

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЮЛДОШЕВА ДИЛНАВОЗ ХАСАНОВНА
ХАМРАЕВ АБРОР АСРОРОВИЧ

ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ВА
АСБОБИЙ ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ АСОСИДА ХАСТАЛИКНИНГ
ОҚИБАТИНИ БАШОРАТЛАШ АЛГОРИТМИ

Тошкент -2022

«ТАСДИҚЛАЙМАН»
Фан ва таълим бошқармаси
бошлиғи, т.ф.д., профессор



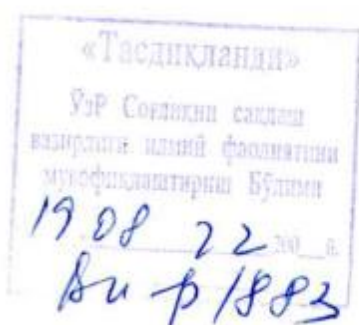
У.С.Исмаилов

«19» 08 2022 й.

Юлдошева Д.Х., Хамраев А.А.

**ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ВА
АСБОБИЙ ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ АСОСИДА ХАСТАЛИКНИНГ
ОҚИБАТИНИ БАШОРАТЛАШ АЛГОРИТМИ**

(услубий тавсиянома)



Тошкент – 2022 й.

010

Жигар ноалкогол ёғ хасталиги клиник-лаборатор ва асбобий текшириш усуллари асосида хасталикнинг оқибатини башоратлаш алгоритми // Юлдошева Дилнавоз Хасановна, Хамраев Аброр Асрарович. -2022 йил. 15 бет.

Ушбу тавсияномада жигар ноалкогол ёғ хасталиги клиник-лаборатор ва асбобий текшириш усуллари асосида хасталикнинг оқибатини башоратлаш алгоритми аҳамияти тўлиқ келтирилган. Жигар ноалкогол ёғ хасталиги диагностикаси алгоритми кадамма-кадам ишлаб чиқилган ва схематик тасвирланган. ЖНАЁХ алгоритми стеатоз ва стеатогепатит босқичида лаборатор тахлилларнинг диагностик моҳияти, асбобий текширишнинг ЖНАЁХ асоратли кўринишларида моҳияти ва молекуляр-генетик маркёрларнинг тахлили асосида келтирилган.

Ушбу услубий тавсиянома умумий амалиёт шифокорлари, гастроэнтерологлар, гепатологлар, терапевтлар, клиник ординаторлар, илмий тадқиқотчилар ва магистрлар фойдаланиши учун мўлжалланган. Фаолият соҳаси: тиббиёт, ички касалликлар.

Алгоритм прогнозирования исхода неалкогольной жировой болезни печени на основе клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования // Юлдошева Дильнавоз Хасановна, Хамраев Аброр Асрарович. -2022 г.15 стр.

В данной рекомендации в полной мере представлена важность алгоритма прогнозирования исхода заболевания на основе клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования при неалкогольной жировой болезни печени. Пошагово разработан и схематически описан диагностический алгоритм неалкогольной жировой болезни печени. Алгоритм НАЖБП представлен на основе диагностического характера лабораторных анализов на стадии стеатоза и стеатогепатита, сущности инструментального обследования при осложненных формах НАЖБП и анализа молекулярно-генетических маркеров. Методические рекомендации предназначены для гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтам, научных сотрудников, студентов магистратуры и ординатуры медицинских ВУЗов.

Сфера деятельности: медицина, внутренние болезни.

Algorithm for predicting the outcome of non-alcoholic fatty liver disease based on clinical-laboratory and instrumental examination methods // Yuldosheva Dilnavoz Khasanovna, Khamraev Abror Asrarovich.-2022 y.15 p.

In this recommendation, the importance of the algorithm for predicting the outcome of the disease based on clinical-laboratory and instrumental examination methods of non-alcoholic fatty liver disease is fully presented. The diagnostic algorithm for non-alcoholic fatty liver disease is developed step by step and schematically described. NAFLD algorithm is presented on the basis of the diagnostic essence of laboratory analyzes at the stage of steatosis and steatohepatitis, the essence of instrumental examination in complicated manifestations of NAFLD, and the analysis of molecular genetic markers.

The guidelines are intended for gastroenterologists, hepatologists, therapists, researchers, master's and residency students of medical universities.

