

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КУРБОНОВА ЗУМРАД ЧУТБАЕВНА

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ
СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ ВА ЖИГАР ЦИРРОЗИДА ГЕМОСТАЗ
ТИЗИМИ БУЗИЛИШИ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.29- Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Курбонова Зумрад Чутбаевна

Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида
гемостаз тизими бузилиши хусусиятлари 3

Курбонова Зумрад Чутбаевна

Особенности нарушений системы гемостаза у больных с
хроническими гепатитами и циррозом печени
вирусной этиологии 21

Kurbonova Zumrad Chutbaevna

Features of hemostasis system disorders in chronic hepatitis
and liver cirrhosis with viral etiology 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КУРБОНОВА ЗУМРАД ЧУТБАЕВНА

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ
СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ ВА ЖИГАР ЦИРРОЗИДА ГЕМОСТАЗ
ТИЗИМИ БУЗИЛИШИ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.29- Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib696 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим тармоғида www.ziynet.uz жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Бабаджанова Шаира Агзамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Махмудова Азиза Джумановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Таджиев Ботир Мирхашимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий Кенгашнинг 2019 йил «29» 08 куни соат 11 даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (641 рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871)150-78-25).

Диссертация автореферати 2019 йил «9» VII да таркатилди.
(2019 йил «9» VII даги 9 рақамли реестр баённомаси).



А.Г.Гадаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.Л.Аляви
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда хазм қилиш аъзоларининг саратони бўлмаган касалликларидан кузатилган ўлим ҳолатлари сабаблари орасида жигар циррози биринчи ўринда туради. Сурункали гепатит ва жигар циррози ривожланишининг асосий сабабларидан бири бўлиб, «...гепатит В ва С вируслари билан зарарланиш ҳисобланади. ЖССТнинг маълумотларига кўра, дунёда тахминан 325 млн. одам парентерал гепатит вируслари билан зарарланган бўлиб, 500 млн. дан кўп одамлар клиникасиз вирус ташувчиликка эга. 2015 йилда вирусли гепатит туфайли 1,34 млн. ўлим ҳолати кузатилган бўлиб, сил ва одам иммун танқислиги вирусли туфайли кузатилган ўлим ҳолатларига нисбатан юқори...»¹ қайд этилган. Қатор олимларнинг ишлари натижаларида организм энергетик алмашинуви ва гемостаз тизимининг қон кетишини олдини олиш, қон айланиш бузилиши, зарарланган қон томирлар ҳамда тўқималарни тиклаш фаолияти ўзаро мутаносиб ишлайди: тўқималар метаболизмининг фаоллиги гемостаз тизими турли хил компонентларининг ҳосил бўлиш ва сарфланиш тезлигини таъминлайди. Гемостатик тизим физиологияси жигар фаолияти билан боғлиқ, чунки гепатоцитлар кўплаб коагуляцион омиллар, антикоагулянт оқсиллар, фибринолиз тизими компонентлари ва тромбоцитопоз стимуляторларини ишлаб чиқаради. Жигар циррози билан касалланган беморларда қизилўнгач варикоз кенгайган веналаридан қон кетиши, гематомалар, геморрагик пурпура, бурундан ва милқдан қон кетиши, меноррагиялар каби асоратлар кузатилиши ҳозиргача долзарб клиник муаммо бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилиш хусусиятларини олдини олишда юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, новироз этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда геморрагик синдром клиник кўринишини асослаш, беморларда тромбоцитлар миқдори ва функционал хусусиятларини сифат кўрсаткичларини асослашдан иборат. Турли этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда томир-тромбоцитар, коагуляцион гемостаз ўзгаришларини қиёсий таққослаш ҳамда жигар циррози билан хасталанганларда учрайдиган орттирилган коагулопатияни даволаш тизимини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш механизминини ишлаб чиқишдан иборат. Касалликни ташхислашда геморрагик синдромни олдини олиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини сифат жиҳатдан ривожлантириш, аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш борасида, жумладан хавфли вируслар орқали тарқалаётган касалликларини ташхислаш ва даволаш даражасини янги поғонага кўтариш бўйича мақсадли чора-

¹«Бутунжаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг 2017 йилда гепатит тўғрисидаги ҳисоботи» (2017).

