ – HCV ЖЦ ҳам назорат гуруҳи билан таққосланди.*

Илмий тадқиқотда иштирок этган беморлар ва назорат гуруҳидагиларнинг биокимёвий қон таҳлили ўрганилганда, асосий гуруҳдаги беморларда умумий билирубин миқдорининг сезиларли даражада ошганлиги HBV ЖЦ гуруҳида $64,59\pm5,28$ мкмоль/л ва HCV ЖЦ беморларда $55,4\pm4,80$ мкмоль/л аниқланди. Умумий билирубин кўрсаткичи бўйича иккала гуруҳ ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади. Назорат гуруҳида эса $16,5\pm0,20$ мкмоль/л ташкил қилди. HBV ва HCV ЖЦ беморлар гуруҳида АсАТ ва АлАТ миқдорининг меъёрий кўрсаткичлардан ошганлиги, яъни 1-гуруҳда АсАТ $62,3\pm3,30$ ХБ/л ва АлАТ $88,3\pm4,57$ ХБ/л, 2-гуруҳда АсАТ $58,9\pm3,60$ ХБ/л ва АлАТ $86,1\pm6,06$ ХБ/л ташкил қилди. Назорат гуруҳида АсАТ $29,6\pm0,37$ ХБ/л ва АлАТ $34,9\pm0,26$ ХБ/л ташкил қилди. Альбуминнинг ўртача кўрсаткичи HBV ЖЦ беморларда $31,3\pm0,53$ г/л, HCV ЖЦ беморлар гуруҳида ўртача $31,2\pm0,64$ г/л ташкил этди. Назорат гуруҳида альбуминнинг ўртача кўрсаткичи $38,02\pm0,17$ г/л аниқланди. Креатининнинг ўртача кўрсаткичи 1-гуруҳда $94,4\pm2,15$ мкмоль/л, 2-гуруҳда ўртача $98,8\pm4,11$ мкмоль/л ташкил этди.

Ҳар иккала гуруҳда креатинин миқдорининг меъёрида эканлиги аниқланди ва иккала гуруҳ ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади. Назорат гуруҳида креатининнинг ўртача кўрсаткичи $87,2\pm0,48$ мкмоль/л эканлиги қайд этилди. Ишқорий фосфотаза 1-гуруҳда $219,9\pm6,17$ ХБ/л, 2-гуруҳда ўртача $217,2\pm6,58$ ХБ/л ташкил этди. $P1<0,001$. Назорат гуруҳида Ишқорий фосфотазанинг ўртача кўрсаткичи $227,6\pm1,81$ ХБ/л эканлиги қайд этилди (3.1.7-жадвалга қаранг).

**Жигар циррози этиологияси бўйича беморларнинг қон биокимёвий
кўрсаткичлари**

Кўрсаткичлар	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	Назорат гурухи	p
Умумий билирубин (1,7-20,5 мкмоль/л)	64,59±5,28	55,4±4,80	16,5±0,20	p1<0,001 p2<0,001
АлАТ (8,0-42,0 ХБ/л)	88,3±4,57	86,1±6,06	34,9±0,26	p1<0,001 p2<0,001
АсАТ (5,0-37,0 ХБ/л)	62,3±3,30	58,9±3,60	29,6±0,37	p1<0,001 p2<0,001
Умумий оксил (65-85 г/л)	58,6±0,41	59,4±0,52	68,4±0,22	p1<0,001 p2<0,001
Альбумин (35-53 г/л)	31,3±0,53	31,2±0,64	38,02±0,17	p1<0,001 p2<0,001
Протромбин индекси (97-100%)	75,5±0,69	76,0±0,71	94,27±0,17	p1<0,001 p2<0,001
Протромбин вақти (8-15 сония)	17,5±0,32	17,2±0,43	10,2±0,17	p1<0,001 p2<0,001
Ишқорий Фосфатаза, ХБ/л, 270 гача	219,9±6,17	217,2±6,58	227,6±1,81	p1<0,001 p2<0,001
Тимол синамаси (0-4 ХБ)	7,42±0,07	7,40±0,08	2,38±0,05	p1<0,001 p2<0,001
Сулема синамаси (1,6-2 мл)	1,29±0,02	1,3±0,03	1,72±0,01	p1<0,001 p2<0,001
Креатинин (44,0- 97,0 мкмоль/л)	94,4±2,15	98,8±4,11	87,2±0,48	p1<0,001 p2<0,001
Глюкоза (3,9-5,8 ммоль/л)	4,6±0,08	5,3±0,31	4,7±0,02	p1<0,001 p2<0,001

*Изоҳ: *- ЖЦ этиологияси бўйича беморларда қон биокимёвий таҳлили кўрсаткичлари сезиларли даражада фарқ қилади (*-p<0,05; (**-p<0,01; (***-p<0,001)). p1 – HBV ЖЦ ни назорат гуруҳи билан таққосланди; p2 – HCV ЖЦ ҳам назорат гуруҳи билан таққосланди.*

Коагулограмма кўрсаткичлари бўйича таҳлил қилинганда протромбин индекси асосий гуруҳ иштирокчиларида сезиларли даражада пасайганлиги аниқланди, яъни биринчи гуруҳда 75,5±0,69 %, 2-гуруҳда 76,0±0,71 % ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида ПТИ ўртача кўрсаткичи 94,27±0,17 % қайд этилди. ПТВ- протромбин вақти асосий гуруҳ иштирокчиларида меъёрий

кўрсаткичлардан ошганлиги аниқланди, яъни биринчи гуруҳда $17,5 \pm 0,32$ сек, 2-гуруҳда $17,2 \pm 0,43$ сек ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида ПТВ ўртача кўрсаткичи $10,2 \pm 0,17$ сек қайд қилинди.

Тадқиқотимизда умумклиник лаборатор текширув натижаларини HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ беморлари ўртасида Чайлд-Пью бўйича ЖЦнинг А, В ва С синфлари бўйича таҳлил қилинганда сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Унга кўра жигар циррозининг А синфида 1-гуруҳда гемоглобиннинг ўртача миқдори $90,40 \pm 5,08$ г/л, 2-гуруҳда эса $95,11 \pm 4,10$ г/л. В синфида 1-гуруҳда гемоглобиннинг ўртача миқдори $88,98 \pm 2$ г/л, 2-гуруҳда эса $84,04 \pm 2,37$ г/л. С синфида 1-гуруҳда гемоглобиннинг ўртача миқдори $82,0 \pm 2,42$ г/л, 2-гуруҳда эса $83,0 \pm 2,34$ г/л. Гемоглобин кўрсаткичи бўйича жигар циррозининг Чайлд-Пью таснифи А, В ва С синфларидаги 1- ва 2 гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Аммо А, В ва С синфлари ўртасида солиштирилганда жигар циррози оғирлик даражаси ортиб борган сари гемоглобин миқдорининг пасайиши кузатилди. Тромбоцит миқдори А синфда 1-гуруҳда $180,0 \pm 0,0 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда $180,0 \pm 0,0 \cdot 10^9$ /л. В синфида 1-гуруҳда тромбоцитнинг ўртача миқдори $178,30 \pm 0,49 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда эса $178,57 \pm 0,38 \cdot 10^9$ /л. С синфида 1-гуруҳда гемоглобиннинг ўртача миқдори $168,5 \pm 0,96 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда эса $167,00 \pm 1,17 \cdot 10^9$ /л. Тромбоцит кўрсаткичи бўйича Чайлд-Пью бўйича жигар циррозининг А, В ва С синфларидаги 1- ва 2 гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Аммо А, В ва С синфлари ўртасида солиштирилганда жигар циррози оғирлик даражаси ортиб борган сари тромбоцит миқдорининг пасайиши кузатилди, яъни қон кетиш хавфи эҳтимолининг ошиши билан изоҳланади. Лейкоцит миқдори А синфда 1-гуруҳда $6,66 \pm 0,19 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда $7,02 \pm 0,49 \cdot 10^9$ /л. В синфида 1-гуруҳда лейкоцитнинг ўртача миқдори $7,02 \pm 0,17 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда эса $7,08 \pm 0,14 \cdot 10^9$ /л. С синфида 1-гуруҳда лейкоцитнинг ўртача миқдори $7,09 \pm 1,26 \cdot 10^9$ /л, 2-гуруҳда эса $7,42 \pm 0,10 \cdot 10^9$ /л. Лейкоцит кўрсаткичи бўйича А, В ва С синфлардаги 1- ва 2 гуруҳлар ўртасида сезиларли статистик фарқ кузатилмади ($p > 0,05$).

ЭЧТ миқдори А синфда 1-гуруҳда $12,67 \pm 2,43$ мм/с, 2-гуруҳда $11,67 \pm 1,05$ мм/с. В синфида 1-гуруҳда $13,09 \pm 0,32$ мм/с, 2-гуруҳда эса $13,39 \pm 0,40$ мм/с. С синфида 1-гуруҳда ЭЧТнинг миқдори $13,17 \pm 0,75$ мм/с, 2-гуруҳда эса $15,68 \pm 1,52$ мм/с. Беморларнинг 30,2% да ЭЧТ ошиши кузатилди (3.1.8-жадвалга қаранг). Гуруҳлар ўртасида ЭЧТ бўйича сезиларли статистик фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Биохимик қон таҳлилини динамикада кўрганимизда, жигар циррози оғирлик даражаси ошиб борган сари гипербилирубинемия ва цитоллиз синдромининг ошиши кузатилди ($p < 0,001$) (3.1.8 -жадвалга қаранг).

3.1.8-жадвал.

Чайлд-Пью бўйича жигар циррозининг оғирлик даражалари бўйича лаборатор таҳлил натижалари

Лаборатор кўрсаткичлар	Чайлд-Пью бўйича жигар циррозининг оғирлик даражалари								
	А синф			В синф			С синф		
	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	p	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	p	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	p
Гемоглобин (г/л)	90,40±5,08	95,11±4,10***	p<0,001	88,98±2	84,04±2,37***	p<0,001	82,0±2,42	83,0±2,34**	p<0,01
Тромбоцит (*10 ⁹ /л)	180,0±0,0	180,0±0,0	p>0,05	178,30±0,49	178,57±0,38**	p<0,01	168,5±0,96	167,00±1,17*	p<0,05
Лейкоцит (*10 ⁹ /л)	6,66±0,19	7,02±0,49	p>0,05	7,02±0,17	7,08±0,14	p>0,05	7,09±1,26	7,42±0,10	p>0,05
ЭЧТ (мм/соат)	12,67±2,43	11,67±1,05***	p<0,001	13,09±0,32	13,39±0,40***	p<0,001	13,17±0,75	15,68±1,52	p>0,05
Умумий билирубин, мкмоль/л	37,60±0,25	40,60±1,36***	p<0,001	54,64±2,96	50,72±1,72***	p<0,001	158,42±16,06	118,30±10,66***	p<0,001
АЛТ, Е/л	64,2±2,56	65,44±4,42	p>0,05	81,30±3,08	83,14±5,16	p<0,001	161,67±18,27	140,00±8,8***	p<0,001
АСТ, Е/л	49,6±2,09	45,89±2,79***	p<0,001	56,96±2,16	57,89±3,16	p<0,001	114,50±15,56	88,20±5,21***	p<0,001
Умумий оксил г/л	62,80±0,34	61,33±0,53***	p<0,001	58,81±0,36	59,68±0,43	p<0,001	53,33±0,71	54,60±0,69***	p<0,001
Альбумин г/л	38,20±0,96	34,91±1,24***	p<0,001	31,28±0,43	30,98±0,41	p<0,001	25,40±1,32	25,44±0,82	p>0,05
Тимол синамасы, ед/л	6,80±0,00	7,01±0,07*	p<0,05	7,36±0,07	7,40±0,07	p>0,05	8,40±0,10	8,16±0,07	p>0,05
Сулема синамасы, ед/л	1,44±0,05	1,48±0,01	p>0,05	1,32±0,02	1,33±0,02	p>0,05	0,95±0,03	1,00±0,02	p>0,05
Креатинин (мкмоль/л)	90,00±8,54	104,91±5,41***	p<0,001	91,97±2,11	91,06±2,46***	p<0,001	117,5±3,07	131,00±8,77***	p<0,001
Ишқорий фосфотаза (ед/л)	180,00±0,00	178,89±3,09*	p<0,05	215,19±6,34	218,14±5,85***	p<0,001	290,17±2,17	281,00±2,91***	p<0,001
ПТ Индекси (%)	78,60±0,37	78,56±1,21	p>0,05	76,46±0,63	76,36±0,60	p>0,05	65,33±0,33	69,38±0,66***	p<0,001
ПТ Вақти (сония)	15,00±0,50	15,78±0,74*	p<0,05	17,21±0,27	17,07±0,41*	p<0,05	22,00±0,45	20,80±0,23**	p<0,01

Изоҳ: * - Синфлар ичидаги 1 чи ва 2 чи гуруҳлар бир-бирига нисбатан фарқланиши ишончли (*-p<0,05; (**-p<0,01; (***-p<0,001).

Аммо А, В ва С синфлари ўртасида солиштирилганда касаллик оғирлик даражаси ошиб борган сари умумий билирубин миқдорининг ошиши қайд этилди.

Коагулограмма таҳлилида ПТИ А синфда 1-гурухда $78,60 \pm 0,37\%$, 2-гурухда $78,56 \pm 1,21\%$. В синфида 1-гурухда ПТИнинг ўртача миқдори $76,46 \pm 0,63\%$, 2-гурухда эса $76,36 \pm 0,60\%$. С синфида 1-гурухда ПТИ нинг ўртача миқдори $65,33 \pm 0,33\%$, 2-гурухда эса $69,38 \pm 0,66\%$. ПТИ кўрсаткичи бўйича А, В ва С синфлардаги 1- ва 2 гурухлар ўртасида сезиларли статистик фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Аммо А, В ва С синфлари ўртасида солиштирилганда касаллик оғирлик даражаси ошиб борган сари ПТИ камайиши, яъни қон ивувчанлигининг пасайиши қайд этилди. ПТВ таҳлили бўйича А синфда 1-гурухда $15,00 \pm 0,50$ сек, 2-гурухда $15,78 \pm 0,74$ сек. В синфида 1-гурухда ПТВ нинг ўртача миқдори $17,21 \pm 0,27$ сек, 2-гурухда эса $17,07 \pm 0,41$ сек. С синфида 1-гурухда ПТВ нинг ўртача миқдори $22,00 \pm 0,45$ сек, 2-гурухда эса $20,80 \pm 0,23$ сек. ПТВ кўрсаткичи бўйича А, В ва С синфлардаги 1- ва 2 гурухлар ўртасида сезиларли статистик фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Аммо А, В ва С синфлари ўртасида солиштирилганда касаллик оғирлик даражаси ошиб борган сари ПТВ ортиши қайд этилди.

Хулоса қилиб айтганда, HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанган беморлар гуруҳида касалликнинг оғирлик даражаси ривожланишига боғлиқ равишда клиник ва лаборатор таҳлилларда, яъни қон умумий таҳлили, қон биокимёвий таҳлили, қон ивиш тизимида ўзгаришлар яққол намоён бўлади.

Жигар циррозида ультратовуш текшириш усули натижалари

Қорин бўшлиғининг ультратовуш текшируви жигар циррозига гумон қилинган беморларни текшириш учун зарур инструментал текширув усулидир. Ультратовуш текшируви (УТТ) бизга жигар паренхимасидаги ва қорин бўшлиғи аъзоларидаги ўзгаришларни аниқлашга, жигар ва талоқнинг юзасини, тузилишини баҳолашга имкон беради. Устунлик томони шундаки УТТ нисбатан оддий, ноинвазив, бемор учун хавфсиз ва арзон текширув

усули бўлиб, бир беморга бир неча марта текширувдан ўтиш имконини беради. Ультратовуш текшируви УТТ Mindray Consona N9 (China 2020) аппаратида амалга оширилди. УТТ ёрдамида қўйидагилар баҳоланди: жигарнинг ўнг ва чап бўлақларининг ҳажми, ўлчамлари, юзаси контурлари, органнинг тузилиши ва структураси. Жигар қон томирлари (портал ва жигар), талоқ веналари диаметри ўлчанди (3.1.9 -жадвалга қаранг).