Field of activity: medicine, internal diseases

Долзарблигини асослаш ва зарурати. Жигарнинг ноалкогол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) алкоголь истеъмолига боғлиқ бўлмаган ҳолда жигар

хужайраларида ёғ тўпланиши билан характерланадиган сурункали хасталик бўлиб, ошқозон-ичак тракти касалликлари орасида муҳим ўрин эгаллайди. Адабиёт маълумотларидан ЖНАЁХ тарқалиши 20-40 % ни ташкил этади. ЖНАЁХ бошланғич босқичида клиник белгилар носпецифик бўлганлиги сабабли махсус даво самарасизлиги ва хасталикнинг прорессив ривожланиб бориши билан тавсифланади. ЖНАЁХ – жигарнинг сурункали кўп омилли ривожланиб борувчи стеатоз – жигарда ёғнинг тўпланиши (гепатоцитларнинг ёғли дистрофияси), стеатогепатит - жигар хужайраларида некроз ўчоғи атрофида яллиғланиш инфилтрати шаклланиши, ноалкогол фиброз - цирроз жигар архитектоникасининг бузилиши ва бириктирувчи тўқима ўсиши билан асоратланувчи хасталиги бўлиб, охириги 10 йилликда маҳаллий ва хорижий гепатологлар асосий эътиборида турибди. Касаллик даврий кечганда 12-40% беморларда 8-13 йилдан сўнг ноалкогол стеатогепатитга ўтиши, ундан 15 % беморларда жигар циррози ва жигар етишмовчиги кузатилиши мумкин. 7 % беморларда жигар циррози 10 йилдан сўнг гепатоцеллюляр карцинома келиб чиқиши мумкин[3,4,5,13,14].

Сўнгги пайтларда ЖНАЁХ шаклланишининг генетик механизмларини асословчи тадқиқотлар кенг олиб борилмоқда. Бир нечта генетик белгилар аниқланган - бир қатор тадқиқотлар метаболик касалликларга чалинган одамларда ЖНАЁХ ривожланишига мойиллигини кўрсатди, бу генетик полиморфизмга боғлиқ бўлиши мумкин. Хусусан, ЖНАЁХнинг шаклланиши *MBOAT7 гени rs641738* полиморф генининг мутант гомозигота - Т/Т шакли хужайраларда турли хил метаболик бузилишлар, хусусан арахидон кислотадан хужайра мембранаси таркибига кирувчи фосфолипидлар синтезини бузилиши натижасида, унинг хужайра ичида кўпайиши ва кўплаб яллиғланиш омиллари бўлган простагландинлар ва лейкотриенлар ҳосил бўлиши орқали яллиғланиш жараёни индуцирланиши, шу билан бирга хужайра ичида липолитик жараёнларни сусайиши ва липогенез жараёнини ошиши натижасида гепатоцитларда ёғ тўпланиши ва яллиғланиш жараёнини келтириб чиқариши мумкин [1,10,11,12]. Бизнинг тадқиқотимиз ёрдамида, *MBOAT7 гени rs641738* полиморфизми ва ЖНАЁХ орасида мусбат статистик ишончли боғланиш мавжудлиги ва айниқса бу боғланиш ноалкогол стеатогепатит ривожланган беморларда сезиларлироқ намоён бўлиши тасдиқланди.

Ўрганилган адабиётлардан, ЖНАЁХ умумий амалиёт шифокори амбулатор қабулига 27% ни ташкил этади [3,4,5,9]. Маълумки, ***ЖНАЁХ фанлараро патология бўлиб, диагностикаси кетма-кет алгоритм ёрдамида истисно қилиш усули билан амалга оширилади.***

Асосий қисм. Текшириш усуллари ва материаллари

Тадқиқотимизнинг биринчи босқичида ЖНАЁХ турли ёш орасида тарқалиш кўрсаткичи ўрганилди. Сўнг ЖНАЁХ ноцирротик босқичлари - ноалкогол стеатоз (НАС) ва ноалкогол стеатогепатит даражаси аниқланди ва бахоланди. Ташрифнинг биринчи босқичида бемор ҳақида асосий маълумотлар йиғилди. 1-ташриф давомида тўпланган лаборатория ва инструментал маълумотлар асосида ЖНАЁХ га тахмин қилинганда ёки тасдиқланганда бемор тадқиқотда иштирок этишни давом эттирилди. 2-ташриф давомида касаллик ҳақида қўшимча маълумотлар тўпланди. Маълумки, ЖНАЁХ фанлараро патологияга тегишли. *Диагностика кетма-кет алгоритм ёрдамида истисно қилиш усули билан амалга оширилди.*