тадбирлар амалга оширилмоқда. «Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қуватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш аҳоли орасида жигар циррози ва сурункали вирусли гепатит касалликларини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали гемorragик асоратларни камайитириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда сўнгги йилларда сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозини эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларини башоратлашга бағишланган ишлар кўп бўлишига қарамасдан, адабиётларда айрим гемостатик кўрсаткичлар аҳамияти муҳокамаси давом этмоқда, бу эса касалликни эрта аниқлаш мақсадида янада мукамал текширишлар олиб бориш лозимлигини кўрсатади. Жигар гемостазда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, унинг паренхимасининг диффуз ўзгариши қон ивиш тизимининг мураккаб ўзгаришларига олиб келади (Hartmann M. et all, 2016). Охирги маълумотларга кўра, жигар циррозида гемостаздаги ўзгаришлар ҳам прокоагулянт, ҳам антикоагулянт тизимга тегишли бўлиб, бу тизимлар захираси камайиши натижасида гемостаздаги ўзгаришлар осонликча гипо - ёки гиперкоагуляцияга ўтади (Clevenger B. et all, 2014). Шу билан бирга жигар циррози билан касалланган беморларда гемостатик тизим мувозанатлашган бўлиб, прокоагулянт оқсиллар билан бирга антикоагулянт оқсиллар ҳам камаяди (Lisman T. et all, 2010). Ўтказилган текшириш

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

натижаларига кўра, декомпенсацияланган жигар циррози билан касалланган беморларда қон ивиш тизими гипокоагуляция томонига силжиган бўлиб, декомпенсацияланган жигар циррози орттирилган коагулопатияга олиб келади ва қон кетиш хавфи кузатилади (Pluta A. et all, 2010). Иккинчи томондан, жигар циррозида гиперспленизм натижасида тромбоцитлар сони камайиб, талокда тромбоцитлар секвестрацияси ошади. Жигар етишмовчилиги мавжуд бўлган беморларда тромбопоэтин ишлаб чиқарилиши камайиб, тромбоцитопения ривожланишини янада кучайтиради.

Ўзбекистонда сўнгги йигирма йилликда Х.Я.Каримов, Т.О.Даминов, И.Р.Мавляновлар бошчилигида атроф-мухит омиллари таъсирида гепатоцитларни мослашувчанлигини шаклланишида цитохром P450 изошакллари ўрнини ўрганиш билан бир қаторда, организмнинг турли патологик ҳолатларида гепатоцитлар, меъда ва ичаклар шиллик қавати ва ўпкада нитрергик тизим ҳолатни баҳоланган, бироқ сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида гемостаз омилларининг бузилишини ташхислаш ва даволаш тизими яратилмаган. Гемостаз босқичлари мувозанатининг бузилиши ва жигар касалликлари этиологияси, клиник белгилари билан боғлиқлиги тўғрисида ишончли маълумотлар мавжуд эмас. Жигар сурункали касалликларида геморрагик синдромнинг кўплаб патогенетик аспекти ва унда гемостатик ўзгаришлар охиригача ўрганилмаган.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасининг №006.01.03002 «Турли хил касалликларда гиперкоагуляцион синдромни даволашга янгича ёндашув» (2014-2018) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилиши клиник кўриниши, коагуляцион ва томир-тромбоцитар гемостазни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда геморрагик синдром клиник кўринишини баҳолаш;

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида тромбоцитлар миқдори, морфологик ва функционал хусусиятларини (адгезия, агрегация, ретракция) баҳолаш;

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз ўзгаришларини таққосий баҳолаш;

вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган беморларда учрайдиган орттирилган тромбоцитопатияни даволаш тизимини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2016-2018 йилларда Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси гематология ва гепатобилиар патологияси бўлимларида вирус этиологияли жигар циррози ва ўртача фаолликдаги сурункали вирусли гепатит билан даволанган 142 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар веноз қони ва суяк кўмиги материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник, гематологик, гемостазиологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор вирус этиологияли жигар циррози ва сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларда геморрагик синдромининг клиник кўриниши асосланган;

вирус этиологияли жигар циррози ва сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларда гемостаз тизимининг кўп учрайдиган патологияси сифатида орттирилган тромбоцитопатия ва орттирилган коагулопатия даражасининг ўзгариши исботланган;

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда тромбоцитлар морфологик тавсифи ва функционал хусусиятлари бузилиши исботланган;

вирус этиологияли жигар циррозида суяк кўмигида тромбоцитлар ишлаб чиқиши камайиши ва гиперспленизм ҳисобига тромбоцитопения ривожланиш механизми исботланган;

вирус этиологияли жигар циррозида тромбоцитлар фаолиятини яхшилаш ва геморрагик асоратлар ривожланиши хавфини камайтириш асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз томир-тромбоцитар босқичларида кучли ўзгаришлар борлиги очиб берилган;

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида геморрагик синдром олдини олиш, эрта ташхислаш ҳамда даволаш механизми баҳоланган;

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз коагуляция босқичидаги ўзгаришлар ва орттирилган коагулопатияни самарали ташхислаш такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, гематологик, гемостазиологик ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, шунингдек, вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилишни ташхислаш ва даволаш янгича ёндошув тизими натижалари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда геморрагик синдром

ривожланиш механизми аниқланганлиги, гемостаз коагуляцион ва томир-тромбоцитар босқичи патологиялари очиб берилганлиги, тромбоцитлар фаолияти ва қон ивиш плазма омилларини яхшиловчи препаратларни стандарт давога қўшиш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда геморрагик асоратларнинг олди олинганлиги ва камайтирилганлиги, леталликни, даволаниш харажатларини камайтирилганлиги, бемор ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берувчи, тадқиқот натижалари асосида шаклланган амалий тавсияномалар тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилиш хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Орттирилган тромбоцитопатияни ташхислаш ва даволаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 декабрдаги 8н-д/280-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома вирус этиологияли жигар циррозида учрайдиган орттирилган тромбоцитопатияларни ташхислаш, геморрагик синдромни олдини олиш ва ўз вақтида самарали даволаш тизимини амалга ошириш имконини берган;

вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилиш хусусиятлари ташхислаш ва даволаш самардорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалари Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази клиникаларининг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 03 майдаги 8н-з/101-сон маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга татбиқ этилиши вирус этиологияли жигар циррозида учрайдиган орттирилган тромбоцитопатиялар ташхислаш сифатини яхшилаш, геморрагик синдром ривожланишини олдини олиш ва касалликни даволаш муддатини қисқартириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 28 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, шундан 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 101 бетни ташкил этган.