3.1.9-жадвал

Жигар циррозида ультратовуш текшириш усули натижалари

УТТ кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи n=95	Асосий гуруҳ n=100	Чайлд-Пью буйича синфлар		
			А n=14	В n=75	С n=11
Жигар тўқимасининг гетерогенлиги	-	100 (100%)	14 (100%)	75 (100%)	11 (100%)
Гепатомегалия	-	67 (67 %)	29(80,5%)	38 (55,1%)	0 (0%)
Жигар ҳажмининг кичрайиши	-	17 (17%)	0 (0%)	6 (8 %)	11 (100%)
V. portae диаметри (мм)	10,32±0,21	Σ 14,98±0,11	14,03±0,14	16,19±0,07	17,72±0,13
V. Lienalis диаметри (мм)	5,00±0,15	Σ 8,07±0,09	6,61±0,12	8,00±0,05	9,61±0,11
Спленомегалия	-	64 (64%)	4 (28,6%)	49(65,3%)	11 (100%)
Асцит	-	57(57%)	2(14,3%)	44 (58,7%)	11(100%)

Асосий гуруҳдаги беморларни УТТ ўтказилганда, деярли барча 100 нафар беморларда жигар паренхимасининг гетерогенлиги аниқланди. Яққол ифодаланган, ривожланган жигар тўқимасининг гетерогенлиги асосан Child–Руи бўйича С синфда кузатилди. Жигар ҳажмини баҳолашда биз

беморларнинг жинси, ёши, жисмоний ривожланиши ва антропометрик маълумотларини ҳисобга олдик. Асосан, текширилганларнинг кўпчилигида 67 (67 %) нафар беморда жигар ҳажмининг катталашганлигини ва уларнинг 29 (80,5%) нафарида жигар циррозининг Child–Puu бўйича А синфига ва В синфига эса 38 (55,1%) нафар бемор тўғри келди. С синфда гепатомегалия кузатилмади. Жигар ҳажмининг кичрайиши эса 17 (17 %) нафар беморда кузатилиб, асосан жигар циррозининг Child–Puu бўйича В синфига 6 (8 %) нафар бемор тўғри келди, С синфига эса 11 (100%) нафар бемор тўғри келди. А синфда жигар ҳажмининг кичрайиши кузатилмади. Дарвоза венаси (V.portae) диаметри касаллик босқичи оғирлашиб борган сари тўғри пропорционалликда ошиб борди: Чайлд-Пью бўйича А синфда ўртача $14,03 \pm 0,14$ мм, В синфда $16,19 \pm 0,07$ мм ва С синфда $17,72 \pm 0,13$ мм ни ташкил қилди. Талоқ венаси (V.lienalis) диаметри эса А синфда ўртача $6,61 \pm 0,12$ мм, В синфда $8,0 \pm 0,05$ мм ва С синфда $9,61 \pm 0,11$ мм ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар қуйидагича бўлди: V.portae диаметри ўртача $10,32 \pm 0,21$ мм, V.lienalis диаметри эса ўртача $5,00 \pm 0,15$ мм ни ташкил этди. Талоқнинг катталашиши ($86 \times 45 - 200 \times 86$ мм) жами 64 (64 %) нафар беморда кузатилди. Шулардан 4 (28,6%) нафари А синфга, 49 (65,3%) нафари В синфга ва 11 (100%) нафари С синфга тўғри келди. Қорин бўшлиғида асцит 57 нафар (57%) беморда аниқланди. Уларнинг 2 (14,3%) нафар қисми А синфга, 44 (58,7%) нафари В синфга ва 11 (100 %) нафари С синфга тўғри келди.

Хулоса қилиб айтиш жоизки, жигар циррози оғирлик даражаси ошиб борган сари жигар тўқимасининг гетерогенлиги интенсивлиги ҳам ошиб борди. Гепатомегалия асосан Чайлд-Пью бўйича А ва В синфларда кузатилди, С синфда учрамади. Жигар ҳажмининг кичрайиши эса фақат В ва С синфларда кузатилиб, А синфда учрамади. Жигар циррози оғирлик даражаси ошиб борган сари V.portae диаметри ва V.Lienalis диаметри тўғри пропорционалликда ортиб борди. Спленомегалия ва асцитнинг ривожланиш

даражаси ҳам жигар циррози оғирлик даражаси ошиб борган сари ортиб бориши қайд қилинди.

Жигар циррозида Фиброскан текшируви натижалари

Жигар фибрози даражасини таснифлаш учун METAVIR шкаласи қўлланилиб, 0 дан 4 баллгача бўлган баллар системасида баҳоланади. Жигар ультратовуш эластометрияси “Фиброскан” аппарати ёрдамида (“Exosens” компанияси, Франция) аниқланди. Тадқиқотимизда Фиброскан усули натижаларига кўра HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда ВҚДдан олдин: компенсация босқичи 9 нафар беморда (21,4 %), субкомпенсация босқичи 28 (66,7 %), декомпенсация босқичи 5 беморда (11,9 %) аниқланди.

HCV вирус этиологияли ЖЦда Фиброскан текшируви кўрсаткичлари:

Компенсация босқичи – 14,9 – 23 кПа;

Субкомпенсация босқичи – 23 -30 кПа;

Декомпенсация босқичи – 32 -75 кПа

Кузатувдаги HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг ВҚДдан кейин фиброскан текшируви натижаларига кўра тақсимланиши: компенсация босқичи 24 беморда (57 %), субкомпенсация босқичи 14 (33 %), декомпенсация босқичи 4 беморда (10 %) аниқланди.

Тадқиқотдаги HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг ВҚДдан олдин фиброскан текшируви натижаларига кўра: компенсация босқичи 5 беморда (8,7 %), субкомпенсация босқичи 47 нафар беморда (81 %), декомпенсация босқичи 6 беморда (10,3 %) аниқланди.

HBV вирус этиологияли ЖЦда Фиброскан текшируви кўрсаткичлари:

Компенсация босқичи – 18,5 – 23,5 кПа;

Субкомпенсация босқичи – 23,6 -33,0 кПа;

Декомпенсация босқичи – 39,0 -75 кПа

Кузатувдаги HBV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларнинг ВҚДдан кейин фиброскан текшируви натижаларига кўра тақсимланиши:

компенсация босқичи 11 нафар беморда (18,9 %), субкомпенсация босқичи 42 (72,4 %), декомпенсация босқичи 5 беморда (8,7 %) аниқланди.

3.2. Иммунологик тадқиқот натижалари

Вирусли гепатит В (HBV) сурункали инфекцияни чакирувчи инфекцион омил бўлиб, беморларни турли даражада зарарланишига олиб келади. Бемор организмнинг вирусларга қарши иммун жавоб реакцияси иммун тизимда ўзгаришлар бўлишига олиб келади ва жигар дисфункцияси ва тўқималарнинг шикастланиши билан кечади. Яллиғланиш олди цитокинлари вирусли инфекция ривожланишининг эрта босқичларида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, специфик иммун жавоб реакциясининг эффектор босқичида иштирок этади ва шунинг учун иммунологик тадқиқотнинг биринчи босқичида HBV этиологияли ЖЦ билан беморларнинг қон зардобиди ИЛ-17 миқдори аниқланди (3.2.1 -жадвалга қаранг).

3.2.1-жадвал

HBV этиологияли жигар циррози билан беморларда интерлейкин – 17 А нинг қон зардобидаги миқдори

Кўрсаткич	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-17A	17,59±1,35	17,45 [12,12; 23,60]	5,9	31,4
HBV этиологияли ЖЦ, n=40				
IL-17A	114,56±6,10***	106,50 [80,92; 152,85]	56,9	183,2

Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Me – медиана, Q1(процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.

Тадқиқотимизда олинган натижаларга кўра, ИЛ-17А нинг қон зардобидаги миқдори HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда ишончли даражада ошган. Олинган маълумотларни таҳлил қилганимизда ИЛ-17А яллиғланиш олди цитокининг иммунологик ўзгариши 6,5 баробар ошган бўлиб, ўртача $114,56 \pm 6,10$ пг/мл миқдорда натижа аниқланди. Индивидуал ўзгариши 56,9 дан 183,2 пг/млни ташкил этиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $17,59 \pm 1,35$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди.

Илмий тадқиқотимизда олинган маълумотларга кўра, IL-17А гиперэкспрессияси сурункали HBV инфекциясининг авж олиши билан боғлиқ бўлиб, жигар циррозининг оғир даражасидан далолат беради. Адабиётларда келтирилган манбаларга мувофиқ, бизнинг илмий тадқиқотимиздаги натижаларга кўра IL-17 А нинг қон зардобидаги юқори даражаси жигар тўқимасининг зарарланиши даражаси ва фибрознинг оғирлик босқичини белгилайди ва салбий предиктор ҳисобланади.

Бизга маълумки, вируслар ҳўжайин организмида иммун жавоб реакциясини ўзгартиради ва иммунологик дисбаланс келтириб чиқаради. Бу ҳолат иккиламчи иммунтанқислик ривожланишига олиб келади. Вирусли инфекциялар доимий равишда мавжуд бўлганда, иммун жавоб реакцияси етарлича кучли бўлиб аутоиммун асоратларга олиб келади. Бу ҳолатда вируслар нотўлиқ элиминацияланади. Организмда ирсий жиҳатдан бегона объектнинг узок муддат мавжуд бўлишида, макроорганизм гомеостазни сақлаш учун функцияларни мутлақо янги турда қайта шакллантиради. Натижада цитокинларни ишлаб чиқаришдаги номутаносиблик вужудга келади, эҳтимол бу ўзгаришларни янги шароитларга мослашиш воситаси сифатида қараш мумкин. Шунинг учун иммунологик изланишимизнинг кейинги босқичи қон зардобида яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 миқдорини аниқлаш бўлди. ИЛ-10, Th2 цитокин бўлиб, асосан яллиғланиш реакцияларини бошқарувида қатнашади. Дастлаб у сичқонларда Th1-хужайралар томонидан цитокин синтезини пасайтирувчи Th2-хужайра омили сифатида тасвирланган. Адабиётларда келтирилишича IL-10 цитокинининг

асосий ишлаб чиқарувчилари Th2 бошқарувчи турдаги баъзи Т хужайралари, цитотоксик Т-лимфоцитлар, В1-лимфоцитлар, моноцитлар/макрофаглар, дендрит хужайралар ва семиз хужайралар ҳисобланади [Арилин А.А., Иммунология, 2010].

IL-10 турли иммун функцияларни, яъни антиген презентациясини, цитокин ишлаб чиқариш, макрофаглар фаоллашуви ва антиген специфик Т-хужайралар пролиферациясини ингибирлайди. IL-10 антиген презентацияловчи хужайраларнинг функцияларига қаршилик қилади, яъни антигенспецифик Т-хужайралар пролиферациясини пасайтиради. Илмий тадқиқотимизда олинган натижаларга кўра, HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг қон зардобида IL-10 миқдори кўрсаткичларининг ортиши, ноадекват иммун жавоб реакциясини кўрсатади. Бу жараённинг сурункали кечиши ва фиброгенезни ифодалайди (3.2.2 -жадвалга қаранг).

3.2.2-жадвал

HBV этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда қон зардобида

IL-10 миқдори

Кўрсаткич	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-10	11,28±0,46	10,70 [9,47; 13,12]	7,7	17,1
HBV ЖЦ, n=40				
IL-10	43,74±1,54***	41,9 [35,85; 51,55]	28,7	59,9

*Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Me – медиана, Q1(процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.*

Олинган натижаларга кўра яллиғланишга қарши цитокин IL-10 миқдорининг 3,8 марта сезиларли даражада ошган қийматни аниқланиб,

ўртача кўрсаткич $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, индивидуал ўзгариш диапазони 28,70 дан 59,90 пг / мл гача, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $11,28 \pm 0,46$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$). Бизнинг илмий тадқиқотда олинган натижаларга кўра HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда IL-10 миқдорининг ортиши, иммуносупрессив механизмларнинг таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин, чунки инфекцион жараён натижасида иммун тизимининг Th хужайраларининг мувозанати кузатилади. Бу жараёнда вируслар билан зарарланган хужайраларни элиминацияси апоптоз йўли билан амалга оширилади. Иммун тизимнинг етарли даражада фаол бўлмаслиги, ҳамда унинг ноадекватлиги (антиапоптотик омилларнинг устунлиги, Th2 лимфоцитлар томонга иммун девиация ва бошқалар) кўзғатувчи персистенцияси ва зарарланган хужайраларнинг нотўлиқ йўқ қилинишига олиб келади. Ўз навбатида гепатитнинг гистологик фаоллиги пасайишига, жараённинг сурункали кечишига, жигар циррози ривожланиши, гепатоцеллюляр карцинома пайдо бўлиш хавфининг оширади. Бизнинг тадқиқотда олинган натижалар Буюк Британиялик олимлардан Das ва ҳаммуаллифларнинг илмий изланишлари натижалари билан мос келади ва IL-10 миқдорининг ошиши вирусли зўриқишнинг ортиши ва жигар тўқимасининг зарарланишининг кучайишидан далолат беради [Das A., Ellis G., Pallant C., 2012].

Хулоса ўрнида шуни айтиш жоизки, тадқиқотга киритилган HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг қон зардобиде яллиғланиш олди IL-17A ва яллиғланишга қарши IL-10 цитокинлар гиперпродукцияси сурункали вирусли гепатитнинг авж олиб, жигар циррозига ўтишининг белгиси ҳисобланади.

НСV вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда даволашга қадар цитокин статусининг ўзгариши хусусиятлари

Вирусли гепатит С (НСV) пострансфузион гепатитнинг муҳим этиологик омилларидан бири бўлиб, сурункали гепатит ва жигар циррози, гепатокарциноманинг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади. НCV

вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда ва соғлом кишиларда аниқланган таҳлил натижаларига кўра текшириляётган цитокин IL-17A миқдорида сезиларли фарқлар аниқланди (3.2.3 -жадвалга қаранг).

3.2.3-жадвал

НСV вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда қон зардобда IL-17 A миқдори

Кўрсаткич	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-17A	17,59±1,35	17,45 [12,12; 23,60]	5,9	31,4
НСV вирус этиологияли ЖЦ, n=32				
IL-17A	96,61±3,53***	96,75 [82,52; 110,35]	59,8	137,3

*Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ. (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Me – медиана, Q1(процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.*

Олинган натижаларнинг таҳлилига асосан, деярли 5,5 баробар сезиларли даражада ошган қийматлар аниқланди. НCV вирус этиологияли ЖЦ беморларда IL-17 Анинг зардобдаги миқдори ўртача 96,61±3,53 пг/млни ташкил этди, индивидуал диапазон 59,8 дан 137,8 пг / мл гача бўлиб, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 17,59 ± 1,35 пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$).

Хулоса қилиб айтганда, НCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморлар гуруҳидаги натижаларга кўра сурункали инфекциянинг авж олишини кўрсатади ва жигарнинг зарарланиши ҳамда фиброз оғирлик даражаси билан корреляцияланади. Олинган маълумотлар касалликнинг салбий оқибатини ифодаловчи биомаркер ҳисобланади.

IL-10 функционал фаоллигига кўра Th1 фаоллашишини ва цитотоксик хужайраларнинг функционал фаоллигини тормозлайди. Ушбу яллиғланишга

қарши цитокинлар жигар паренхимасининг фибрози ва циррози ривожланишидаги муҳим ўрин тутган жигар юлдузсимон хужайралари томонидан коллаген ишлаб чиқаришни рағбатлантиради. HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда иммун тизимнинг дисбаланси кузатилиб, бир вақтнинг ўзида Th17/Th2 тизимда цитокинларнинг ҳосил бўлиши ортади. Цитокинлар ЖЦнинг патогенезида муҳим ўрин тутиб, касалликнинг оғирлик даражаси, жигар ва жигардан ташқари асоратларнинг ривожланишини белгилайди.

HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда яллиғланишга қарши цитокини IL-10нинг қон зардобидagi миқдори назорат гуруҳидагиларга нисбатан 3,3 баробар юқори миқдори аниқланди (3.2.4-жадвалга қаранг).

3.2.4-жадвал

НCV этиологияли жигар циррози билан хасталанганлар қон зардобидa IL-10 миқдори

Кўрсаткич	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, Пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-10	11,28±0,46	10,70 [9,47; 13,12]	7,7	17,1
HCV вирус этиологияли ЖЦ, n=32				
IL-10	37,05±1,34***	37,25 [31,15; 42,0]	21,9	49,1

Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Me – медиана, Q1(процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.

IL-10 цитокинининг беморларда қон зардобидagi миқдори ўртача 37,05±1,34 пг/млни ташкил этди, индивидуал диапазон 21,9 дан 49,1 пг / мл

гача бўлиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич қарама-қарши равишда $11,28 \pm 0,46$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$).

Хулоса қилиб айтганда, бизнинг тадқиқотимизда олинган маълумотларга асосан, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг ўзгаришида вируслар организмнинг иммун жавоб реакциясини кучайтиришга қодир. Бу ўз навбатида иммунологик функцияларнинг номуносиблиги, яъни IL-17A ва IL-10 гиперсекрецияси билан намоён бўладиган иккиламчи иммунитет танқислигининг ривожланишига олиб келади.

HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда вирусларга қарши даводан кейин цитокинлар миқдорининг қиёсий ўзгариши

Касалликнинг турли даврларида даволаш самарадорлигини инобатга олиб, цитокинлар ҳолатини ўрганиш - диагностика сифатини оширишда, касалликнинг кечиши ва оқибатларини баҳолашда, ҳамда даволашнинг патогенетик ёндашувларини ишлаб чиқиш ва иммун жавоб реакциясини коррекциялашда янги дори воситаларини ишлаб чиқишда долзарб ҳисобланади. Сурункали вирусли гепатитларда вирусларга қарши даволаш самарадорлигини ўрганиш ва даволашнинг истиқболли усулларини жорий этиш сўнгги ўн йил ичида мунтазам равишда амалга оширилган соҳалардан бири ҳисобланади [Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В, 2006]. Касалликни даволашда кўплаб схемалар мавжуд бўлиб, даволаш жараёнида вирусли гепатитнинг этиологияси, вируснинг генотиби, патологик жараённинг, яъни жигар фибрози ёки циррози даражаси инобатга олинади. Бундан ташқари беморнинг ёши, ҳамроҳ касалликнинг мавжудлиги қўшимча даво воситаларини қўллашни тақозо этади ва кўплаб бошқа омиллар инобатга олинади. Тавсия этиладиган ВҚД схемаси самарадорлиги турлича бўлади. Сўнгги йилларда эрта даврда вирусли зўриқишнинг ўзгаришини ўрганиш вирусли гепатитларни даволашда ўзгартиришга олиб келди. Дастлабки 12 ҳафтада даволаш жараёнида виремия даражасининг пасайиши даволашнинг

самарадорлигини аниқловчи омил бўлиб, вируснинг генотипидан ҳам муҳим ҳисобланади. Шунга асосан "Генотипга асосланган" даволаш ўрнига "жавобга асосланган" даволаш билан алмаштирилди [Богомолов П.О., Буеверов Н.В., 2011].

Барқарор вирусологик жавоб бу - беморда вирусли гепатит С миқёсида вирусларга қарши даво муолажаларидан сўнг, қонда ярим йилгача вирусларнинг аниқланмаслиги ҳисобланади. Ҳозирги даврда вирусларга қарши даво муолажасидан сўнг 99 % ҳолатда барқарор вирусологик жавобга (БВЖ) эришиш - вирусларнинг тўлиқ йўқ қилиниши ва вирусли гепатитларни даволашнинг якуний нуктаси эканлиги исботланган .

Тез вирусологик жавоб (ТВЖ) даволашнинг 4-ҳафтаси охирида қон зардобидаги РНК вируси даражасининг ушбу усулнинг сезгирлик чегарасидан паст бўлган миқдорларда, яъни 15-50 ХБ/мл дан кам қийматларга пасайиши тушунилади.

"Эрта вирусологик жавоб" (ЭВЖ) атамаси даволашнинг 12-ҳафтасигача вирусли юкламанинг бошланғич даражага нисбатан 100 марта ёки ундан кўпроқ пасайишини англатади.

"Секин вирусологик жавоб" (СВЖ) - вирусли юкламанинг бошланғич даражасига нисбатан 100 марта пасайиши ва 12 ҳафтадан кўпроқ муддатда даволанишдан сўнг пасайиши (нотўлиқ ВЖР) ва 24-ҳафтага қадар унинг бутунлай йўқолиши ҳисобланади.

Турғун вирусологик жавоб – даволаш тутагандан сўнг 6 ой ўтгач ПЗР ёрдамида сифатли таҳлил ўтказилганда виремиянинг йўқлиги ҳисобланади.

Тўлиқ жавоб – вирусга қарши даво вақтидаги биокимёвий, вирусологик ва гистологик жавоблар йиғиндиси ҳисобланади [Самсонова С.В., Чиквинидзе Н.К., Янковская Я.Д., 2012, Сапронов Г.В., Николаева Л.И., 2013].

НСV-инфекциясини даволаш жараёнида 12 ҳафталиқ ВҚД ёки 24 ҳафталиқ ВҚД муолажасидан кейинги даврда 99 % беморлар организмида

ВГС РНКси аниқланмайди ва барқарор вирусологик жавоб-12 (БВЖ-12) ҳамда БВЖ-24 кузатилади. [EASL recommendations, 2014].

Сурункали ВГС даволаш жараёнида 5 та даволаш схемаси амалга оширилган:

- 1) 90-йилларда интерферон (IFN)- α билан монотерапия,
- 2) IFN- α ҳамда рибавирин билан (RBV) комбинацияси,
- 3) пегилирланган (peg) IFN- α ва RBV комбинацияси,
- 4) бевосита таъсир қилувчи вирусларга қарши дори воситалари (DAA) (телапревир ва боцепревир) билан комбинацияда pegIFN- α ва RBV

5) Бевосита вирусларга таъсир қилувчи дори воситалари (БВҚД) [69:6-11-б]. БВҚД воситалари ВГС ҳаёт циклининг турли этапларига таъсирига кўра таснифланади:

- NS3/4A протеаза ингибиторлари – боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир, данопревир, фалдапревир, совапревир.
- NS5B полимераза ингибиторлари – нуклеозид/нуклеотид аналогларидан, софосбувир, мерицитабин ва нуклеозид бўлмаган дори воситаларидан делеобувир, сетробувир.
- NS5A ингибиторлари – даклатасвир, ледипасвир [Polunina T.E., 2018].

Беморлар гуруҳидан 52 киши HBV вирус этиологияли ЖЦда – стандарт бўйича вирусларга қарши даво воситалари - Тенофовир 300 мг 1 маҳал суткада ва HCV вирус этиологияли ЖЦда - Софосбувир 400мг ва Даклатасвир 60 мг/суткада ичишга тавсия этилди.

Сурункали вирусли гепатит ва ЖЦда даволаш давомийлиги замонавий тавсияномалар асосида олиб борилди. Беморлар ВҚД воситалари билан бирга базис даво воситалари: ўт ҳайдовчи дори воситалари, витаминлар, гепатопротекторлар: эссенциале, карсил, урсосан қабул қилди.

Барча беморларда даволанишга қадар ва даволанишдан сўнг лаборатор таҳлиллар: биохимик, вирусологик, иммунологик кўрсаткичлар аниқланди. Беморларда ўрганилаётган цитокинларнинг миқдори даво режасидан олдин ва даволанишдан сўнг аниқланди. Беморларнинг қон зардобидаги

цитокинлар даражасини назорат қилиш учун материал тўплаш даврини танлаш тасодифий эмас. У вирусларга қарши даво муолажасининг 12 ҳафтадан сўнг самарадорлигини назорат қилиш вақти, яъни эрта вирусларга қарши жавобни баҳолаш билан белгиланади. Бу кейинги даволанишнинг мақсадга мувофиқлигини белгилайди. Қуйидаги жадвалда даво муолажаларининг давомийлигига қараб ўтказилган даволаш натижаларига кўра, беморлар вирусга қарши жавобнинг самарадорлигига қараб гуруҳларга бўлинган (3.2.5 -жадвалга қаранг).

3.2.5-жадвал

Вирусларга қарши даволашдан сўнг беморларнинг қон зардобида ўрганилаётган цитокинларнинг миқдори

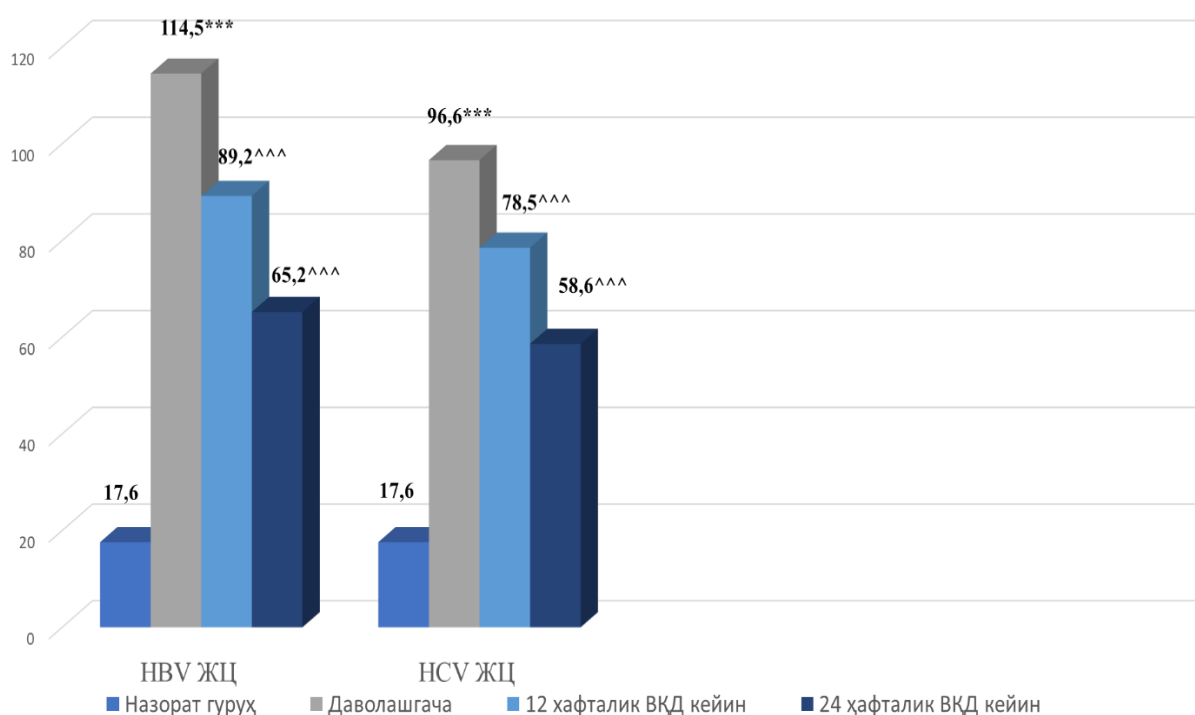
Кўрсаткич, пг/мл	Даволашга қадар	12 ҳафта ВҚДдан кейин	24 ҳафта ВҚД дан кейин	Назорат гуруҳи n=28
HBV этиологияли ЖЦ				
	n=40	n=23	n=15	
IL-17A	114,56±6,10***	89,25±2,69^^^	65,25±2,26^^^	17,59±1,35
IL-10	43,74±1,54***	35,03±1,8^^^	27,82±0,94^^^	11,28±0,46
HCV этиологияли ЖЦ				
	n=32	n=17	n=13	
IL-17A	96,61±3,53***	78,54±2,36^^^	58,67±2,60^^^	17,59±1,35
IL-10	37,05±1,34***	29,02±1,12^^^	23,79±1,03^^^	11,28±0,46

Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ.
(* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$); ^ - даволашга қадар мос гуруҳ
маълумотларини таққослаганда ишончли (^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$, ^^ - $p < 0,001$).

Ўтказилган даволашга нисбатан эрта вирусологик жавоб кузатилган ҳар бир беморлар гуруҳида, яъни 12 ҳафта даволашдан кейин барча беморларнинг қон зардобида аланин аминотрансферазанинг (АлАТ) нормал фаоллиги аниқланди. Шу билан бирга ПЗРда HCV РНК вирусининг репликация белгилари аниқланмади. Шунинг таъкидлаш керакки, беморлар гуруҳларида даволанишнинг белгиланган муддатларида 3 ойдан ортиқ вақт

давомида ижобий ПЗР натижаларига эга бўлган беморлар ҳам бор эди. Аммо уларда даволанишга нисбатан эрта вирусологик жавобини исботланган деб ҳисоблаш мумкин эмас.

Вирусларга қарши даволашдан кейинг таҳлил натижаларига кўра HBV вирус этиологияли ЖЦ ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларнинг баъзиларида даволанишнинг 12-ҳафтасида мусбат динамика кузатилди (3.2.1 -расмга қаранг).



Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ. (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$); ^ - даволашга қадар мос гуруҳ маълумотларини таққослаганда ишончли (^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$, ^^^ - $p < 0,001$).

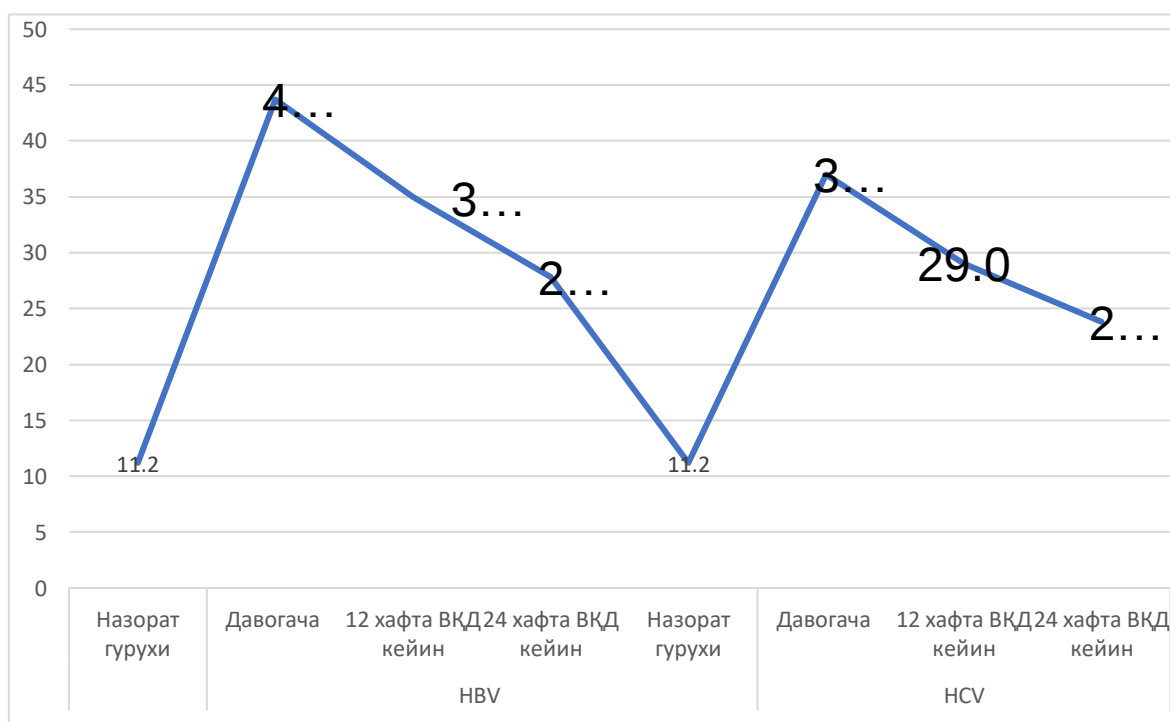
3.2.1-расм. Қон зардобидаги IL-17A миқдорининг беморларда вирусга қарши давогача ва даволашдан сўнг турли даврларда ўзгариши

Беморларда қон зардобида IL-17A миқдорининг 12 ҳафталик ВҚДдан кейин ўзгаришида HBV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда 57,5% (23) беморда, HCV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда 53,1% (17) беморда мусбат динамика кузатилди. Олинган натижаларга кўра даволашнинг 12 ҳафтасида HBV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда IL-17A ҳосил бўлиши 29,1% га пасайди ва ўртача $89,25 \pm 2,69$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил

этди. HCV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда 43 %га пасайди, ўртача $78,54 \pm 2,36$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди ва бу кўрсаткич вирусларга қарши даволашга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан юқори ишончли ҳисобланади (HBV- $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, HCV- $96,61 \pm 3,53$ пг/мл).

Бироқ, HBV вирус этиологияли ЖЦ беморларнинг 15 тасида (37,5%) ва HCV вирус этиологияли ЖЦ беморларнинг 13 тасида (40,6%) ўрганилаётган яллиғланиш олди цитокинининг миқдори динамикада 12 ҳафтадан кўпроқ вақт ўтгач сезиларли пасайди, лекин эрта вирусологик жавоб шубҳали эди.

HBV вирус этиологияли ЖЦ беморлар гуруҳида IL-10 миқдори 43,05% га пасайди, ўртача қиймати $65,25 \pm 2,26$ пг/мл ($p < 0,001$) ташкил этди. HCV вирус этиологияли ЖЦ беморларда 39,2% га пасайди, ўртача қиймати $58,67 \pm 2,60$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди ва бу кўрсаткичлар вирусларга қарши даволашгача кўрсаткичларни таққослаганда HBV вирус этиологияли ЖЦда $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, HCV вирус этиологияли ЖЦда $96,61 \pm 3,53$ пг/млни ташкил этди (3.2.2 -расмга қаранг).



Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ. (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$); ^ - даволашга қадар мос гуруҳ маълумотларини таққослаганда ишончли (^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$, ^^^ - $p < 0,001$).