I қадам. Батафсил йиғилган касаллик тарихи, ҳаёт тарихи ва жигар бошқа патологияларини истисно этиш учун клиник текширишлар: (ЖНАЁХ ни алкоғолли жигар касаллигидан ажратиб турадиган муҳим мезон беморлар томонидан гепатотоксик дозаларда спиртли ичимликларни истеъмол қилишнинг йўқлиги, яъни, эркаклар учун кунига 40 г дан ортиқ соф этанол ва аёллар учун 20 г дан ортиқ истеъмол қилиш [1]), анамнезида вирусли гепатитлар; анамнезида аутоиммун гепатит, анамнезида жигарнинг токсик зараланиши, жигарнинг ирсий хасталиклари

II қадам. ЖНАЁХ тахмин қилинган ҳар бир беморда, камида 1 та ЖНАЁХ белгиси бўлганда, сурункали жигар касалликлари белгилари кузатилганда, жигар шикастланганини тавсифловчи қон таҳлилидаги исталган ўзгариш (тиббийёт хужжатларидан олинган), аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), протомбин вақти, глюкоза, холестерин, триглицеридлар, тромбоцитлар миқдори. Ушбу гуруҳга шунингдек бирламчи тиббийёт хужжатларига эга беморлар: гепатомегалия, слномегалия, талоқ ва жигар веналари кенгайиши белгилари, УТТ текширишларида жигар паренхимаси структураси ўзгариши таҳлиллари, жигар эластограммасидаги ўзгаришлар ёки ноинвазив лаборатор тест натижалари.

III қадам. ЖНАЁХ аниқланган ҳар бир беморда аниқланади: 1 ойдан сўнг қон таҳлиллари такрорий аниқлаш; қўшимча лаборатор таҳлиллар (ўзгаришлар мавжуд бўлганда) – ишқорий фосфатаза фаоллиги, билирубин миқдори, альбумин, протромбин вақти, гамма-глобулин, қон зардобиди темир, шунингдек амбулатор амалиётда физикал кўрувда 2 ёки ундан ортиқ жигар циррози белгилари: - телеангиоэктазия, кўз склерасининг сарғайиши, пальмар эритема, тремор, гепатомегалия ёки спменомегалия, дарвоза венасининг 12 мм дан диаметри юқори бўлиши, УТТ да жигар структурасининг ўзгариши

IV қадам. Жигар циррози ташхиси қўйилмаган ва АлАТ/АсАТ ёки ГГТП фаоллиги 1 ойлик оралиқ билан кетма-кет камида иккита лаборатор текшируви натижаларига кўра норманинг юқори чегарасидан 1,5 баробар юқори бўлган ва УТТ текширувига кўра стеатоз белгилари бўлган барча текширилганлар кичик бўлмаган ноалкоғол стеатогепатит гуруҳига киради.

У қадам. Жигар циррози ташхиси қўйилмаган ва трансминазалар ёки бошқа жигар кўрсаткичларининг фаоллиги ошмаган беморлар (натижалар 1 ойлик интервал билан кетма-кет иккита лаборатория текшируви билан тасдиқланмайди), шунингдек, ултратовуш маълумотларига кўра жигар стеатози белгилари бўлган беморлар алкоғолсиз стеатоз гуруҳига киритилади

УІ қадам. Стеатогепатит ва стеатоз билан хасталанган беморлар жигарнинг ноалкоғол, ноцирротик ёғ касаллигини ташкил этади.

Аутоиммун гепатитга тахмин қилинганда ИФ/АлаТ гамма глобулин норманинг юқори чегарасидан 1,5 баробар юқори бўлган кўрсаткичларда ташхисни тасдиқлаш мақсадида гепатологга юборилади. Барча беморлар гепатологдан ташхис шакллантирилгандан сўнг умумий амалиёт шифокори, терапевт, гастроэнтерологга юборилади.

Текширилган стеатогепатит ва стеатоз гуруҳлардан гемохроматоз (Вильсон касаллиги) касаллиги тахмин қилинганда ташхисни шакллантириш мақсадида гепатологга юборилади ва ташхис тасдиқланиши (қон зардобиди темир миқдори ошганда, патологик пигментация) гематологга аксинча гепатолог хулосасидан сўнг умумий амалиёт шифокори, терапевт, гастроэнтерологга юборилади.

УІІ қадам. Гепатоцеллюляр карцинома мавжудлигига шубҳа қилинган тақдирда компьютер томографияси ва генетик текширишга тавсия буюрилади.





Текширишларимизда аёллар ва эркеклар нисбати 1,25:1. Жигар стеатози ва стеатогепатит бўйича беморларни ёш бўйича тарқалиши 1-жадвалда кўрсатилган. ЖС ёш бўйича таҳлил қилинганда турли ёшда учраши, кўпроқ аҳолининг меҳнатга лаёқатли қатламида (40-59 ёш – 55,2%, шундан аёллар 34,3%, эркекларда 20,8%; 60 дан катталарда - аёллар 19%, 60 ёшдан катталар - 20,8%), СГ эса кўпроқ қари ёшда (40-49 ёш - 13%, 60 ёшдан катталарда - 45%) учрашини таҳлил натижалари кўрсатди.