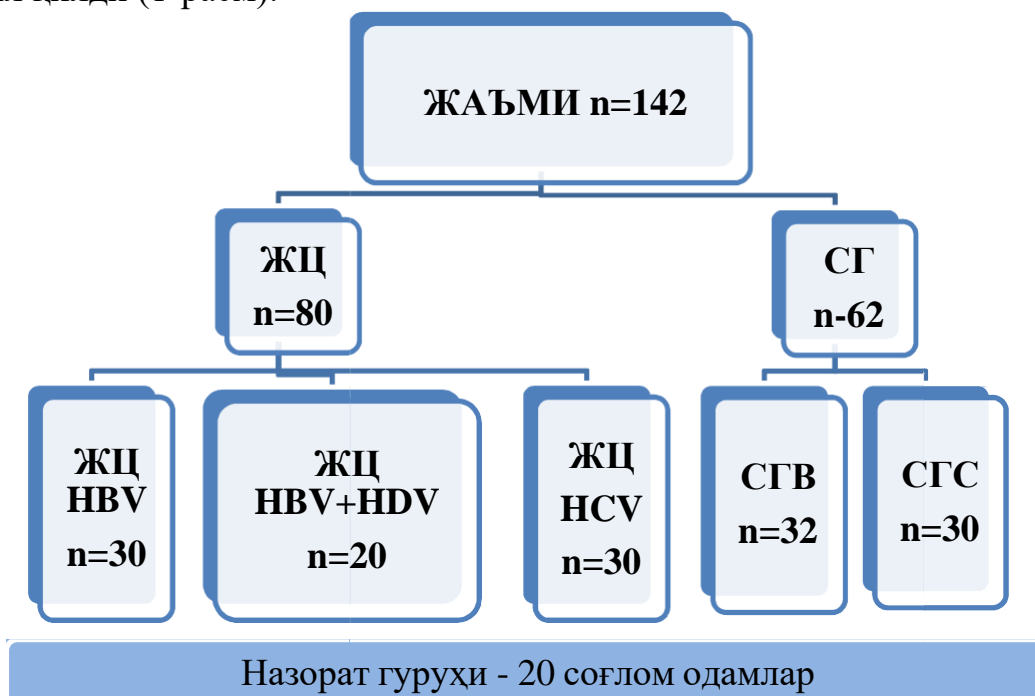
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқот долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг республика фан ва

технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларга мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий текшириш натижалари, олинган натижалар илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот келтирилган.

Диссертациянинг «**Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз бузилиши замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида сурункали диффуз жигар касалликлари тарқалиши, жигарнинг гемостаздаги роли, сурункали жигар касалликларида гемостаз тизими бузилишлари, сурункали вирусли гепатит (СВГ) ва жигар циррози (ЖЦ)да геморрагик асоратлар тўғрисида маълумот берилган. Вирус этиологияли ЖЦ ва сурункали гепатит (СГ)да гемостаз тизими коагуляция ва томир-тромбоцитар босқичи патологияси чуқур ўрганиб чиқилган.

Диссертация «**Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморлар клиник характеристикаси ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари ва методлари келтирилган. Клиник текширишлар Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси эндогематология ва гепатобилиар патология бўлимларида 2016 - 2018 йиллар давомида бажарилган. Тадқиқотга жигар сурункали диффуз касалликлари билан 142 та бемор олинган бўлиб, шундан 80 таси вирус этиологияли ЖЦ, декомпенсация босқичи, Чайлд-Пью бўйича В синф ва 62 тасини ўрта фаолликдаги СВГ билан касалланган беморларни ташкил қилди (1-расм).



1-расм. Текшириш дизайни.

Барча текширилган беморлар 5 та гуруҳга ажратилди: 1 гуруҳни 30 та HBV этиологияли ЖЦ, 2 гуруҳни 20 та HBV+HDV этиологияли ЖЦ, 3

гурухни 30 та HCV этиологияли ЖЦ, 4 гурухни 32 та СВГ В ва 5 гурухни 30 та СВГ С билан касалланган беморлар ташкил қилди.

ЖЦ ва жигар хужайра етишмовчилиги ташхиси ЖССТ(2008) тавсиялари бўйича Чайлд - Пью классификацияси диагностик критерийлари асосида қўйилди. Вирус этиологияли ЖЦ ва СГ ташхисини қўйишда ПЦР усулида гепатит вируслари маркерлари (гепатит В вируси ДНКси (HBV) ва гепатит С (HCV) ва Д (HDV) вируслари РНКси) ҳамда вирус генотиплари аниқланди. Вирус этиологияли ЖЦ ва СГда вирус юкламаси 1.000.000 МЕ/мл дан кўп бўлди. Жигар фибрози даражасини аниқлаш мақсадида жигар ультратовуш текшируви (УТТ), мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ) ва фиброскан текширувлари ўтказилди. Барча беморларда умумий қон таҳлили, суяк кўмиги пунктати (миелограмма) ва қон ивиш тизими (тромбоцитлар адгезияси, агрегацияси, ретракцияси, протромбин вақти, протромбин индекси, халқаро нормаллашган муносабат, актив қисман тромбопластин вақти, фибриноген, тромбин вақти текширилди.