3.2.2-расм. Беморлар гуруҳида қон зардобида IL-10 миқдорининг вирусларга қарши давогача ва даволашдан кейин турли даврларда ўзгаришининг таҳлили

Беморларда 12 ҳафталик вирусларга қарши даволашдан сўнг қон зардобида IL-10 миқдорини таҳлилини ўрганишда HBV вирус этиологияли ЖЦда яллиғланиш олди цитокинининг ҳосил бўлиши 19,9% га пасайди, ўртача $35,03 \pm 1,8$ пг/млни ташкил этди ($p < 0,001$). HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-10 миқдори 21,7% пасайди, ўртача $29,02 \pm 1,12$ пг/млни ташкил қилди ($p < 0,001$). Олинган натижалар ВҚДга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан HBV- $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, HCV- $37,05 \pm 1,34$ пг/мл ишончли ҳисобланади.

HBV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-10 миқдори 12 ҳафтадан ортиқ ВҚД қабул қилган беморлар гуруҳида 31,8%га пасайди, ўртача қиймати $27,82 \pm 0,94$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди. HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда 35,8 % га пасайди, ўртача кўрсаткич $23,79 \pm 1,03$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди. Бу кўрсаткичлар ВҚД бошланишидан олдинги кўрсаткичлар билан таққослаганда HBV вирус этиологияли ЖЦда $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, HCV вирус этиологияли ЖЦда $37,05 \pm 1,34$ пг/млни ташкил этди.

Ўтказилган илмий тадқиқотда олинган натижалар шуни кўрсатадики, ВҚД муолажаларига ижобий жавоб билан IL-17A ва IL-10 миқдори даволанишининг 12 ҳафтасида ижобий динамикани кўрсатди.

Шундай қилиб, СВГ билан касалланган беморларда иммунитет тизимининг номутоносиблиги кузатилади, унда бир вақтнинг ўзида Th1 ва Th2 цитокинларининг кўпайиши қайд этилади. Тадқиқотимиздаги цитокин статуси натижаларини таҳлил қилиш, вируслар инсон иммун жавобини модуляция қилишга қодир эканлигини яна бир бор исботлади, бу эса, иммунологик функцияларнинг номутоносиблиги билан намоён бўладиган иккиламчи иммунитет танқислигининг ривожланишига олиб келади. Некротик ва фибротик ўзгаришларнинг ривожланиши билан жигар

тузилишининг бузилиши иммунцитокинларнинг ишлаб чиқариш даражаси билан боғлиқлиги аниқланди.

Ҳозирги вақтда 99% ҳолларда вирусга қарши даво(ВҚД) пайтида барқарор вирусологик жавобга (БВЖ) эришиш вируснинг тўлиқ элиминацияси билан боғлиқлиги ва СВГ терапиясининг сўнгги нуқтаси эканлиги исботланган.

Хулоса қилиб айтганда HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда иммунологик бузилишлар - иммун жавобнинг юқори фаоллиги билан изоҳланади ва Th17/Th2 тизими цитокинларининг дисбаланси билан кечади. Бундан келиб чиқадики, ВҚД самарадорлигининг мезони клиник, биокимёвий ва морфологик кўрсаткичларнинг ижобий динамикасига кўшимча равишда, IL-17A ва IL-10 нинг дастлабки юқори миқдорининг пасайиши ҳисобланади. Даволашдан олдин ва охирида қон зардобадаги IL-17A ва IL-10 таркибини назорат қилиш жигар шикастланишининг оғирлигини баҳолаш ва ВҚД самарадорлигини баҳолаш учун тавсия этилади.

IV БОБ. HBV ВА HCV ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАНЛАРДА IL-17A G-197A ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ВИРУСЛАРГА ҚАРШИ ДАВОЛАШДАГИ ЎРНИ

4.1. HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦда IL-17A гени G-197A полиморф локуси аллел жуфтлиги частотасини аниқлаш

Юқумли касалликларда ва вирусли гепатит В ҳамда С хасталигида цитокин тизимида бир қатор ўзгаришлар кузатилади. Бу касалликларнинг патогенезида Th1 ва Th2 лимфоцитлари ва макрофаглар томонидан ишлаб чиқариладиган цитокинлар тизимида дисбаланс кузатилади. Касалликнинг бошлашғич даврида яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг ортиши кузатилиб, патогеннинг фаоллигини билдиради [Симбирцев А.С., Громова А.Я., 2005]. Вирусли гепатитларда яллиғланиш ўчоғида Т-лимфоцитлар, макрофаглар тўпланади ва кўплаб яллиғланиш олди цитокинларидан IL-1, IL-17 A, IL-6, IFN- γ , TNF- α ларни ҳосил қилади. [Козлов В.К., 2010]. HCV ва HBV инфекциялари иммун тизим билан ўзаро таъсирлашганда, адаптив гуморал реакцияларда вирусларга нисбатан махсус антитаналарнинг шаклланиши ва цитокинлар иштирокида Т-хужайра реакциялари фаоллашади. Сурункали вирусли гепатит HBV, HCV ривожланишида етакчи омил бўлиб цитокинларнинг етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги ёки уларга нисбатан вируслар ва организм хужайраларининг сезгирлигининг пасайиши кузатилиши мумкин, бу цитокинларнинг ген полиморфизми аллел вариантлари таъсири билан боғлиқ ҳисобланади [Hunter С.А., Reiner S.L., 2000].

Ҳар бир цитокин ва унинг рецепторлари гени 20 тагача аллел вариантига эга бўлиб, улар асосан цитокин ишлаб чиқаришнинг якуний даражасига таъсири билан фарқланади. Цитокин генларининг аллел вариантларининг турли комбинациясининг мувозанатли ишлаб чиқарилишини ёки мувозанатсиз ҳосил бўлишини белгиланиши асосан Th1 ва Th2 лимфоцитларнинг иккита асосий гуруҳига боғлиқ [Рязанцева Н.В., Наследникова И.О., Коненков В.И., 2007].

Цитокинлар генлари полиморфизми аллел вариантларининг индивидуал SNP кетма-кетлиги қисман яллиғланиш жараёнининг табиатини ва унинг кечишини, ҳамда оқибатини аниқлаши мумкин [Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В., 2008]. Шу муносабат билан, ЖЦ га олиб келувчи сурункали вирусли гепатит HBV, HCV учун "номзод генлар" ни аниқлаш, айниқса, популяциялар турларига боғлиқ ҳолда, индивидуал мойилликни ва вирусларга қарши даволашга жавобни башорат қилувчи молекуляр асос бўлиши мумкин.

Бир қатор илмий тадқиқотларда аниқланишича, генетик вариациялар цитокин ишлаб чиқаришдаги фарқланишнинг сабаби бўлиб ҳисобланади. Цитокин генлари ва цитокин рецепторлари генларидаги генетик вариациялар касалликлар ўртасидаги фарқлар учун жавобгар бўлиши мумкин. IL-17 полиморфизмлари орасида энг кўп ўрганилгани IL-17A гени промоторидан олинган SNP rs2275913 ҳисобланиб, у IL-17F генининг бошланғич кодонида мРНК ва IL-17F rs763780 SNPнинг экспрессияси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ҳозирги вақтда IL17 гени полиморфизми ва унинг сурункали гепатит В вирусининг инфекциясининг жигар циррозига ўтишида мойилликдаги ўрни ҳақида илмий тадқиқотлар кўп эмас.

Тадқиқот натижаларига кўра, асосий гуруҳда G аллели 60 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 75,00% ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса G аллели 162 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 85,26 % ни ташкил этган (4.1.1 -жадвалга қаранг).

4.1.1-жадвал

HBV вирус этиологияли жигар циррози билан беморларда

IL-17A G-197A генининг аллеллари частотасининг тақсимланиши

Аллель	Беморлар, n=40, (%)	Назорат гуруҳи, n=95, (%)	χ^2	OR (95% CI)
G	60 (75,00)	162 (85,26)	4,057 (p=0,044)	0,272 >0,519 > 0,989

A	20 (25,00)	28 (14,74)		1,011 >1,929> 3,679
---	------------	------------	--	------------------------

Изоҳ: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.

Аллель G ижобий маркер сифатида қайд этилди. χ^2 кўрсаткичи 4,057 ни ташкил этиб, G аллелининг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги частоталари ўртасида статистик жиҳатдан фарқ борлигини кўрсатади ($p=0,044$). G аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати $0,272 >0,519 > 0,989$ аниқланди.

A аллели асосий гуруҳдаги беморларда 20 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 25,00% ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса A аллели 28 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 14,74 % ни ташкил этган. A аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати $1,011 >1,929 >3,679$ аниқланди. Аллель A салбий маркер ҳисобланади.

Илмий тадқиқодимизда HBV вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда IL-17A G-197A (rs2275913) генининг генотиплари полиморфизмининг ўргандик (4.1.2 -жадвалга қаранг).

4.1.2-жадвал

HBV вирус этиологияли жигар циррози билан беморларда

IL-17A G-197A генининг генотиплари частотасининг тақсимланиши

Генотип	Беморлар, n=40, (%)	Назорат гуруҳи, n=95, (%)	χ^2	OR (95% CI)
GG	22 (55,00)	70 (73,68)	4,527 ($p<0,05$)	$0,202 >0,437 >$ 0,945
GA	16 (40,00)	22 (23,16)	3,948 ($p>0,05$)	$1,002 >2,212 >$ 4,884
AA	2 (5,00)	3 (3,16)	0,268 ($p>0,05$)	$1,583 >0,275 >$ 9,118

Изоҳ: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.

Илмий тадқиқотда олинган маълумотларга кўра гетерозигота генотиби GA (40,00% беморлар гуруҳида ва 23,16% назорат гуруҳида аниқланди; OR = 2,212; 95% CI: 1,002 >2,212> 4,884; $\chi^2=3,948$ (p=0,047)). Ўз ўрнида генотип GG муҳим ижобий маркер сифатида қайд этилди. GG генотипинг беморлар билан назорат гуруҳи орасида қиёсий таҳлил ўтказилганда, сезиларли даражада фарқ аниқланди. (55,0% беморларда ва 73,7% назорат гуруҳида; OR = 0,437; 95% CI: 0,202 >0,437> 0,945; $\chi^2=4,527$ (p=0,033)).

Сурункали гепатит C вируси инфекцияси одатда иммунреактив яллиғланишни келтириб чиқаради, бу эса жигар тўқималарининг доимий шикастланишига ва жигар фиброзининг цирроз ёки гепатоцеллюляр карциномага ўтишига олиб келади.

Илмий тадқиқодимизда ўзбек популяциясида IL-17A G-197A (rs2275913) генининг полиморфизми ва вирус этиологияли цирроз билан сурункали HCV инфекцияси ўртасидаги боғлиқликни ўргандик (4.1.3-жадвалга қаранг).

4.1.3-жадвал

HCV вирус жигар циррози беморларда IL-17A G-197A генининг аллеллари частотасининг тақсимланиши

Аллель	Беморлар, n=32, (%)	Назорат гуруҳ, n =95,(%)	χ^2	OR (95% CI)
G	50 (78,13)	162 (85,26)	1.767 (p=0,184)	0,302 >0,617> 1,263
A	14 (21,88)	28 (14,74)		0,792 >1,62> 3,314

Изоҳ: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий ҳавф.

HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда, G аллели 50 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 78,13 % ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса G аллели 162 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 85,26 % ни ташкил этган. χ^2 кўрсаткичи 1,767 ни ташкил этиб, G аллелининг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги частоталари ўртасида статистик жиҳатдан

аҳамиятли фарқ борлигини кўрсатади ($p=0,184$). G аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати $0,302 > 0,617 > 1,263$ аниқланди.

A аллели асосий гуруҳдаги беморларда 14 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 21,88 % ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса A аллели 28 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 14,74 % ни ташкил этган. A аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати $0,792 > 1,62 > 3,314$ аниқланди.

Тадқиқотда HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-17A G-197A (rs2275913) гени полиморфизмининг генотипик таҳлили аниқланди (4.1.4 -жадвалга қаранг).

4.1.4-жадвал

HCV вирус этиологияли жигар циррози билан беморларда IL-17A G-197A генининг генотиплари частотасининг тақсимланиши

Генотип	Беморлар, n=32, (%)	Назорат гуруҳ, n =95, (%)	χ^2	OR (95% CI)
GG	19 (59,38)	70 (73,68)	2.337 ($p=0,126$)	$0,225 > 0,522 > 1,21$
GA	12 (37,50)	22 (23,16)	2.512 ($p=0,113$)	$0,843 > 1,991 > 4,704$
AA	1 (3,13)	3 (3,16)	0 ($p=1$)	$0,099 > 0,989 > 9,862$

Изоҳ: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий ҳавф.

Илмий ишда олинган маълумотларнинг 4.1.3 ва 4.1.4-жадвалда келтирилган натижаларига кўра: HCV ЖЦ билан хасталанганларда IL-17A G-197A (rs2275913) гени полиморфизмининг генотипик ва аллел вариантларининг учраш частотасида сезиларли фарқ аниқланмади.

Хулоса қилиб айтиш керакки, илмий тадқиқот натижасида олинган маълумотларга кўра, ўзбек популяциясида ўрганилган беморлар орасида IL-17A G-197A (rs2275913) гени сурункали HBV вирус этиологияли ЖЦда аҳамиятга эга. Бироқ, илмий тадқиқотда текширилган беморлар орасида HCV

вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларнинг чекланган сонда эканлиги, кенгайтирилган сондаги таҳлилда ушбу маркернинг ишончли бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади.

4.2. Сурункали HCV-инфекциясида вирусларга қарши даволаш самарадорлигида IL-17 A гени аллеллари вариациясининг таъсирини ўрганиш

Сурункали вирусли гепатитнинг беморлар ногиронлиги ва юқори кўрсаткичли ўлимга олиб келиши жигар циррози билан изоҳланади. Шу сабабли, маълум бир индивидуумда жигар фиброзининг ривожланиш даражасида ген маркерларининг аҳамиятини ўрганишга бир қатор илмий ишлар бағишланган [Wang X., Liu H., Qi J., 2023].

Жигар фиброзининг тез ва секин ривожланиши билан боғлиқ бўлган цитокин генларининг прогностик аҳамиятига қараб, мос равишда "про-фибротик" ва "ҳимоя" генотипларининг таърифлари таклиф қилинган [Абдуллаев С.М., 2008].

Вирусларга қарши бевосита таъсир қилувчи дори воситалар пайдо бўлиши билан HCV инфекциясини даволаш тубдан ўзгариб бормоқда. Америка қўшма штатларининг (FDA) дори воситалари ва маҳсулотлари назорати томонидан тасдиқланган дастлабки иккита дорилар NS3 протеаза ингибиторлари - боцепревир ва телапревир ҳисобланади. Уларда PegIFN/R билан икки томонлама терапияга нисбатан (<50%), 70 % дан 80 % гача даволаниш кўрсаткичлари юқори ҳисобланади ва даволаниш курсини қисқартиришга имкон беради [Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., 2013].

Ҳозирги даврда вирусларга қарши бевосита таъсир қилувчи дори воситалар билан даволаш самарадорлигини баҳолашда организмнинг генетик полиморфизмининг прогностик аҳамияти ҳақида илмий изланишлар кенг миқёсда олиб борилмоқда. Шу нуқтаи назардан фармакогенетик тестлаш клиник амалиёт учун энг истиқболли ва шахсга йўналтирилган тиббиётнинг

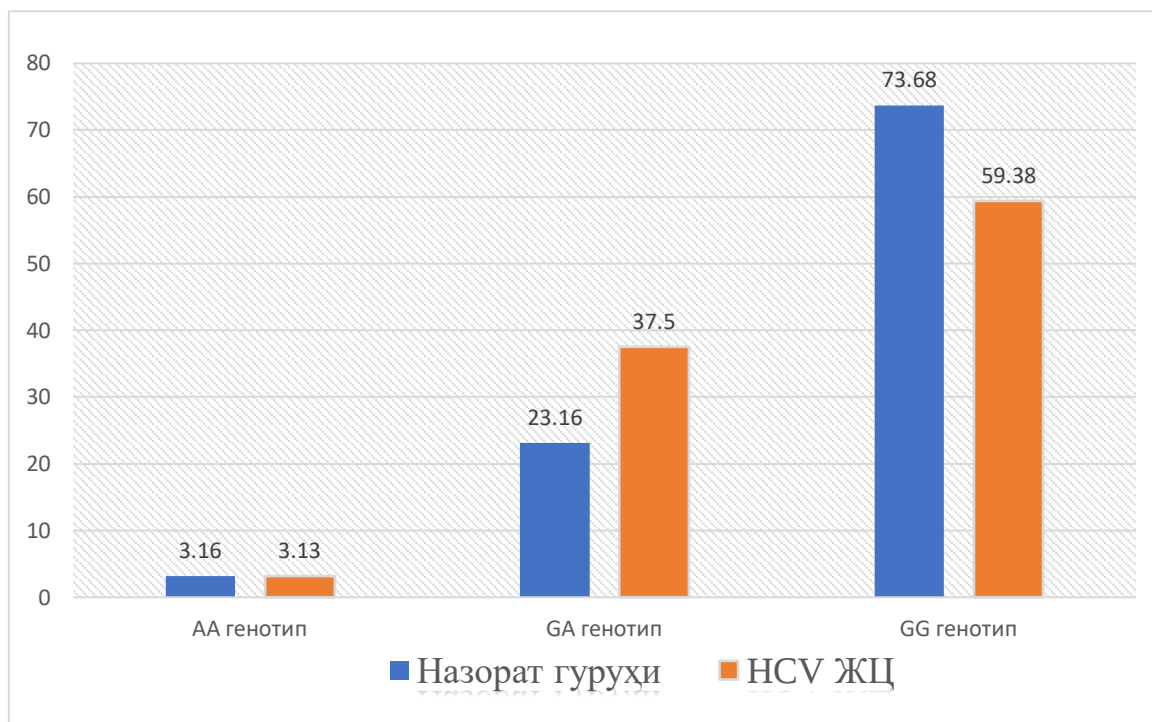
муҳим амалий воситаларидан бири ҳисобланади. Фармакогенетик тестлаш даволашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини аниқлашга, ҳамда энг самарали дорини танлашга имкон беради, бу эса адекват даволаш учун зарур бўлган дорилар сонининг камайишига олиб келади. Фармакогенетик тестда беморларнинг генетик хусусиятлари билан боғлиқ фармакологик жавоб ўзгаришлари аниқланади [Сычев Д.А., 2011].