1-жадвал

ЖНАЁХ стеатоз ва стеатогепатит босқичида беморларни ёшга нисбатан тарқалиш кўрсаткичи n (%)

Беморлар ёши	аёллар Абс (%)		Эркеклар Абс (%)	
	ЖС	СГ	ЖС	СГ
39 ёшгача	1 (2,7%)	1 (6,25%)	2 (6,6%)	1 (6,6%)
40–49 ёш	6 (16,2%)	2 (12,5%)	5 (16,6%)	2 (13,3%)
50–59 ёш	17 (45,9%)	6 (37,5%)	9 (30%)	5(33,3%)
60–74 ёш	13 (35%)	7 (43,7%)	14 (46,6%)	7 (46,6%)
Жами	37	16	30	15

Беморларнинг демографик ва антропометрик кўрсаткичлари таҳлилидан СГ билан касалланган беморларда оғирроқ кечганлиги кўрилди (2-жадвал). Беморларни сўраб-суриштиришда 74 (76,5%) беморларда (тартибсиз овқатланиш, кўп миқдорда ёғли ва қовурилган овқатларни истеъмол қилиш) аниқланди.

Асосий ва назорат гуруҳи беморларда демографик ва антропометрик кўрсаткичлари қиёсий таҳлили

Кўрсаткич	НГ (n=70)	ЖС (n=67) 1	СГ n=31 2	P ₁₋₂
ёш	36,4±2,30	40,2±2,2	48,2±4,2	> 0,005
тана массаси, кг	63,0±1,03	72,0±3,2	82,0±4,22	0,001
Бўй узунлиги, см	170±4,2	165 ±4,33	167 ±3,25	>0,005
ТМИ, кг/м ² (25-30)	22,0±0,37	26,2±1,6	28,1±1,8	0,001
ТМИ, кг/м ² (30-34.9)	23,0±0,25	31,4±1,5	32,4±2,5	0,001
ТМИ, кг/м ² (35-39,9)	24,0±0,2	36,4±1,4	37,4±2,5	0,001
ТМИ, кг/м ² 40 <	24,0±0,5	38,2±2,4	40,2±2,6	0,001

Кузатув гуруҳидаги беморларда тана оғирлиги ошганлиги (Кетли индекси 30 гача) ЖС да 29 (43%) нафар; СГ 8 (26%) нафар беморларда кузатилди. Семизлик I даражаси билан ЖС да (Кетли индекси 30 – 34,9) 17 нафар (25%), СГ 14 нафар (45%) беморларда учради. Семизлик II даражаси (Кетли индекси 35 - 39,9гача) – ЖС да 15 (22,3%); СГ 5 (16%), семизлик III даражаси (ТМИ 40 ва ундан юқори) – ЖС 6 (9%); СГ 4 нафар (12,9%) беморларда аниқланди.

Адабиётларда келтирилишича, МВОАТ7 гени rs641738 C>T полиморфизмини T минор аллели, ундан экспрессияланувчи оксилнинг Gly17Glu аминокислота ўзгаришини келтириб чиқаради, натижада МВОАТ7 экспрессияси ёввойи аллелга нисбатан хужайрада пасаяди [11,12]. Бунинг натижасида эса, хужайра ичида эркин арахидон кислота ва ундан синтезланадиган яллиғланиш маркерлари (простагландинлар ва лейкотриенлар) концентрацияси ошади [2,11,12,13,14]. Бу эса жигар мисолида, яллиғланиш касаллигини юзага келтириб стеатогепатит ривожланишига шароит яратади. Ва бизнинг тадқиқотимизда, МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизмини айнан мутант T/T генотиби ва ноалкоғол стеатогепатит касаллиги келиб чиқиши орасида кучли мустаб боғлиқлик мавжудлиги ($\chi^2 = 5,8$ p=0,016), бизни бу концепцияни қўллашимизни эътироф этади.

МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми гепатоцитларда яллиғланиш жараёни индуцирлаш орқали маълум вақт мобайнида ноалкоғол стеатогепатитга сабаб бўлиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолатда (баъзи тадқиқотлар натижасига кўра, стеатоз ҳам маълум вақтдан сўнг стеатогепатитга ривожланиши мумкин), асосий гуруҳдаги турли генотибли беморлар ва назорат гуруҳи орасида жигар хужайраларидаги яллиғланиш индуцирлаган цитоллиз маркерларини таққосладик (3-жадвалга қаралсин).