Олинган натижалар вариацион статистика усуллари билан ишланди. Ҳисоб ва статистик таҳлил Window's учун мўлжалланган статистик пакет қўлланган ҳолда амалга оширилди. Барча маълумотлар ўртача \pm стандарт силжиш (SD) сифатида кўрсатилди.

Диссертациянинг «**Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида қон кетиш синдромининг клиник хусусиятлари**» номлаган учинчи бобида беморлар шикоятлари, ҳаёт ва касаллик анамнези, объектив белгиларга асосланиб геморрагик синдром ўрганилди. Текширилган беморларда қуйидаги қон кетиш белгилари аниқланди: бурундан қон кетиши 59 (34,30%) беморларда, милқдан қон кетиши 52 (30,23%), тери петехиялари 46 (26,74%), геморроидал қон кетиш 36 (20,93%), қизилўнғач варикоз кенгайган веналаридан (ҚВКВ) қон кетиши 35 (20,35%), ошқозон-ичак трактидан (ОИТ) қон кетиши 29 (16,86%) ва меноррагиялар 20 (11,63%) беморда кузатилди (2-расм).



2-Расм. Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида геморрагик синдром белгилари

Диссертациянинг «Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида тромбоцитлар цитоморфологик ва функционал тавсифи» деб номланган тўртинчи бобида тромбоцитлар миқдори, адгезив, агрегацион фаолиятлари ва морфологик тавсифи келтирилган. Гемограммани текшириш шуни кўрсатдики, ЖЦ асосий гуруҳларида тромбоцитопения кузатилди. Вирус этиологияли ЖЦда тромбоцитопениянинг асосий сабаби ЖЦда ривожланган гиперспленизм натижасидаги панцитопениядир (1-жадвал).

1-жадвал

Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида периферик қондаги ўзгаришлар

Гуруҳлар	Тромбоцит, $10^9/л$	Эритроцит, $10^{12}/л$	Лейкоцит, $10^9/л$
Назорат гуруҳи (n=20)	222±21,21	4,22±0,37	5,95±1,01
1 гуруҳ (n=30)	148±25,8*	2,88±0,16**	3,54±0,32*
2 гуруҳ (n=20)	146±32,9	2,83±0,21**	3,49±0,19*
3 гуруҳ (n=30)	105±33,5**	3,47±0,54	4,89±0,69
4 гуруҳ (n=32)	247±39,6	3,62±0,53	6,06±1,99
5 гуруҳ (n=30)	198±44,7	3,46±0,30	5,48±1,17

Изоҳ: - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$)

1-жадвалда келтирилишича, СВГ гуруҳларида тромбоцит, эритроцит ва лейкоцитлар миқдори нормада бўлди.

MPV кўрсаткичини ўрганиш шуни кўрсатдики, ЖЦда тромбоцитлар ўртача хажми ошади, бу қонда тромбоцитлар хаёти қисқарганлиги ва натижада ёш шакллари ошганлигидан далолат беради. СВГда тромбоцитлар ўртача хажми ўзгармаган. PDV тромбоцитлар индекс кўрсатишича, ЖЦ ва СВГда кучли тромбоцитлар анизоцитози аниқланди (2-жадвал).