Генетик хусусиятлар ДНК молекуласидаги нуклеотидлар алмашинуви кетма-кетлиги, яъни SNP натижасида дори воситаларининг фармакодинамикаси ёки фармакокинетикасида турли даражада иштирок этиши туфайли вужудга келади. Бундай ўзгаришлар кетма-кетлигини аниқлаш туфайли фармакологик жавобни башорат қилиш ва дори воситаси ҳамда унинг дозасини танлашга индивидуал ёндашишни қўллаш имконини беради [Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., 2012].

Илмий изланишларда турлича натижалар келтирилган бўлиб, улар бир қатор омилларга, яъни беморларнинг таққослаш гуруҳига, даволаш схемасига ва беморларнинг этник келиб чиқишига боғлиқ ҳисобланади. Таъкидлаш лозимки, сурункали вирусли гепатит билан хасталанганларда нуклеотид тизимида боғлиқ ҳолда шахсга йўналтирилган ёндашув ва вирусларга қарши даволаш самарадорлиги тўғрисида илмий изланиш жуда кам.

Ҳозирги кунда HCV инфекцияси учун вирусларга қарши даволашда фармакологик жавобнинг ўзгарувчанлиги билан SNPларнинг боғлиқлиги тўғрисида ишончли маълумотлар кам сонли полиморфизмлар учун аниқланган. Шунинг учун иммунитетнинг вирусга қарши механизмлари ва HCVнинг йўқ қилиши учун масъул бўлган муайян ген вариантларини ("номзод генлар") қидириш ва инсонларнинг турли популяцияларида сурункали HCV инфекцияли беморларда вирусларга қарши даволашга фармакологик жавобнинг ўзгарувчанлиги билан боғлиқлиги замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Шундай қилиб, сурункали HCV инфекциясининг турли ёш гуруҳларида кенг тарқалганлиги, унинг асоратларидан ўлим даражасининг тез ўсиши, ва вакцинациянинг йўқлиги туфайли, диссертациянинг ушбу бобида индивидуал ёндашув учун IL17 A цитокини G-197A гени генетик полиморфизмининг аҳамияти ва вирусларга қарши даволаш самарадорлигини прогнозлашда аҳамияти кўриб чиқилди. Илмий тадқиқотимизда HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда IL-17A G-197A гени rs2275913 локуси турли аллель вариацияларини даволашда вирусларга қарши бевосита таъсир қилувчи дори воситаларидан - софосбувир/даклатасвирнинг самарадорлиги таҳлил қилинди. Ушбу жараёнда беморларнинг генетик хусусиятлари билан боғлиқ бўлган, даволашдан сўнг фармакологик жавоб натижасидаги ўзгаришларни аниқлайдиган фармакогенетик тестнинг аҳамияти муҳим ҳисобланади. IL-17 A G-197A гени rs2275913 бир нуклеотид полиморфизмини ўрганиш натижасида маълум бўлдики, ўзбек популяциясида ушбу полиморфизм HCV инфекциясига мойиллик нуқтаи назаридан прогностик аҳамиятга эга эмас. HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда IL-17 A (rs2275913) гени G/G генотиби беморларда 59,38 % учради ва назорат гуруҳида 73,68% учраб, ушбу генотип соғлом гуруҳга нисбатан кам учради (4.2.1 -расмга қаранг).



**4.2.1-расм. HCV вирус этиологияли жигар циррози билан
хасталанганларда ва назорат гуруҳида IL-17 A гени аллель
вариацияларининг учраш частотаси**

Вирусларга қарши даволаш самарадорлигини аниқлашда IL-17A G179A гени rs2275913 локусида аллель вариацияларининг вирусологик жавоб хусусиятига кўра бир қатор фарқлар аниқланди. Барқарор вирусологик жавоб (БВЖ) кузатилган беморлар гуруҳида кўпинча GG аллель жуфтлиги аниқланди. БВЖда GG генотип дастлабки жавоб кузатилмаган гуруҳга нисбатан 5,5 марта ($p < 0,001$) кўп учради. IL-17A генининг A/G генотиби HCV-1-генотиби билан касалланган ва дастлабки вирусологик жавоб кузатилмаган беморларда сезиларли даражада кўпроқ аниқланди ($p < 0,01$) (37,5% га нисбатан 8,33%, $p < 0,05$). IL-17A генининг A/A генотиби, вирусларга қарши даволаш натижасида, барқарор вирусологик жавобга эга бўлган гуруҳга нисбатан ($p < 0,01$) дастлабки жавоб кузатилмаган гуруҳда кўпроқ учради (4.2.1 -жадвалга қаранг).

4.2.1-жадвал

**Беморларда вирусларга қарши даволашда турлича жавоб кузатилишида
IL-17 A гени аллел вариацияларининг учраш частотаси**

Генотип/ген аллели		БВЖ, n=24	ДЖК, n=8	OR (95% CI)
IL-17 A rs2275913	G/G	91,67%-22	50,0%-4	8.2 1,028- 66,195
	A/G	8,33%-2	37,5%-3	
	A/A	0,00%-0	12,5%-1	Infinity 0,000- NaN
	G/G+A/G	100%-24	87,5%-7	
	A	4,16%-2	31,25%-5	0,096 0,016- 0,560
	G	95,84%-46	68,75%-11	

Тадқиқотда олинган натижаларга кўра, камида битта А аллелининг (A/G ёки A/A) пайдо бўлиши билан барқарор вирусологик жавобга эришиш эҳтимоли камайди. IL-17A гени полиморф локусларининг турли хил аллел ўзгаришлари ўртасидаги ассоциациялар, IL-17A генотипларидаги фарқлар A/G жуфтларига боғлиқлигини кўрсатди (4.2.2 -жадвалга қаранг).

4.2.2-жадвал

**НСV вирус этиологияли жигар циррози билан беморларда
софосбувир/даклатасвир билан вирусларга қарши даволаш фонида**

IL-17 A цитокини ҳосил бўлиши динамикаси

Кўрсаткич	Назорат гурухи	ВҚД қадар беморлар гурухи	ВҚД ўтказилгандан сўнг беморлар гурухи	p1	p2	p3
IL-17, пг/мл	17,59±3,53	96,61±3,53	58,67±2,36	<0,05	<0,01	<0,001

Изоҳ: p1– НCV ЖЦ беморлар ва назорат гурухи ўртасида ВҚДга қадар статистик фарқланиш; p2– НCV ЖЦ беморлар ва назорат гурухи ўртасида ВҚДга қадар ва ВҚД дан кейин статистик фарқланиш; p3– НCV ЖЦ беморлар ва назорат гурухи ўртасида ВҚД тугаши вақтида статистик фарқланиш.

НСV вирус этиологияли ЖЦ беморларда вирусларга қарши дори воситаларидан софосбувир/даклатасвир ВҚД муолажаси тугаши вақтида қон зардобида IL-17A миқдори 12 ҳафталик даво муолажасидан сўнг 78,54±2,36 пг/мл (P<0,001), 24 ҳафталик даво муолажасидан сўнг 58,67±2,60 пг/мл

($P < 0,001$) натижа кузатилди. Ушбу олинган натижаларни ВҚД муолажасига қадар таққослаганда, (HCV-96,61±3,53 пг/мл) ижобий натижа кузатилди.

Хулоса қилиб айтганда, илмий тадқиқотимизда олинган натижаларга кўра HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларни ВҚД даволашнинг самарасизлигининг предикторлари ВГСнинг биринчи генотиби билан касалланиш, IL-17A G179A гени rs2275913 локусида AA аллель вариацияларининг мавжудлиги билан боғлиқ ҳисобланади. HCV этиологияли ЖЦ билан беморларни ВҚД даволашда барқарор вирусологик жавоб предикторлари: ВГС биринчи генотиби билан касалланиш ва IL-17 A G179 A гени локусида GG аллель вариацияларининг мавжудлиги билан боғлиқ ҳисобланади.

ХОТИМА

Бутун дунё соғлиқни сақлаш соҳасида сурункали вирусли гепатитлар ва уларнинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Бутун дунёда тахминан 1,5 миллиард инсон сурункали жигар касалликлари билан оғриган бўлиб, сўнгги йилларда Америка Қўшма штатларида жигар циррозининг тарқалиши ва ўлим кўрсаткичи ортиб бормоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Ҳар йили ушбу инфекциялар ва унинг асоратлари ЖЦ, ГЦК ҳамда жигар декомпенсацияси туфайли бир миллиондан ортиқ киши ҳаётдан кўз юмган [Chen C.J., Yang H.J., Su J., 2016]. Ҳозирги даврда Гепатит Вга қарши кенг миқёсда эмлаш муолажаларининг олиб борилиши ва HCV вирус этиологияли жигар циррозини вирусларга қарши даво муолажаларининг амалга оширилишига қарамасдан жигар циррозининг тарқалиши ортиб бормоқда. Ушбу жараёнда инъекцион наркотикларни қабул қилишнинг ортиши, вирусли гепатитлар, алкогольни суистеъмол қилиш катта хавф туғдирмоқда. Вирусли гепатитлар тарқалиши, аҳоли саломатлигига зарар етказиши ва иқтисодий йўқотишлар бўйича юқумли касалликлар орасида учинчи ўринда туради. ЖЦ касаллигининг охирги босқичларида беморларнинг 5 йиллик умр кўриши 5-10 %ни ташкил этади. Беморларга ташхис қўйилгач, 10 йил давомида ўлим кўрсаткичи 34-66 % бўлиб, ушбу жараён касалликнинг этиологиясига ва даволаш жараёнига боғлиқдир [Jamal A., Bray F., Center M., 2011].

Сурункали гепатит В вируси ва гепатит С вируси инфекцияси билан бутун дунё бўйлаб тахминан 296 ва 170 миллион киши зарарланган [Baldo V., Baldovin T., Trivello R., Floreani A., 2008, Papastergiou V., Lombardi R., MacDonald D., Tsochatzis E.A., 2015]. ЖССТнинг маълумотларига кўра, бутун дунёда 254 миллиондан ортиқ одам сурункали гепатит В инфекциясидан азият чекади ва ҳар йили илк марта 1,2 миллион киши гепатит В билан касалланиши аниқланган [World Health Organization, 2017]. ЖССТнинг сўнгги маълумотларига кўра 50 миллион киши сурункали HCV билан

касаланган ва ҳар йили 1 миллионга яқин киши вирусли гепатит С билан касалланиши аниқланган. ЖССТнинг 2021 йилдаги маълумотида кўра СГВ ёки СГС билан касаланганларнинг 63 % жигар циррозига сабаб бўлган [Wang X., Liu H., Qi J., 2023, Alberts C.J., Clifford G.M., Georges D., 2022]. Америка Қўшма штатларида Гепатит С жигар циррозининг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади. Ҳар йили миллионлаб одамлар ушбу инфекциялардан ЖЦ ва ГЦК каби асоратлари туфайли вафот этадилар. Бутун дунё соғлиқни сақлаш ташкилотининг сўнгги маълумотларига кўра юқумли касалликлардан сурункали гепатитлар ва ЖЦ туфайли ўлим сони бўйича сил касаллигидан кейин 2-ўринда туради [Mendez-Sanchez N., Coronel-Castillo C.E., Ramirez-Mejia M.M., 2024]. Маълумотларда келтирилишича бутун дунёда 1,32 миллион ўлим ҳолати жигар циррози туфайли содир бўлади ва умумий ўлим сонининг 2,4%ни ташкил қилади [Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C., 2020]. Жигар циррози 45-64 ёшдаги одамларда ўлим сабаби бўйича учинчи ўринда туради ва ўлимнинг энг кенг тарқалган сабаблари орасида 11-ўринни эгаллайди [Asrani S.K., Deverbhavi H., Eaton J., 2019].

Жигар циррози полиэтиологик касаллик бўлиб, бир қатор касалликлар ва омиллар таъсирида келиб чиқади. Асосан В, С, D вирусли гепатитлар, спиртли маҳсулотларни суистеъмол қилиш, жигарга токсик таъсир қилувчи омиллар, холестаз жараёнига олиб келувчи ҳолатлар, гепатотоксик дори воситалари ва наслий жигар касалликлари, аутоиммун гепатит каби касалликлар оқибатида ЖЦ ривожланади. Ҳозирги кунда А, В, С, D, E вирусли гепатитлари мавжуд бўлиб, уларнинг қўзғатувчиси зарарли хусусиятлари, эпидемиологик, патогенетик хусусиятлари ва сурункали шаклларга ўтиш эҳтимоли билан фарқланади. [Zanetti A.R., Van D.P., Shouval D., 2008]. Ўзбекистон Республикасида сурункали вирусли гепатит В, С тарқалиши мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий муаммо ҳисобланади.

Хитой олимларидан Li X. ва ҳаммуаллифларнинг илмий ишларида (2016) сурункали гепатит В инфекциясида ва ЖЦда цитокинларнинг ўзгариши

чукур ўрганилган. Хитой олимларидан Jian Ge ва ҳаммуаллифлар томонидан (2015) хитой аҳолиси орасида IL-17A G197A гени ҳамда IL-17F A7488G гени полиморфизмининг HBV этиологияли ЖЦ ривожланишида аҳамияти ўрганилган. Ушбу илмий тадқиқотда IL-17A G197A (rs2275913) генининг AA генотиби GG генотипига нисбатан ЖЦ ривожланишининг хавфини оширувчи эканлиги аниқланди. Шунингдек, ушбу генотипнинг А аллели ташувчиларда, G аллелини ташувчиларга нисбатан ЖЦ ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланган.

Хитойлик олим Jin ва ҳаммуаллифлар (2014) ўз илмий тадқиқотларида IL-10-592 A/C гени полиморфизми жигар циррози ривожланиш хавфини ошириши мумкинлигини аниқлаган. Бир қатор илмий тадқиқотларда HBV ва HCV этиологияли жигар циррозининг авж олишида IL 17 A цитокининг аҳамияти ўрганилган. (Paquissi F.C. 2017 ва ҳаммуаллифлар). Олимларнинг илмий изланишларида HBV этиологияли ЖЦ билан хасталанганлар қон зардобиди IL-17 миқдори сурункали гепатит В беморларга нисбатан сезиларли ортганлиги аниқланган ва IL-17 цитокинининг ЖЦ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги ўрганилган (Du W.J. ва ҳаммуаллифлар 2013). Бир қатор илмий изланишларда IL-17A G197A (rs2275913) генининг GA и AA генотиплари ёшлар орасида ошқозон шиллиқ қавати атрофиясининг ривожланишида юқори хавфга эга эканлиги аниқланган. Ушбу илмий изланишда А аллели ошқозон яра касаллиги ривожланишига олиб келиш хавфи юқори эканлиги аниқланган (Hayashi R ва ҳаммуаллифлар, 2012). Олимларнинг илмий изланишларида аниқланишича, G197A генининг минор гомозигота (AA) генотиби ташувчиларда ярали колит ривожланиш хавфи юқорилиги келтирилган (Hayashi R. Ва ҳаммуаллифлар, 2013).

Илмий адабиётларда яллиғланишга қарши цитокинларнинг ортиши кўрсатилган бўлса, баъзи илмий изланишларда уларнинг камайиши аниқланган (Масалова О.В. ҳаммуаллифлар, 2010; Yu G.U. et al., 2012; Пермакова К.Ю. ҳаммуаллифлар, 2015). Цитокинларнинг гепатоцитлар

апоптозидаги ўрни бир қатор илмий изланишларда ўрганилган, бироқ жигар фибрози ва циррози ривожланишида ирсий омиллар билан боғлиқлиги тўлиқ ўрганилмаган (PashaHetal., 2013; Левданский О.Д. ва ҳаммуаллифлар, 2016). Кўплаб илмий тадқиқотларда сурункали вирусли гепатитларда организмда иммун жавобнинг шаклланишида ген тизими ва вирусларга қарши даволаш самарадорлиги ўрганилишига қарамай, жуда кам сонли генлар полиморфизми тўғрисида ишончли маълумот олинган.