5.1.9-жадвалдан кўришиб турганидек, стеатозли беморлар гуруҳида (n=67), АЛТ, АСТ, ИФ ва γ -ГТП ферментлари миқдори мутант гомозигота T/T

ва гетерозигота гуруҳларида нормал гомозигота - С/С гуруҳи шу ферментлар бўйича кўрсатган натижасига нисбатан сезиларли ва статистик ишонарли ($p < 0,05$) кўп кўрсаткични ташкил этган бўлса, Т/Т генотиби С/Т генотипидан АЛТ, АСТ ва γ -ГТТП ферментлари натижалари бўйича устунликка эга бўлди ($p < 0,05$).

Бошқа томондан, стеатогепатит касаллиги мавжуд беморлар гуруҳида эса, турли генотиплар бўйича, бу ферментлар кўрсатган натижалар фарқи янада кескинроқ бўлиб, мутант Т/Т генотипидан АЛТ бўйича олинган натижалар С/С генотипли беморлардан олинган натижаларига нисбатан 2 марта кўп бўлган бўлса ($p < 0,05$), С/Т генотипли беморлар эса ундан деярли 1,5 баробар кўп бўлган натижани кўрсатди ($p < 0,05$). Худди шунга ўхшаш, АСТ ферменти натижаларида ҳам мутант гомозигота – Т/Т ва гетерозигота беморлар кўрсаткичлари статистик ишонарли натижа билан нормал гомозигота беморлардан устунлик қилди, аммо ИФ ва γ -ГТТП ферментлари бўйича олинган натижа бўйича фарқ фақат, гомозигота мутант беморлар ва гомозигота нормал беморлар орасидагина статистик аҳамиятли бўлди ($p < 0,05$).

3- жадвал

Турли гуруҳ беморларида цитоллиз маркерлари миқдорини МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизмининг турли генотиплар бўйича фарқланиши, $M \pm m$

Кўрсаткичлар	Стеатоз мавжуд беморлар гуруҳи (n=67)			Назорат гуруҳи (n=70)
	Т/Т генотип (n=7)	Т/С генотип (n=31)	С/С генотип (n=29)	
АЛТ (ТБ/л)	33,93±0,92 ^{ac}	30,64±1,28 ^a	24,91±0,7	17,6±0,06
АСТ (ТБ/л)	27,07±1,18 ^{ac}	23,07±0,92 ^a	19,45±0,80	20,9±0,09
ИФ (ТБ/л)	144,20±4,5 ^{ad}	140,75±2,34 ^a	127,94±1,84	121,94±0,42
γ -ГТТП (ТБ/л)	47,73±2,38 ^{ac}	38,48±1,47 ^a	31,83±1,16	24,9±0,09
Кўрсаткичлар	Стеатогепатит мавжуд беморлар гуруҳи (n=31)			Назорат гуруҳи (n=70)
	Т/Т генотип (n=5)	Т/С генотип (n=14)	С/С генотип (n=12)	
АЛТ (ТБ/л)	119,4±0,47 ^{ac}	94,72±2,4 ^a	67,89±2,74	17,6±0,06
АСТ (ТБ/л)	67,74±1,89 ^{ac}	50,7±2,92 ^a	40,86±2,16	20,9±0,09
ИФ (ТБ/л)	173,84±2,76 ^{ac}	149,73±3,43 ^b	142,28±2,17	121,94±0,42
γ -ГТТП (ТБ/л)	112,78±0,68 ^{ac}	67,76±3,6 ^b	65,07±3,98	24,9±0,09

Кўрсатма: а- С/С генотипига нисбатан олинганда – $p < 0,05$; б- С/С генотипига нисбатан олинганида – $p > 0,05$; с- С/Т генотипига нисбатан олинганида – $p < 0,05$; д- С/Т генотипига нисбатан олинганида – $p > 0,05$.

Хозирги кунда, гарчи МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизмида арахидон кислота балансини бузилиши ЖНАЁХ ривожланишида қандай аҳамияти мавжудлиги илмий изоҳланмаган бўлсада, бизнинг фикримизча МВОАТ7 гени

rs641738 полиморфизми индуцирлаган хужайра ичидаги арахидон кислотанинг миқдори дисбаланси натижасида яллиғланиш омилларини кўплаб хосил бўлиши, хужайралар ва тўкималар орқали баъзи про-яллиғланиш цитокинларини сурункали гиперсекрециясига сабаб бўлади. Адабиётлардан маълумки, про-яллиғланиш хусусан, TNF- α ва IL-6 цитокинларини сурункали гиперсекрецияланиши инсулин резистентлигига сабаб бўлади [2,3,9,11,12,14]. Маълумки, инсулин резистентлиги ЖНАЁХ келиб чиқишида муҳим рол ўйнаши бир неча тадқиқотлар орқали исботланган [9]. Бундан ташқари, MBOAT7 дефицити жигар хужайраларидаги фосфатидилинозитол (ФИ) ва лизофосфатидилинозитол (ЛФИ) нормал метаболизмини бузилиши орқали гепатоцитларни инсулинга резистентлигини чакиради. Шу орқали жигар хужайраларида алкоғолга боғлиқ бўлмаган ёғ тўпланишига мойиллик яратади [1,10,11,12].