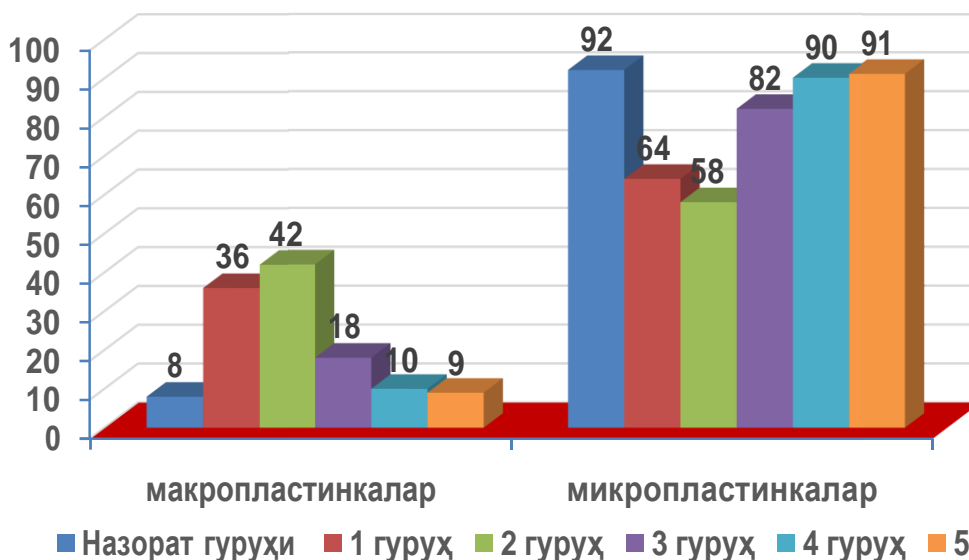
2-жадвал

Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида тромбоцитлар индекслар

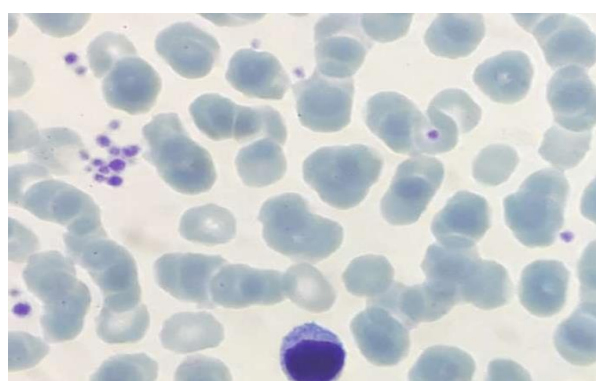
Гуруҳлар	MPV, фл	PDV, %	PCT, %
Назорат гуруҳи (n=20)	8,25±0,64	13,45±0,51	0,28±0,01
1 гуруҳ (n=30)	13,27±1,17***	29,30±1,21***	0,10±0,008***
2 гуруҳ (n=20)	13,57±0,70***	30,57±0,82***	0,10±0,008***
3 гуруҳ (n=30)	10,52±0,76*	22,91±0,92***	0,08±0,008***
4 гуруҳ (n=32)	8,52±0,62	19,21±1,14***	0,26±0,01
5 гуруҳ (n=30)	7,95±0,66	20,24±1,02***	0,25±0,01*

Изоҳ: - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - $P<0,05$, *** - $P<0,001$)

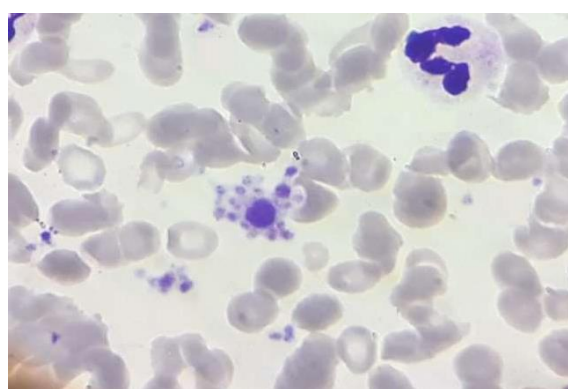
Тромбокритни (PCT) ўрганиш шуни кўрсатдики, вирус этиологияли ЖЦда тромбоцитлар миқдори камаяди. СВГда бу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан бир хил бўлган. Тромбоцитлар морфологиясини ўрганганда ЖЦда грануломер кам бўлган ёки бўлмаган тромбоцитлар макропластикалари устунлиги аниқланди (3- ва 4- расм).