Илмий тадқиқотнинг долзарблиги, ушбу соҳада мақсадга йўналтирилган чуқур тадқиқот ўтказишни белгилайди, ҳамда касаллик патогенезининг иммунологик ва генетик механизмларининг фундаментал моҳиятини тушунишга ёрдам беради. Шунга асосланиб, беморларни даволаш ва профилактик чораларини ишлаб чиқиш, башорат қилиш, оптималлаштириш ва даволаш самарадорлигини ошириш лозим. Бизнинг тадқиқотимизда HBV ва HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанган 100 нафар беморларда текшириш ишлари олиб борилди. Улар орасида аёллар 71 нафар (71%) ва 29 нафар эркак (29 %) қамраб олинди. Беморларни жинс ва ёш гуруҳлари бўйича таҳлил қилинганда, эркакларнинг аксарият қисми 11 нафари 30-39 ёш гуруҳида, аёлларнинг 23 нафари 40-49 ёш гуруҳида эди. Эркакларнинг ўртача ёши $40,7 \pm 1,59$ ёш, аёлларнинг ўртача ёши $48,4 \pm 2,16$ тўғри келади. Ҳозирги даврда Ўрта Осиё мамлакатларида ЖЦ аёллар орасида кўп учрамоқда.

Цитокинлар яллиғланиш ривожланишида, жигардаги регенератор жараёнларда ва иммун реакцияларда бевосита иштирок этади. Жигар тўқимасининг зарарланиши яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ишлаб чиқарилишининг дисбаланси билан бирга кечади. Ушбу жараёнлар цитокинларнинг ўрнини ўрганишга катта қизиқиш уйғотади ва касалликнинг оқибати ва вирусларга қарши даво муолажаларига жавобни баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Шунини таъкидлаш керакки, қондаги цитокинларининг фаолсизланиши жигарда содир бўлади, шунинг учун жигар патологиясида ушбу механизмнинг бузилиши - цитокинларнинг дисбаланси ва иммун жараёнлар бузилишининг олиб келиши мумкин [Щёкотов В.В.,

Булатова И.А., Щёктова А.П., 2015]. HCV ва HBV инфекциялари иммун тизими билан ўзаро таъсирлашганда, адаптив гуморал реакцияларнинг фаоллашуви кузатилади, ҳамда вирусспецифик антитаналарнинг ҳосил бўлиши билан бирга кечади. Шу билан бирга цитокинлар иштирокидаги Т-хужайра реакциялари фаоллашади. Ушбу ҳолатда сурункали вирусли HBV, HCV гепатитларнинг ривожланишида етакчи омил цитокинларнинг етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги ёки вируслар ва организм хужайраларининг уларга нисбатан сезгирлигининг пасайиши бўлиб, бу цитокин ген полиморфизми аллел вариантларининг таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин [Hunter C.A., Reiner S.L., 2000].

Цитокинлар жигар тўқимасидаги яллиғланиш жараёнида ва иммун ҳолатларда бевосита иштирок этади. Жигар тўқимасининг зарарланишида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши иммун цитокинларнинг дисбаланси кузатилади. Ушбу жараёнлар цитокинларнинг ўрнини ўрганишга катта қизиқиш уйғотади, ва касалликнинг оқибати ва вирусларга қарши даво (БҚД) муолажаларига жавобни баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. HCV ва HBV инфекциялари иммун тизими билан ўзаро таъсирлашганда, адаптив гуморал реакцияларнинг фаоллашуви кузатилади, ҳамда вирусспецифик антитаналарнинг ҳосил бўлиши билан бирга кечади. Шу билан бирга цитокинлар иштирокидаги Т-хужайра реакциялари фаоллашади. Ушбу ҳолатда сурункали вирусли HBV, HCV гепатитларнинг ривожланишида етакчи омил цитокинларнинг етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги ёки вируслар ва организм хужайраларининг уларга нисбатан сезгирлигининг пасайиши бўлиб, бу цитокин ген полиморфизми аллел вариантларининг таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин [Xuekun H., Quintai Y., Yulian C., 2014].

Организмда иммун омиллар HBV ва HCV инфекциясининг кечишида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, цитокинлар яллиғланиш жараёнида асосий ўрин тутади. Сурункали вирусли гепатитларда цитокин иммун тизими бошқарилишининг бузилиши кузатилиб, яллиғланиш олди цитокинларининг ортиши ва жигар тўқимасининг персистик яллиғланиши кузатилади.

Сурункали HBV инфекциясининг мавжудлиги, вирусларнинг доимий репликациясига сабаб бўлади ва жигар тўқимасининг зарарланиши ҳамда ЖЦ авж олишига олиб келади. Илмий изланишларда келтирилганидек, Т-хужайра иммун танқислигида қўшимча антигенли зўриқиш иммунитетнинг антиген-носпецифик механизмларнинг фаоллашувига олиб келади. Улар антигенни элеминациясида самараси кам бўлиб, аутоиммун жараёнларни кучайтиради. Организмда адаптоген иммунореактивлик механизмларининг корреляцияси ва генотип полиморфизми локусининг даволаш самарадорлигига боғлиқлиги иммунологик ва генетик илмий нуқтаи назардан муҳим ҳисобланади.

Тадқиқотда олинган натижаларга кўра HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда интерлейкин IL-17 А нинг қон зардобидаги миқдори беморларда ишончли даражада ошган. Маълумотларга кўра IL-17А яллиғланиш олди цитокиннинг иммунологик ўзгариши 6,5 баробар ошган бўлиб, ўртача $114,56 \pm 6,10$ пг/мл миқдорда натижа аниқланди. Индивидуал ўзгариши 56,9 дан 183,2 пг/млни ташкил этиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $17,59 \pm 1,35$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди.

Тадқиқотимизда олинган натижаларга кўра HBV этиологияли ЖЦ билан беморларнинг қон зардобида IL-10 миқдори кўрсаткичлари, ноадекват иммун жавоб реакциясини кўрсатади. Бу жараённинг сурункали кечиши ва фиброгенезни ифодалайди. Олинган натижаларга кўра яллиғланишга қарши цитокин IL-10 миқдорининг 3,8 марта сезиларли даражада ошган қийматни аниқланиб, ўртача кўрсаткич $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, индивидуал ўзгариш диапазони 28,70 дан 59,90 пг / мл гача, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $11,28 \pm 0,46$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$). Тадқиқот натижаларига асосан, HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг қон зардобида яллиғланиш олди IL-17А ва яллиғланишга қарши IL-10 цитокинлар гиперпродукцияси сурункали вирусли гепатитнинг авж олиб жигар циррозига ўтишининг белгиси ҳисобланади.

НСV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда ва соғлом кишиларда аниқланган таҳлил натижаларига кўра текширилаётган цитокин IL-17A миқдорида қуйидаги сезиларли фарқлар аниқланди. НСV вирус этиологияли ЖЦ беморларда IL-17 Анинг зардобдаги миқдори ўртача $96,61 \pm 3,53$ пг/мл ни ташкил этди, индивидуал диапазон 59,8 дан 137,8 пг / мл гача бўлиб, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $17,59 \pm 1,35$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$). Олинган натижаларнинг таҳлилига асосан, деярли 5,5 баробар сезиларли даражада ошган қийматлар аниқланди. НСV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда яллиғланишга қарши цитокини IL-10 нинг қон зардобдаги миқдори назорат гуруҳидагиларга нисбатан 3,3 баробар юқори миқдори аниқланди. IL-10 цитокинининг беморларда қон зардобдаги миқдори ўртача $37,05 \pm 1,34$ пг/мл ни ташкил этди, индивидуал диапазон 21,9 дан 49,1 пг / мл гача бўлиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич қарама-қарши равишда $11,28 \pm 0,46$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$).

HBV ва НСV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда ВҚДдан кейин цитокинлар миқдорининг қиёсий ўзгариши. Беморларда қон зардобда IL-17A миқдорининг 12 ҳафталик ВҚДдан кейин ўзгаришида HBV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда 57,5% (23) беморда, НСV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда 53,1% (17) мусбат динамика кузатилди. Олинган натижаларга кўра даволашнинг 12 ҳафтасида HBV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-17A ҳосил бўлиши 29,1% га пасайди ва ўртача $89,25 \pm 2,69$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди. НСV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда 43 %га пасайди, ўртача $78,54 \pm 2,36$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди ва бу кўрсаткич вирусларга қарши даволашга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан юқори ишончли ҳисобланади (HBV- $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, НСV- $96,61 \pm 3,53$ пг/мл).

HBV вирус этиологияли ЖЦ беморлар гуруҳида IL-10 миқдори 43,05% га пасайди, ўртача қиймати $65,25 \pm 2,26$ пг/мл ($P < 0,001$) ташкил этди. НСV вирус этиологияли ЖЦ беморларда 39,2% га пасайди, ўртача қиймати $58,67 \pm 2,60$ пг/мл ни ($p < 0,001$) ташкил этди ва бу кўрсаткичлар вирусларга

қарши даволашгача кўрсаткичларни таққослаганда HBV ЖЦ да $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, HCV вирус этиологияли ЖЦ да $96,61 \pm 3,53$ пг/млни ташкил этди.

Беморларда 12 ҳафталик вирусларга қарши даволашдан сўнг қон зардобиди IL-10 миқдорини таҳлилини ўрганишда HBV вирус этиологияли ЖЦда яллиғланиш олди цитокинининг ҳосил бўлиши 19,9% га пасайди, ўртача $35,03 \pm 1,8$ пг/млни ташкил этди ($p < 0,001$). HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-10 миқдори 21,7% пасайди, ўртача $29,02 \pm 1,12$ пг/млни ташкил қилди ($p < 0,001$). Олинган натижалар ВҚДга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан HBV ЖЦ - $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, HCV ЖЦ - $37,05 \pm 1,34$ пг/мл ишончли ҳисобланади.

HBV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-10 миқдори 12 ҳафтадан ортиқ ВҚД қабул қилган беморлар гуруҳида 31,8%га пасайди, ўртача қиймати $27,82 \pm 0,94$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди. HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда 35,8 % га пасайди, ўртача кўрсаткич $23,79 \pm 1,03$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди. Бу кўрсаткичлар ВҚД бошланишидан олдинги кўрсаткичлар билан таққослаганда HBV вирус этиологияли ЖЦда $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, HCV вирус этиологияли ЖЦда $37,05 \pm 1,34$ пг/млни ташкил этди. Ўтказилган илмий тадқиқотда олинган натижалар шуни кўрсатадики, ВҚД муолажаларига ижобий жавоб билан IL-17A ва IL-10 миқдори даволанишнинг 12 ҳафтасида ижобий динамикани кўрсатди.

Илмий изланишларида келтирилишича хитой аҳолисида сурункали HBV этиологияли ЖЦ нинг ривожланишида IL-17 A G197A AA генотиби ЖЦ ривожланиш хавфини оширади. IL-17 A G197A генининг AA генотипини ташувчиларда GG генотипига қараганда ЖЦ ривожланиш хавфи юқори [73; 40-45-б, 98; 9793-9798-б, 131; 3708–3717-б]. Бошқа бир қатор илмий изланишларда ҳам IL-17 A G197A (rs2275913) генотипининг аҳамияти аниқланган. IL17 rs2275913 полиморфизми ўзбек популяциясида аллергик ринит касаллигида аҳамияти ўрганилган. Илмий изланишларга кўра IL17A генининг AA генотиби Аллергик ринит касаллигида GG генотипига нисбатан

кўп учраган. IL17A rs 2275913 полиморфизми AA генотиби Аллергик ринит касаллигининг ривожланишида предиктор ҳисобланади [Дустбабаева Н.Д., Ирсалиева Ф.Х., Нурматова Н.Ф., 2020].

Ушбу илмий тадқиқотда ўзбек аҳолисида IL-17A гени rs2275913 полиморфизми ва сурункали HBV инфекцияси билан ЖЦ орасидаги боғлиқлик ўрганилди. Илмий тадқиқотда олинган натижаларга кўра HBV-ЖЦ ривожланишида A аллель (25,0% беморлар гуруҳида ва 14,74% мос равишда назорат гуруҳида; OR = 1,929; 95% CI: 1,011 >1,929> 3,679; $\chi^2=4,057$ (p=0,044)) салбий маркер ҳисобланади. Аллель G ижобий маркер сифатида қайд этилди.

Тадқиқотда олинган маълумотларга кўра гетерозигота генотиби GA (40,00% беморлар гуруҳида ва 23,16% назорат гуруҳида аниқланди; OR = 2,212; 95% CI: 1,002 >2,212> 4,884; $\chi^2=3,948$ (p=0,047)). Ўз ўрнида генотип GG муҳим ижобий маркер сифатида қайд этилди. GG генотипинг беморлар билан назорат гуруҳи орасида қиёсий таҳлил ўтказилганда, сезиларли даражада фарқ аниқланди. (55,0% беморларда ва 73,7% назорат гуруҳида; OR = 0,437; 95% CI: 0,202 >0,437> 0,945; $\chi^2=4,527$ (p=0,033)).

HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-17A G-197A (rs2275913) гени полиморфизмининг генотипик ва аллел вариантларининг учраш частотасида сезиларли фарқ аниқланмади. Тадқиқот натижасида олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, ўзбек популяциясида ўрганилган беморлар орасида IL-17A G-197A (rs2275913) гени сурункали HBV вирус этиологияли ЖЦда аҳамиятга эга. Бироқ, илмий тадқиқотда текширилганлар орасида HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларнинг чекланган сонда эканлиги, кенгайтирилган сондаги таҳлилда ушбу маркернинг ишончли бўлиши мумкинлиги тахмин қилинади.

HCV ва HBV инфекциялари иммун тизим билан ўзаро таъсирлашганда, вирусга қарши антитаналарнинг шаклланиши билан кечадиган гуморал иммун жавоб реакцияси ва цитокинлар иштирокидаги Т-хужайрали реакциялар фаоллашади. Ҳозирги кунда иммун жавоб реакциясининг

шаклланишида IL-17A цитокини полиморф генларининг муҳим ўрин тутиши аниқланган. Шу муносабат билан, организмнинг гепатит В ва С вируслари таъсирига индивидуал курашувчанлик билан боғлиқ бўлган ҳамда фибрознинг ривожланиш тезлиги ва вирусларга қарши давога жавобнинг барқарорлигини башорат қилиш имконини берадиган генетик белгиларни аниқлаш бўйича тадқиқотлар давом этмоқда [Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевников В.С., 2002].

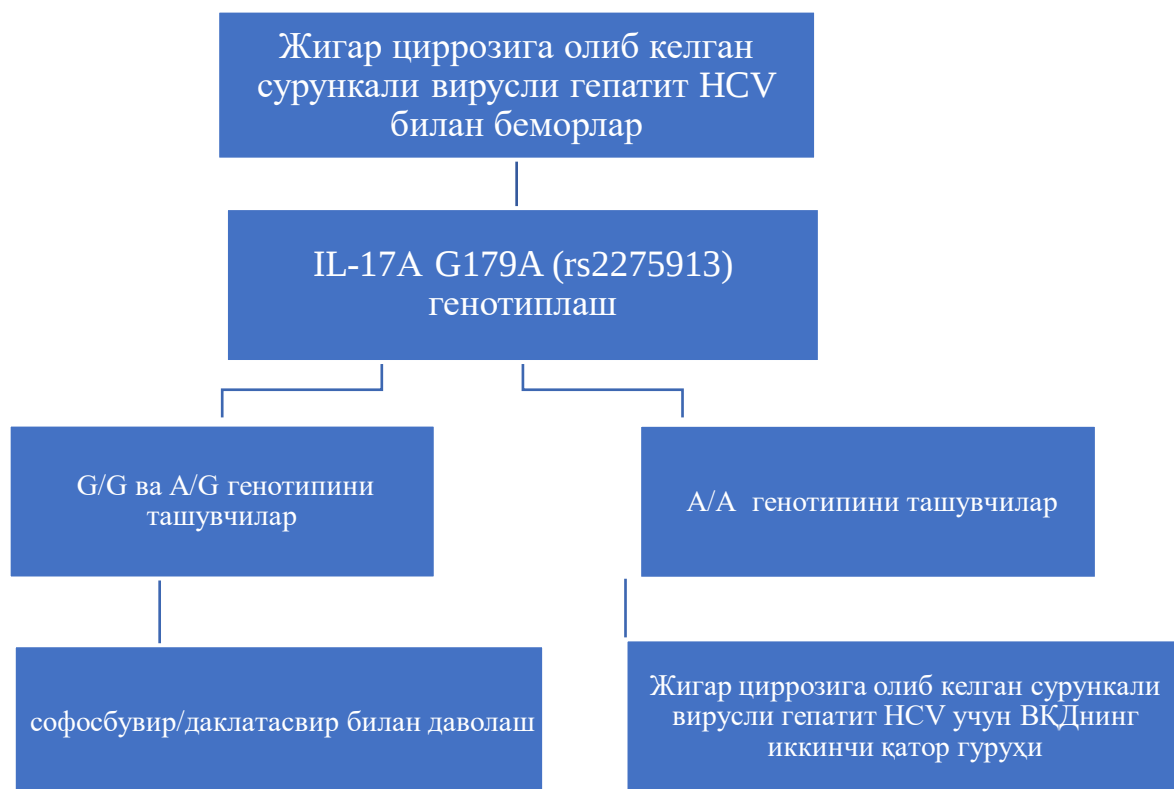
Вирусларга қарши даволаш самарадорлигини аниқлашда IL-17A G179A гени rs2275913 локусида аллель вариацияларининг вирусологик жавоб хусусиятига кўра бир қатор фарқлар аниқланди. Барқарор вирусологик жавоб (БВЖ) кузатилган беморлар гуруҳида кўпинча GG аллель жуфтлиги аниқланди. БВЖда GG генотип дастлабки жавоб кузатилмаган гуруҳга нисбатан 5,5 марта ($p<0,001$) кўп учради. IL-17A генининг A/G генотиби HCV-1 билан касалланган ва дастлабки вирусологик жавоб кузатилмаган беморларда сезиларли даражада кўпроқ аниқланди ($p<0,01$) (37,5% га нисбатан 8,33%, $p<0,05$).