Буни аниқлаш учун эса, биз турли гуруҳдаги беморларни генотип тақсимланиши ва цитокинлар миқдори орасидаги боғлиқни аниқладик (4-жадвалга қаралсин).

4-жадвал.

Турли гуруҳ беморларида про-яллиғланиш цитокинлари ва инсулинрезистентлик тести натижаларини турли генотиплар бўйича фарқланиши, $M \pm m$

Кўрсаткичлар	Стеатоз мавжуд беморлар гуруҳи (n=67)			Назорат гуруҳи (n=70)
	T/T генотип (n=7)	T/C генотип (n=31)	C/C генотип (n=29)	
TNF- α (пг/мл)	54,00 \pm 2,79 ^{ac}	42,11 \pm 1,05 ^a	39,02 \pm 1,1	4,58 \pm 0,15
IL-6 (пг/мл)	42,61 \pm 3,51 ^a	37,24 \pm 1,36 ^a	24,03 \pm 1,47	4,16 \pm 0,14
НОМА-IR (пг/мл)	6,07 \pm 0,11 ^{ac}	5,59 \pm 0,13 ^b	5,52 \pm 0,077	2,29 \pm 0,038
Кўрсаткичлар	Стеатогепатит мавжуд беморлар гуруҳи (n=31)			Назорат гуруҳи (n=70)
	T/T генотип (n=5)	T/C генотип (n=14)	C/C генотип (n=12)	
TNF- α (пг/мл)	66,0 \pm 5,59 ^{ac}	52,36 \pm 4,2 ^a	35,83 \pm 2,5	4,58 \pm 0,15
IL-6 (пг/мл)	49,29 \pm 4,49 ^a	38,58 \pm 4,3 ^a	32,42 \pm 2,9	4,16 \pm 0,14
НОМА-IR (пг/мл)	8,50 \pm 0,13 ^{ac}	7,68 \pm 0,12 ^b	7,4 \pm 0,17	2,29 \pm 0,038

Кўрсатма: a- C/C генотипига нисбатан олинганда – $p < 0,05$; b- C/C генотипига нисбатан олинганида – $p > 0,05$; c- C/T генотипига нисбатан олинганида – $p < 0,05$; d- C/T генотипига нисбатан олинганида – $p > 0,05$.

4-жадвалда келтирилганидек, иккала кичик гуруҳларда ҳам T/T мутант гомозигота генотиби про-яллиғланиш цитокинлари миқдори ҳамда

инсулинрезистентлик тести (НОМА-IR) бўйича кўрсатган натижаси нормал гомозигота ва гетерозигота генотиплар тутган беморлар кўрсатган натижаларидан статистик ишонарли тарзда устунликка эга бўлди ($p < 0,05$). Бошқа томондан бундай ишонарли устулникни гетерозигота ва гомозигота нормал С/С генотипларни солиштирганимизда, фақат цитокинлар миқдори бўйича топилган бўлса, НОМА-IR тести фарқи бўйича икки генотиплар орасида ишонарлилиги тасдиқланмади ($p > 0,05$) (4-жадвалга қаралсин). Шуниндек, стеатогепатит ва стеатоз гуруҳига мансуб Т/Т ёки Т/С генотипларини тутган беморларни келтирилган кўрсаткичлар орқали ўзаро солиштирганимизда TNF- α ва НОМА-IR кўрсаткичлари юзасидан ишонарли статистик фарқ аниқланди ($p < 0,05$) ва улардан биринчи кичик гуруҳ вакиллари устунлик қилди. Қизик томони, нормал гомозигота генотип бўйича эса стеатогепатит ва стеатоз беморлари орасида келтирилган натижалар миқдори юзасидан иккинчи гуруҳ вакиллари устунлигини кўришимиз мумкин (TNF- α – $p < 0,05$; IL-6 – $p > 0,05$; НОМА-IR – $p < 0,05$). Бу натижалар МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизмини яллиғланиш цитокинларини секрециясини ошириши ва инсулинрезистентлик келтириб чиқариш орқали ЖНАЁХ ривожланиши ҳавфини ошириши мумкинлигини кўрсатади.