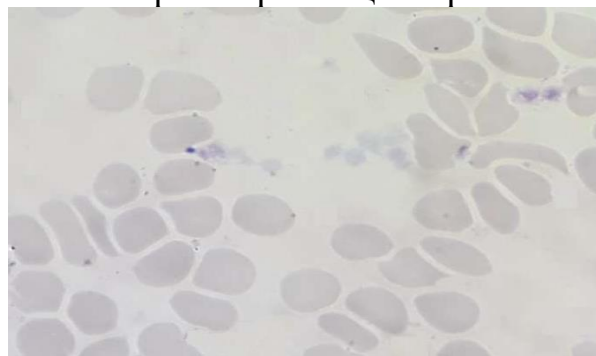
3-расм. Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида тромбоцитлар анизоцитози



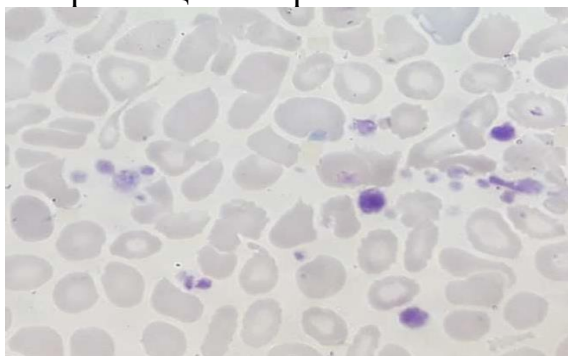
Нормал тромбоцитлар



Тромбоцит макропластинкаси



Грануломерсиз тромбоцитлар



Тромбоцитлар анизоцитози

4-расм. Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида тромбоцитлар морфологик хусусиятлари

Сурункали вирусли гепатитларда тромбоцитлар морфологик ўзгаришлари аниқланмаган (3-жадвал).

3-жадвал

Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида тромбоцитлар морфологияси

Гуруҳлар	Грануломерли пластинкалар, %	Грануломери камайган пластинкалар, %	Грануломерсиз пластинкалар, %
Назорат гуруҳи (n=20)	95,15± 2,32	3,21± 0,34	1,64± 0,08
1 гуруҳ (n=30)	58,74 ± 5,21***	21,83± 1,54***	19,43±1,96***
2 гуруҳ (n=20)	53,32 ± 4,32***	25,12± 1,68***	21,56±1,02***
3 гуруҳ (n=30)	66,17 ± 3,70***	17,29 ± 1,67***	16,54±1,88***
4 гуруҳ(n=32)	85,72 ± 2,78*	8,44 ± 0,90***	5,84 ± 0,69***
5 гуруҳ(n=30)	87,59 ± 2,66*	7,19 ± 0,68***	5,22± 0,82***

Изоҳ: - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - P<0,05, *** - P<0,001)

Вирус этиологияли ЖЦда тромбоцитопения сабабини аниқлаш ва суяк кўмиги ўзгаришларини аниқлаш учун 15 та HBV этиологияли ЖЦ ва 14 та HCV этиологияли ЖЦ билан касалланган беморларда суяк кўмиги хужайралари цитологик тахлили ўтказилди.

Суяк кўмиги мегакариоцитлар қатори тахлили шуни кўрсатдики, вирус этиологияли ЖЦда суяк кўмигида нофаол, бўш ядроли, тромбоцит тутмаган мегакариоцитлар сони ошган, тромбоцит тутувчи ва тромбоцит ажратувчи фаол мегакариоцитлар эса деярли икки баробар камайган. Бу кўрсаткичлар вирус этиологияли ЖЦда суяк кўмигида тромбоцит ишлаб чиқариш камайганлигидан далолат беради (4-жадвал, 5-расм).