IL-17A генининг A/A генотиби, барқарор вирусологик жавобга эга бўлган гуруҳга нисбатан ($p<0,01$) дастлабки жавоб кузатилмаган гуруҳда кўпроқ учради. Камида битта A аллелининг (A/G ёки A/A) пайдо бўлиши билан барқарор вирусологик жавобга эришиш эҳтимоли камайди. IL-17A гени полиморф локусларининг турли хил аллел ўзгаришлари ўртасидаги ассоциациялар, IL-17A генотипларидаги фарқлар A/G жуфтларига боғлиқлигини кўрсатди.

HCV вирус этиологияли ЖЦ беморларда вирусларга қарши дори воситаларидан софосбувир/даклатасвир ВҚД муолажаси тугаши вақтида қон зардобиди IL-17A миқдори 12 ҳафталик даво муолажасидан $78,54\pm 2,36$ пг/мл ($P<0,001$), $58,67\pm 2,60$ пг/мл ($P<0,001$) ВҚД муолажасига қадар таққослаганда (HCV- $96,61\pm 3,53$ пг/мл) ижобий натижа кузатилди. Тадқиқотимизда олинган натижаларга кўра HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларни ВҚД даволашнинг самарасизлигининг предикторлари ВГСнинг биринчи генотиби

билан касалланиш, IL-17 A G179 A гени rs2275913 локусида AA аллель вариацияларининг мавжудлиги билан боғлиқ ҳисобланади. HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларни ВҚД даволашда барқарор вирусологик жавоб предикторлари: ВГС биринчи генотиби билан касалланиш ва IL-17 A G179 A гени локусида GG аллель вариацияларининг мавжудлиги билан боғлиқ ҳисобланади.

Жигар циррозига олиб келадиган сурункали вирусли гепатит С (HCV) диагностикаси ва даволаш учун биз ишлаб чиққан схема бўйича, аниқ ташхис қўйиш, касалликнинг босқичини аниқлаш ва энг самарали терапияни танлашга қаратилган бир неча босқичларни ўз ичига олган жараёндр. Даволашнинг асосий мақсади вируснинг репликациясини пасайтириш, циррознинг авж олишини олдини олиш ва асоратларни минималлаштиришга қаратилган. Ҳозирги вақтда даволаш стандарти вирусга қарши бевосита таъсир қилувчи дори воситалар (DAA), софосбувир ва даклатасвир бўлиб, улар сурункали HCV билан оғриган беморларнинг аксариятига, ҳамда жигар циррози билан беморларга тавсия қилинади.



1-расм. HCV вирус этиологияли жигар циррози диагностикаси ва даволаш схемаси

Даволашнинг муҳим қисми терапия самарадорлигини мониторингидир. Беморлар инфекциянинг қанчалик яхши пасайганлигини аниқлаш учун мунтазам равишда вирусли юклама тестини аниқлайдилар. Барқарор вирусологик жавобни (Sustained Virologic Response — SVR) тасдиқлаш учун HCV РНКни 12 ҳафталик даволаш тугаганидан кейин аниқланади.

Маълум генларнинг генотипланиши ўрганиш, хусусан, IL-17A G179A гени (rs2275913) муҳим ҳисобланади. Ушбу генетик полиморфизм ВҚДга таъсир қилиши мумкин. G/G ва A/G генотипларини ташиш: ушбу генотипларга эга бўлган HCV биринчи генотиби билан касалланган беморларда барқарор вирусологик жавоб кузатилади. A/A генотипини ташиш HCV этиологияли цирроз билан оғриган беморларда ВҚД натижаларининг салбий оқибатларнинг башоратчиси ҳисобланади. A/A генотипини ташувчиларда, гразопревир, пибрентасвир, ледипасвир каби бевосита вирусларга қарши препаратларини ёки даволашнинг иккинчи линиядаги бошқа препаратларини қўллаш тавсия этилади.

ХУЛОСАЛАР:

1. Тадқиқотда Самарқанд вилоятида яшовчи, вирусли этиологияли жигар циррози билан хасталанган беморлар гуруҳида касаллик клиник кечишининг айрим хусусиятлари аниқланди. Беморлар орасида аёлларнинг устунлиги 71% ни, эркеклар эса 29% ни ташкил этди. Гепатит В вируси (HBV) билан боғлиқ жигар циррози билан оғриган беморларнинг кўпчилиги Чайлд-Пью шкаласи В синфига (81%), шу жумладан гепатит С вируси (HCV) билан боғлиқ жигар циррози билан оғриган беморларнинг аксарият қисми В синфига (64,3%) киритилди. Ушбу маълумотлар HBV ва HCV жигар циррози билан хасталанганларнинг аксарият қисми касалликнинг ўртача оғирлиги - В даражасида эканлигини кўрсатади.

2. Гепатит В (HBV) ҳамда С (HCV) вируси туфайли келиб чиққан жигар циррози билан оғриган беморларда IL-17A ва IL-10 цитокинларининг ишлаб чиқарилишини ўрганиш натижасида уларнинг даражасини сезиларли даражада ошиши аниқланди ва бу касаллик патогенезидаги ўрнини тасдиқлайди. IL-17A даражаси назорат гуруҳига нисбатан HBV гуруҳида 6,5 марта ва HCV гуруҳида 5,5 баравар ошган бўлиб ($p < 0,001$), бу иммун жавобнинг гиперфаоллигини кўрсатади ва цирроз авж олишининг белгиси бўлиши мумкин. HBV ЖЦ беморлар гуруҳида IL-10 даражаси 3,8 марта ошган бўлиб ($p < 0,001$), бу ҳам вирусли жигар циррозида иммунологик бузилишларни тасдиқлайди. Ушбу натижалар касалликнинг патогенези ва прогнозини баҳолашда цитокинларнинг аҳамиятини таъкидлайди.

3. IL-17A генининг G179A (rs2275913) полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг частоталари таҳлили шуни кўрсатдики, А аллели ва гетерозигота GA генотиби HBV этиологияли ЖЦ нинг салбий кечиши билан боғлиқ ҳисобланади ($p = 0,044$ ва $p = 0,047$ мос равишда). Напротив, аллель G и генотип GG являються протективными маркерами заболевания. Аксинча, G аллели ва GG генотиби касалликнинг ҳимоя белгиларидир. Олинган натижалар жигар циррозининг кечишини башорат қилишда генетик тестнинг

муҳимлигини ва беморларни даволашда индивидуаллашган ёндашувларни ишлаб чиқишни таъкидлайди.

4. Замонавий вирусларга қарши дори воситаларининг самарадорлигига таъсир қилувчи фармакогенетик белгилар аниқланди, бу вирусли этиологияли жигар циррозини даволашда шахсий ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди.

Хусусан, Сурункали гепатит С туфайли жигар циррози билан беморларда IL-17A G179A (rs2275913) генини генотиплаш шуни кўрсатдики, G/G ва A/G генотипларини ташиш даволашга барқарор вирусологик жавоб беришнинг юқори эҳтимоли билан боғлиқ бўлиб, A/A генотипини ташувчиларда эса стандарт вирусларга қарши даволашга салбий натижани башорат қилади.

Ушбу маълумотлар даволанишни оптималлаштириш ва касалликнинг прогнозини яхшилаш учун беморнинг молекуляр генетик хусусиятларини ҳисобга олиш зарурлигини тасдиқлайди.

5. Вирус HCV этиологияли жигар циррозида молекуляр генетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда диагностика ва даволаш схемаси ишлаб чиқилди ва у даволаш самарадорлигини сезиларли даражада оширади. IL-17A G179A (rs2275913) генини генотиплаш даволашни беморнинг генотипига мослаштириш имконини беради. G/G ва A/G генотипларининг ташувчилари стандарт даволашга барқарор вирусологик жавоб (SVR) эҳтимоли юқори, A/A генотипини ташувчиларда эса иккинчи қатор дори воситаларидан фойдаланишни талаб қилади. Софосбувир/даклатасвир каби бевосита вирусларга қарши дори воситалари (DAA) вирусни самарали равишда камайтиради ва беморнинг аҳволини мунтазам равишда кузатиб бориш касалликнинг прогнозини яхшилади ва асоратлар хавфини камайтиради.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР:

1. Вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанган беморларда касалликнинг кечишини башорат қилиш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш учун диагностик алгоритмга IL-17A ва IL-10 цитокин даражасини аниқлашни киритиш тавсия этилади.

2. Аниқланган генетик маркёрлар асосида вирусларга қарши оптимал даволаш схемасини танлаш учун фармакогенетик тестдан фойдаланиш тавсия қилинади, бу даволаш самарадорлигини оширади ва салбий реакциялар хавфини камайтиради.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР:

1. Анализ полиморфизмов генов цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени в пермском крае / Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щёктова А.П. и соавторы // Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2022. №7. Р.90–95.
2. Арилин А.А. Иммунология. — М.: ГЕОТАРМедиа, 2010. — 749 с.
3. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов / Рязанцева Н.В., Наследникова И.О., Коненков В.И. и др. // Иммунология. 2007. № 2. С. 68-72.
4. Абдуллаев С.М. Клиническое значение полиморфизма генов цитокинов и гена гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2008. — 28 с.
5. Богомоллов, П. О. А. О. Буеверов, Н. В. Дубинина Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном α // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2011. — № 6. — С. 17–22.
6. Вьючнова Е. С., Бабина С. М. Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии // Consilium Medicum. 2017. №8. С.5-9.
7. Влияние противовирусной терапии хронического гепатита С на синтез цитокинов и процессы фиброзирования в печени / Щёкотов В.В., Булатова И.А., Щёктова А.П. и др. // Клиницист. 2015; 2: С. 28-35.
8. Глобальный отчет о гепатите 2024: действия по обеспечению доступа в странах с низким и средним уровнем дохода, 9 апрель 2024, С.1-7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
9. Гепатит С. 25 Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень № 164, Июль 2013 г.С.8-12.
10. Динамика и взаимосвязь сывороточных концентраций и уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа при

циррозах печени вирусной этиологии. / Фишман Б.Б., Зурабов В.В., Куликов В.Е и соавторы // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2017;9(2). С.42–46.

11. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009;19(6). С.4-10.

12. Иммунопатогенез бактериальных и вирусных инфекций: роль полиморфизма генов цитокинов / Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9, № 3. С. 294.

13. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавторы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6). С.56–102.

14. Кляритская И. Л., Стилиди Е. И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах в и с // Крымский терапевтический журнал. 2010. №1 (14). С. 247-251.

15. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: Фолиант, 2008. С.552.

16. Кадагидзе З.Г. Цитокины, практическая онкология • Т. 4, № 3 – 2003, С. 131-132.

17. Козлов В.К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. Руководство для врачей. – СПб.: Альтер Эго, 2010. С. 148.

18. Левитан Б. Н., Астахин А. В., Левитан Г. Б. Фактор некроза опухолей и его растворимые рецепторы II типа при хронических гепатитах и циррозах печени // ЭиКГ. 2017. №2 (138). С.62-66.

19. Мироджов Г.К., Пулатова С.Д. Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023.№33(4). С.24–29.

20. Носик Н. Н., «Цитокины при вирусных инфекциях», // «Вопросы вирусологии». 2000 г., С. 114-117.
21. Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Понежева Ж.Б. Современные клинко-иммунологические аспекты патогенеза хронического вирусного гепатита С. Нальчик: «Полиграфсервис и Т», 2020; С.203.
22. Особенности иммунологического ответа при циррозе печени в зависимости от степени его тяжести / Падучева С.В., Долгих О.В., Булатова И.А. и соавторы. // Российский иммунологический журнал. - 2017. - Т. 20. - №3. С. 463-465.
23. Пулатова С.Д., Мироджов Г.К., Азимова С.М. Цитокины при циррозе печени // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. 2017. №2 (22). С 56-60.
24. Полиморфизм rs2275913 гена IL17A в узбекской популяции и его связь с развитием аллергического ринита / Н.Д. Дустбабаева, Ф.Х. Ирсалиева, Н.Ф. Нурматова и соав. // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 443-448.
25. Пивторак Е. В. Нарушения функции эндотелия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2014. -№ 2. С.63.
26. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Ющук Н. Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20, № 6. С. 4–60.
27. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы /Дедов, И. И., Тюльпаков, А. Н., Чехонин, В. П. и соавторы // Вестник Российской академии медицинских наук, 2012. №67(12).С 56-61.
28. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина- 1 бета и интерферона альфа-2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / Кузнецова Н.И., Кабанова В. И., Конусова В. Г. и соав. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. -2016. - № 5. - С. 8-14.

29. Роль иммунных факторов в патогенезе вирусных гепатитов. Вестник Бурятского государственного университета / Гончикова С.Ч., Убеева И.П., Николаев С.М. и др. // 2010; 12. Р.125-131.
30. Рациональная терапия хронического гепатита С. Альтернативные возможности / В.В. Стельмах, В.Г. Радченко, В.К. Козлов и соавторы // Журнал Врач. 2006. № 2. С. 57-62.
31. Симбирцева А. С. Справочник по иммунотерапии для практического врача — М.: Диалог, 2002. С.480.
32. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции// Цитокины и воспаление. - 2004.- Т. 3(2). С. 16-22.
33. Стилиди Е. И. Роль предикторов фиброза и обоснование их коррекции при хронических гепатитах разной этиологии : дис. – Первый моск. гос. мед. ун-т. им. ИМ Сеченова, 2014., С.25-31.
34. Симбирцев С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. // Цитокины и воспаление. 2005. № 1.С.14-16.
35. Спонтанная и ЛПС-индуцированная продукция 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени в динамике клеточной терапии / Останин А.А., Старостина Н.М., Меледина И.В., и др. // Медицинская иммунология. 2016. №1. С.291-296.
36. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. К вопросу об иммунологических критериях эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С// Медицинская Иммунология - 2006, Т.8, № 5-6, стр 673-678.
37. Самсонова С. Е., Чиквинидзе Н. К., Янковская Я. Д. Достижения и перспективы в лечении гепатита С// Российский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 43–48.
38. Сапронов Г.В., Николаева Л.И. Новые перспективы персонализированной терапии хронического вирусного гепатита С // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 3. С. 27–36.

39. Сюткин, В. Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 55–58.
40. Симбирцев А.С., Громова А.Я. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005. - №1. С. 3-10.
41. Сычев Д. А. / Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. // Качественная клиническая практика. 2011., С.11-24.
42. Субпопуляции лимфоцитов и уровень провоспалительных цитокинов в крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В / Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевников В.С. и др. // Журнал микробиологии. 2002. № 1. С. 42-48.
43. Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии / А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, Е. В. Воропаев и соавторы // Журнал Проблемы здоровья и экологии 2016. №4. С.110–114.
44. Успешное лечение вирусного гепатита С даклтасвиром и асунапревиром у двух реципиентов донорских легких. / Абдурахманов Д.Т., Сидорова Е., Тихонов И.Н., и соавторы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. №27(5). С.65-68.
45. Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов протеазы вируса гепатита С. / Белоусов, Ю. Б., Зырянов, С. К., Белоусов, Д. Ю. и соавторы // Качественная клиническая практика, 2013. С. 3-5.
46. Хаитов Р.М. Иммунология. 2-е издание. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2011; С.528.
47. Цирроз печени и управление рисками осложнений. Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская Е.В., Сказываева Е.В. //Терапевтический архив. 2021. №8. С.963-968.