МВОАТ7 дефицитининг жигарнинг ёғли гепатози патогенезида яна бир инициатив таъсири бу, липоген ва липолитик генлар экспрессиясини нормал балансини бузиши ҳисобланади. Турли тадқиқотларда келтирилишича, МВОАТ7 дефицитга учраган гепатоцитларда липоген ферментлардан бири стеароил-КоА-десатураза экспрессияси ошиши ва бошқа хил липолитик ферментларни экспрессияси камайиши кузатилади. Шу орқали эркин ёғ кислоталарни оксидланиши секинлашади ва уларни липоген моддалар таъсирида жигар хужайраларида тўпланиши орқали ёғли гепатоз ривожланишига сабаб бўлиши мумкин [1,2,11,12]. Маълумки, ёғлар оксидланиши секинлашиши семизликни ва триглицеридларни қондаги концентрациясини ошиши билан намоён бўлади.

Қўлга киритилган илмий хулосалар асосида ЖНАЁХнинг эрта ташхисланади ва асоратлари олди олинади. МВОАТ7 (rs641738) генининг патологик полиморфлиги борлиги, касаллик тазовузкор ва асоратли босқичи аниқланади, бу ўз навбатида ЖНАЁХ чалинган беморлар учун соғлом турмуш тарзини илгари суриш мунтазам профилактик мониторинг (камида ҳар 1 ойда 1 марта) ўз ичига олган чора тадбирлар, тавсиялар ишлаб чиқилади. ЖНАЁХ учун ишлаб чиқилган алгоритм асосида жигарда кечаётган стеатоз, яллиғланиш ва фиброз босқичлари баҳоланади ва тиббиётнинг бирламчи бўғинлари учун эрта профилактикаси таъминланади. Жигар ноалкогол ёғ хасталиги эрта ташхиси алгоритми ишлаб чиқилиши асосида хасталикнинг оғир асоратлари жигар циррози ва карциномаси, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи камайтиради.

Иқтисодий ва ижтимоий самарадорлиги – беморни шифохонада ётиш кунини камайтириш ва даволаниш харажатларини қисқартиришдир, асоратлари олдини олиш.

Услубий тавсияноманинг иқтисодий самарадорлигини ҳисоблашда Пономарева Л.А. ва ҳаммуаллифлар [2016] томонидан модификация қилинган Шамшурина Н.Г. ва ҳаммуаллифлар [2008] ишлаб чиққан тамойиллар асосида ҳам ўтказилди. Шу тавсиялар асосида иқтисодий самарадорликни баҳолашда молиявий харажатларни қиёсий баҳолаш икки вақт оралиғида ўтказилди - ушбу ишланма тадбиқ этилгунча ва этилгандан сўнг.

Харажатлар минимализацияси таҳлили (cost minimization analysis) куйидаги формула билан ўтказилди:

$$\text{ХМТ (СМА)} = \text{ТХК}_{\text{тадбиққача}} - \text{ТХК}_{\text{тадбиқдан сўнг}} \text{ (сўм)}, \text{ бунда}$$

ХМТ -харажатлар минимализацияси таҳлили (cost minimization analysis);

ТХК - тиббий хизматлар қиймати, услубий тавсиянома тадбиқ этилгунча ва этилгандан сўнг.

$$\text{ХМТ} = \text{ТХК}_{\text{тадбиққача}} - \text{ТХК}_{\text{тадбиқдан сўнг}} = 369600000 - 295680200 = 73919800 \text{ сўм}$$

ТХК клиник тадқиқотлар ўтказишга сарфланган харажатларни ҳисобга олган ҳолда молия ходимлари томонидан ҳисобланади. Аънавий даволаниш билан бир беморда кунлик харажатлар 168 000 сўмни ва ётоқ кунлари сони 10 кунни ташкил этди. Бир йил давомида 220 нафар бемор қабул қилинди. Жами сарф харажат 369 600 000 сумни ташкил этди. Амалиётга тадбиқ этилган даволаш усулидан сўнг беморларни шифохонада қолиш муддати икки кунга қисқарган, яъни беморга сарф бўлган харажат бир беморга 1344000 сўмни ташкил қилди. 220 нафар беморга харажат 295680200 сўм. Ушбу услубий тавсиянома тадбиқ этилгач, бир йилда 73919800 сўм йил тежалди.

Шундай қилиб ЖНАЁХ янги алгоритмини жорий этилиши беморни амбулатор шароитда ташҳислаш имконини яратиб, иқтисодий самарадорлиги янги ташҳислаш алгоритми жорий этишда ногиронликни камайтиришга, асоратлари олдиндан башорат қилишга имкон беради, бу амалга ошириш кўламида (n=220) 73919800 сўмни ташкил этди. Мазкур ЖНАЁХ алгоритмидан фойдаланиш беморларни касалхонага ётқизмасдан кейинги даволаш усулини танлаш ва ташҳисий текширувларга сарфланган ўртача вақт билан якуний ташҳис қўйиш имконини беради, бу ногиронликни 30% га камайтириш, тиббий ёрдам нархи ва тиббиёт ходимларининг иш вақтини қисқартириш орқали юқори иқтисодий самарадорликни таъминлайди. Мазкур илмий изланишнинг диққатга сазовор амалий ютуғларидан яна бири шундаки, олинган натижалар заминида ЖНАЁХ нинг асоратлар турини олдиндан башорат эта олиш ва энг муҳими, уларни юзага олиб келувчи турли омилларни вақтли равишда бартараф этиш имконияти яратилади.

АМАЛИЁТГА ТАВСИЯЛАР

1. МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми ва цитоллиз маркёрлари ва цитокинлар орасида мусбат боғланиш аниқланди.

2. ЖНАЁХ цитоллиз маркёрлари микдори юқори бўлганда албатта молекуляр-генетик тахлил МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми тахлили ўтказилиши шарт.

3. ЖНАЁХ ни ташхислашда ишлаб чиқилган алгоритм клиник амалиётга қўлланилиши ва юзага келиши мумкин бўлган асоратлар олди олиниши муҳим.

Адабиётлар

1. Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. // Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени // Вопросы современной педиатрии. 2018. ТОМ 17. № 6. СТР 442-448.

2. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений // Медицинский вестник северного кавказа, № 1, 2011. - 9-11.

3. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // Методические рекомендации для врачей // Москва. - 2015. – С. 38.

4. Ильченко А.А., Долгашева Г.М. Ожирение как фактор неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №8. – С. 80 – 93.

5. Подымова С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №5. – С. 74 – 82.

6. Shen H, Pollin TI, Damcott CM, McLenithan JC, Mitchell BD, Shuldiner AR. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects postprandial lipemic response in a dietary intervention study. Hum Genet. 2009 Oct;126(4):567-74. doi: 10.1007/s00439-009-0700-3. Epub 2009 Jun 13. PMID: 19526250; PMCID: PMC2918876.

7. Santoro N, Zhang CK, Zhao H, Pakstis AJ, Kim G, Kursawe R, Dykas DJ, Bale AE, Giannini C, Pierpont B, Shaw MM, Groop L, Caprio S. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. Hepatology. 2012 Mar;55(3):781-9. doi: 10.1002/hep.24806. Epub 2011 Dec 18. PMID: 22105854; PMCID: PMC3288435.

8. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(17):1941-1951. doi:10.2174/138161210791208875
9. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients.* 2017 Apr 14;9(4):387. doi: 10.3390/nu9040387. PMID: 28420094; PMCID: PMC5409726.
10. Xia Y, Huang CX, Li GY, et al. Meta-analysis of the association between MBOAT7 rs641738, TM6SF2 rs58542926 and nonalcoholic fatty liver disease susceptibility. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(5):533-541. doi:10.1016/j.clinre.2019.01.008
11. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, Pingitore P, Meroni M, Rametta R, Borén J, Montalcini T, Pujia A, Wiklund O, Hindy G, Spagnuolo R, Motta BM, Pipitone RM, Craxì A, Fargion S, Nobili V, Käkälä P, Kärjä V, Männistö V, Pihlajamäki J, Reilly DF, Castro-Perez J, Kozlitina J, Valenti L, Romeo S. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology.* 2016 May;150(5):1219-1230.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.032. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850495; PMCID: PMC4844071.
12. Johansen A, Rosti RO, Musaev D, Sticca E, Harripaul R, Zaki M, Çağlayan AO, Azam M, Sultan T, Froukh T, Reis A, Popp B, Ahmed I, John P, Ayub M, Ben-Omran T, Vincent JB, Gleeson JG, Abou Jamra R. Mutations in MBOAT7, Encoding Lysophosphatidylinositol Acyltransferase I, Lead to Intellectual Disability Accompanied by Epilepsy and Autistic Features. *Am J Hum Genet.* 2016 Oct 6;99(4):912-916. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.019. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616480; PMCID: PMC5065650.
13. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015

14. Helsley RN, Varadharajan V, Brown AL, et al. Obesity-Linked suppression of membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. *eLife* 2019; 8.doi:10.7554/eLife.49882