48. Шодиева Г.Р., Ибрагимова Э.Ф. Вирус этиологияли жигар циррозида цитокинлар // Биология ва тиббиёт муаммолари 2023 №6 (150), С.512-514.

49. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Камалов З.С., Сравнительная характеристика сывороточных уровней IL-17A и IL-10 у больных с циррозом печени, вызванным HBV и HCV. // Биология ва тиббиёт муаммолари 2023, №5 (148), С.259-262.

50. Щекотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Печеночные синдромы и показатели цитокинов у больных с циррозом печени. // Пермский медицинский журнал. 2019;36(5). С.27–34.

51. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном α -2а и рибаверином у первичных больных хроническим гепатитом С / В.Т.Ивашкин, Ю.В.Лобзин, Г.И.Сторожаков и др. // Клин. фармакол. терапия. 2007. № 16 (1). С.1-5.

52. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 / Park H., Li Z., Yang X.O. et al // Nat Immunol. 2005; 6. P.1133–1141.

53. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrhosis associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. Journal Hepatology 2014; 61 (6): 1385-1396.

54. A molecular basis for T cell suppression by IL-10: CD28-associated IL-10 receptor inhibits CD28 tyrosine phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase binding / Akdis C. A., Joss A., Akdis M. et al. // Journal Federation of American Societies for Experimental Biology, 2000. — September (vol. 14, no. 12). — P. 1666—1668.

55. Association of rs2275913 il-17 a-gene polymorphism in cirrhosis of viral etiology B and C. / Shodiyeva G.R., Ziyadullaev Sh.X., Kamalov Z.S. et al // Journal of biomedicine and practice. 2023, № 8, issue 6, pp.235-240.

56. Association of Polymorphism of RS2275913 and Chronic HBV and HCV Infection with Liver Cirrhosis in Uzbek Population, Shodiyeva G. R. ,

Ziyadullaev Sh. Kh. , Rizaev J. A. et al. // American Journal of Medicine and Medical Sciences, Vol. 13 №11, 2023, pp. 1802-1804.

57. Albillos A., Lario M., Alvarez M. M. Cirrosis associated immune distinctive features and clinical relevance. Journal Hepatol. 2014. №61(6): 1385–1396.

58. Amatya N., Garg A. V., Gaffen S. L. IL-17 signaling: the yin and the yang //Trends in immunology. – 2017. – T. 38. – №. 5. – C. 310-322.

59. Association of interleukin-18 polymorphisms and plasma level with the outcome of chronic HCV infection / Bouzgarrou N., Hassen E., Schvoerer E., et al. // Journal Medical Virology. 2008. Vol. 80. P.607-614.

60. Burden of liver diseases in the world. / Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., et al. // Journal of hepatology, 2019. 70(1), P. 151-171.

61. Bass NM. A Brief History of Hepatic Encephalopathy. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021 Oct 29;18(Suppl 1). P.49-62.

62. Crystal structure of interleukin-10 reveals the functional dimer with an unexpected topological similarity to interferon gamma / Zdanov A., Schalk-Hihi C., Gustchina A., et al // Structure : journal. 1995. vol. 3, №. 6. P. 591—601.

63. Catecholamines trigger IL10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells / Platzer C., Docke W., Volk H. Et al. // Journal of Neuroimmunology. 2000;105:31-38.

64. Catecholamines induce IL-10 release in patients suffering from acute myocardial infarction by transactivating its promoter in monocytic but not in T-cells. / Riese U, Brenner S, Döcke WD, Prösch S, et al. // Molecular and Cellular Biochemistry. 2000 №212. P.45-50.

65. Correlation of gammadelta-T-cells, Th17 cells and IL-17 in peripheral blood of patients with allergic rhinitis / Xuekun H., Quintai Y., Yulian C. et al // Asian Pacific Journal Allergy Immunol. 2014. №32 P.235–239.

66. Clinical virology of hepatitis B virus infection / Raimondo G., Pollicino T., Squadrito G. et al. // Journal of Hepatology, 2003, Volume 39, P.26 – 30.

67. Clinical farmakology / Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S., et al. Ter, 2012, № 21 (1), pp. 17–22.
68. Down-regulation of PD-1 expression on lymphocytes in chronic hepatitis B patients with pegylated interferon α -2b treatment and the correlation with cytokines. / Chen Ji., Wang Y., Wu J., et al. // J. Hepatology. 2010; 52 (1): 239–240.
69. Drug Pricing Evolution in Hepatitis C. / Vernaz N, Girardin F, Goossens N, et al. // Journal PLoS One. 2016.№16. P.6-11.
70. Epidemiology of HCV infection. Current pharmaceutical design, / Baldo, V., Baldovin, T., Trivello, R., Floreani, A. // 2008. 14(17), P. 1646-1654.
71. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis // Gastroenterology. 2017. Vol. 132, N 7. P. 2557–2576.
72. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. / Martin P., Di M.A., Feng S. et al. // Hepatology. 2014 Mar;59(3). P.1144-1165.
73. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection./ Du W.J., Zhen J.H., Zeng Z.Q. et all. // Diagnostic Pathology 2013.№8.P.40-45.
74. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J Hepatol. – 2011. – Vol.55. – P.245–264.
75. European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines// Liver Int. – 2012. – Vol.32. – Suppl 1. – P.2–8.
76. EASL: Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / European Association for the Study of the Liver / A. Craxi et al. // Journal of Hepatology.– 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.

77. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. J Hepatol. 2014 Aug;61(2):373-395.

78. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.

79. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B on Hepatitis B. 13–14 September, 2002 Geneva, Switzerland. / De F.R., Hadengue A., Lau G. et al. // Journal Hepatol, 2003. №39. P.3–25.

80. Fung J, Yuen MF. This is hepatitis — it is closer than you think. Indian Journal Med Res 2012;136. P.3-6.

81. Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. / Papastergiou, V., Lombardi, R., MacDonald, D., Tsochatzis, E. A. // Current hepatology reports, 2015; 14. P.171-178.

82. Global epidemiology of cirrhosis – A etiology, trends and predictions. / Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F. et al. // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2023. №20, P.388–398.

83. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016, P.59-92.

84. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. / Lozano R., Naghavi M, Foreman K, et al. // Lancet 2022; 380. P.2095–2128.

85. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 e 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. // Lancet 2015;386(9995).P.743-800.

86. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022) / You H., Wang F., Li T. et al. // Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2023 11(6). P.1425-1442.

87. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis / T. Shibata [et al.] // Hum. Immunol. 2009. No. 70 (7). P. 547–551.
88. Global cancer statistics / Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. // CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011, №61. P.69–90.
89. Hepatitis B Foundation, 2023 annual report, public health and research programs, p.3-27.
90. High prevalence of occult. Hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies / Castillo J., Martinez-Araj O.T., Bartolamej M.R. et al. // Kidney international. 2014. Vol. 86, N 3. P. 619–624.
91. Hunter C.A., Reiner S.L. Cytokines and T cells in host defense // Curr. Opin. Immunol. 2000. №2. P.413-418.
92. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C // AASLD-IDSA. 2017. 12 April. P.1-10.
93. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. // Journal Hepatology 2015. Vol. 62, № 3. P. 932–954.
94. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. / Bellecave P., Gouttenoire J., Gajer M. et al. Hepatology Baltim Md 2009. №50. P.46–55.
95. Immunopathogenesis and prognostic immune markers of chronic hepatitis B virus infection. / Zhang Z., Zhang J.Y., Wang L.F. et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012; №27. P. 223-230.
96. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. / Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., // Nat Immunol. 2005. №6. P.1123–1132.
97. IL-35 is a novel responsive anti-inflammatory cytokine--a new system of categorizing anti-inflammatory cytokines / Li X., Mai J., Virtue A., et al // PLoS One. 2022;7(3): P.336- 348.
98. IL-17A G197A gene polymorphism contributes to susceptibility for liver cirrhosis development from patients with chronic hepatitis B infection in Chinese

population / Ge J., Yu Y.Z., Li T. et al, International Journal of Clinical and Experimental Medicine // 2015 №15;8(6).P.9793-9798.

99. Interleukin-10 gene promoter polymorphism and susceptibility to liver cirrhosis / Jin X.Y., Wang Y.Q., Yan T. et al. // Journal of Hepatogastroenterology. 2014. №61. P.442–446.

100. IL-17 gene polymorphism is associated with susceptibility to gastric cancer. / Wang N., Yang J., Lu J. et al. // Tumour Biology. 2014. №35. P.10025–10030.

101. Immune dysfunction in cirrhosis: distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity / Dirchwolf M., Podhorzer A., Morino M., et al. // Journal Cytokine. 2016;77. P.14– 25.

102. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis / Martmez E.M., Tristan M. M., Ruiz A.J. et al // World Journal Gastroenterol. 2015;21(41). P.11522–11541. 103. Influence of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C outcomes. / Fernandez Rodriguez C.M., Gutierrez M.L., Lledo J.L. et al. // World Journal Gastroenterology 2011. Volume 17(12). P.1558–1562.

104. IL-10-producing regulatory B cells in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection. / Das A, Ellis G, Pallant C, et al. // Journal Immunology 2012. №189. P.3925–3935.

105. John M. Lackie. A dictionary of biomedicine. — 1. publ. — Oxford: Oxford University Press, 2010. C.608.

106. Kenneth M. M., Casey W. Janeway's immunobiology. — 9th edition. — New York London: GS, Garland Science, Taylor & Francis Group, 2017. C. 904.

107. Kenneth M. Murphy, Casey Weaver. Janeway's immunobiology. — 9th edition. — New York London: GS, Garland Science, Taylor & Francis Group, 2017. C.904.

108. Kenneth M. M., Casey W. Janeway's immunobiology. — 9th edition. New York London: Garland Science, 2017. P. 887-901.

109. Liver cirrhosis / Ginès P., Krag A., Abraldes J. G., et al. // *The Lancet*. 2021. 398(10308). P.1359-1376.
110. Liu, Y.B.; Chen, M.K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J. Gastroenterol.* 2022, 28, 5910–5930.
111. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients./ Raimondo G., Brunetto M.R., Pontisso P. et al. // *Hepatology* 2006;Volume 43. P.100–107.
112. Méndez-Sánchez N, Coronel-Castillo C.E, Ramírez-Mejía M.M. Chronic Hepatitis C Virus Infection, Extrahepatic Disease and the Impact of New Direct-Acting Antivirals. *Pathogens*. 2024 Apr 19;13(4). P.339.
113. Morales R.J., Vargas G. Occult HBV infection: A faceless enemy in liver cancer development viruses // *Viruses*. 2014. Vol. 6, N 4. P. 1590–1611.
114. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein./ Chen S.Y., Kao C.F., Chen C.M., et al. *Journal of Biological Chemistry* 2003;Volume 278. P.591–607.
115. Pauline Londeix. New treatments for hepatitis C virus: strategies for achieving universal access. *Medicins du Monde* 2014; 8. P. 7-15.
116. Ponde, RA (February 2021). «Hidden hazards of HCV transmission». *Medical microbiology and immunology* 200 (1). P.7–11.
117. Premkumar M, Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Jul-Aug;12(4). P.1150-1174.
118. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4⁺ T cell activation during HIV infection / Said E. A., Dupuy F. P., Trautmann L. et al // *journal Nature Medicine* 2020. vol.16, №4. P. 452-459.
119. Pathogenesis of hepatic encephalopathy / Ciećko-M.I., Szczepanek M., Słowik A. et al *Journal of Gastroenterology Research and Practice*. 2012: №6. P. 638-642.
120. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; Volume11. P.919–928.

121. Peginterferon- α 2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses./ Liu C.J., Chuang W.L., Lee C.M. et al. *Journal Gastroenterology* 2009;136: P.496–504.
122. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H, HEP-NET B/C Coinfection Study Group. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon- α 2b and ribavirin. *Scand Journal Gastroenterology* 2009;Volume44. P.1487–1490.
123. Pegylated interferon alfa-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled, multicenter study / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // *Journal Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. P.55-60.
124. Polunina T.E. Chronic viral hepatitis C: new in treatment. *Gastroenterology. Journal Consilium Medicum*. 2018 №1. P.15–22.
125. Relationship between circulating interleukin-10 and histological features in patients with chronic C hepatitis. / Bruno C.M., Valenti M., Bertino G. et al. // *Ann. Saudi Med*. 2011; 31 (4). P.360-364.
126. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / Chen C.J., Yang H.I., Su J., et al // *JAMA*, 2016, Vol. 295, № 1, pp. 65-73.
127. Rey I., Effendi-Ys. R. Association Between Serum IL-6, IL-10, IL-12, and IL-23 Levels and Severity of Liver Cirrhosis. *Med Arch*. 2021 Jun;75(3). P.199-203.
128. Swaminathan M, Ellul M.A., Cross T.J. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepat Med*. 2018;10. P.1-11.
129. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. 2022 Oct 31. In: *StatPearls [Internet]*. P.2-10.
130. Serum cytokine profile in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic active hepatitis B and inactive hepatitis B virus carriers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013; 4: 24-27.

131. Suo GJ, Zhao Z.X. Association of the interleukin-28B gene polymorphism with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12.P.3708–3717.

132. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection./ Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R. et al. // *Journal Hepatology* 2008. 49. P.652–657.

133. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein./ Schüttler C.G., Fiedler N., Schmidt K. et al. // *Journal Hepatology* 2002; №37.P.855–862.

134. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virological response./ Afdhal N, Everson G, Calleja J.L. et al. *Journal Hepatology* 2014.№60. P.28-34.

135. Studies on TAQ1 polymorphism in the 3' untranslated region of IL-12P40 gene in HCV patients infected predominantly with genotype 3// Suneetha P.V., Goyal A., Hissar S.S., et al. // *Journal Medical Virology.* 2006. Vol. 78. P.1055-1060.

136. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. / Sepanlou, S. G., Safiri, S., Bisignano, C., et al. // *The Lancet gastroenterology & hepatology*, 2020. 5(3), P. 245-266.

137. Trends of Mortality in End-Stage Liver Disease - China, 2008-2020. / Wang X, Liu H, Qi J, et al. // *China CDC Wkly.* 2023 Jul 28;5(30):657-663.

138. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. / Cristina S., Caterina S., Fabio V. et al. // *Journal of Infection and Public Health* 2016; 9; 389-395.

139. Treating hepatitis C in lower-income countries. / Jayasekera C.R., Barry M., Roberts L.R., et al. *N Engl J Med* 2014;370(May). P.1869-1871.

140. Trends of Mortality in End-Stage Liver Disease - China, 2008-2020. / Wang X., Liu H., Qi J., et al. // China CDC Wkly. 2023 Jul 28;5(30). P.657-663.
141. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology / McGeachy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y. et al // Nature Immunology 2017; 8. P.1390–1397.
142. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage / Mangan P.R., Harrington L.E., Helms W.S. et al // Nature. 2006; 441.P. 231–234.
143. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity / Talaat R.M., Mohamed S.F., Bassyouni I.H. et al // Journal Cytokine. 2015. №72. P.146–153.
144. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. / Liu Y., Kwon J., Popov Y., et al.// Journal Gastroenterology. 2014;146(5). P.1339–1350.
145. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. Nat Immunol. 2017 May 18;18(6):612-621.
146. Vallet-Pichard A., Pol S., Hepatitis. B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal. Therap Adv Gastroenterol 2014.№7. P.148-155.
147. World Health Organization guidelines on hepatitis B and C testing. 2017. P.4-27-6.
148. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: A systematic review. / Alberts C.J., Clifford G.M., Georges D. et al. // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022. №7, P.724–735.
149. WHO. Global Health Estimates: Leading Causes of Death. 2021. P.1-6. Available online: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
150. World Health Organization. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C. 2016. P.10-29.

151. World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. P.2-242.
152. World Health Organization. Hepatitis B; Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. 2022.P.2-4.
153. World Health Organization Factsheet. Hepatitis B, №204. July 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/.P.1-3>.
154. World Health Organization. Data and statistics; 2016. P.23-24.
155. World Health Organization. (2016). Technical considerations and case definitions to improve surveillance for viral hepatitis: technical report.P.2-72.
156. World Health Organization. (2016). Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief.P.1-3.
157. World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis P.2-5.
158. World Health Organization Guidelines on Hepatitis B and C Testing. Geneva: 2017. P.101.
159. World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2023, vol. 98 (38). P. 431 - 452.
160. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. Lancet 2015;Volume 385(9973). P.1124–1135.
161. Zanetti A.R, Van D.P., Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview // Vaccine. 2008. Vol. 26, N 18. P. 6266–6273.
162. Zhang LJ, Wang XZ. Interleukin-10 and chronic liver disease.World Journal of Gastroenterology. 2006;12(11): P.1681-1685.