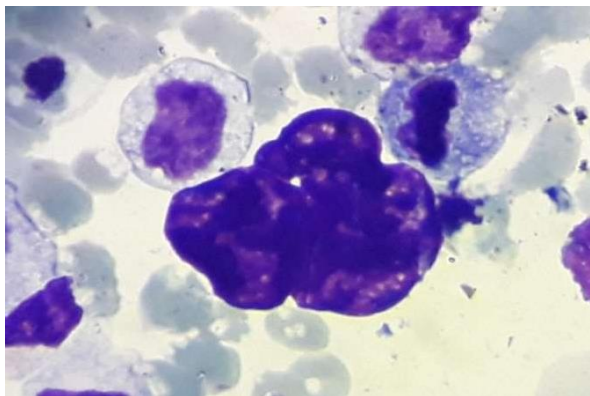
4-жадвал

Вирус этиологияли жигар циррозида суяк кўмигида мегакариоцитлар қатор ўзгариши

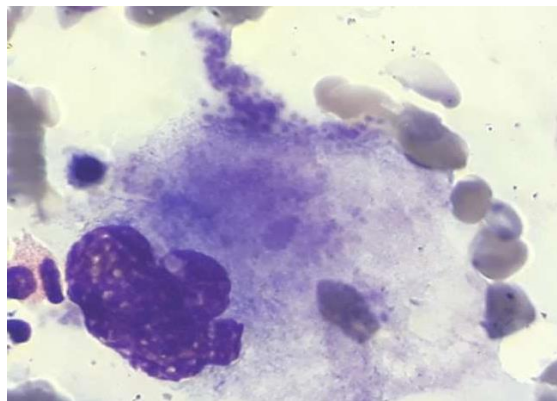
Мегакариоцитлар	Назорат гуруҳи (n=15)	1 гуруҳ (n=15)	3 гуруҳ (n=14)
Бўш ядроли мегакариоцитлар,%	12,3±1,1	19,6±1,3***	27,2±0,8***
Нофаол мегакариоцитлар,%	24,1±1,6	24,5±1,5	36,4±0,9***
Тромбоцит тутувчи мегакариоцитлар, %	33,3±1,8	26,5±1,9*	19,8±0,6***
Тромбоцит ажратувчи мегакариоцитлар, %	30,3±1,7	29,9±2,1	16,6±0,5***

Изоҳ: - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (*** - P<0,001)

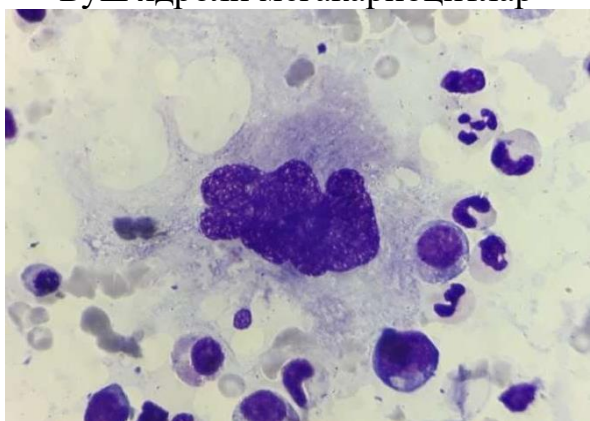
Юқорида келтирилган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, вирус этиологияли ЖЦ қизил суяк кўмигида кучли гемоцитопоез жараёни бузилиши билан кечган. Суяк кўмиги мегакариоцитар қатори тахлили шуни кўрсатдики, вирус этиологияли ЖЦда бу қаторнинг кучли депрессияси кузатилди.



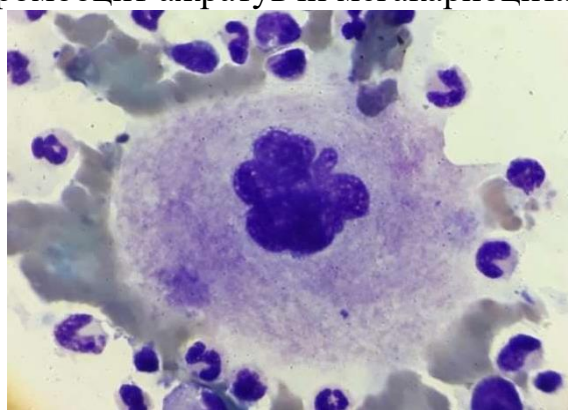
Бўш ядроли мегакариоцитлар



Тромбоцит ажратувчи мегакариоцитлар



Нофаол мегакариоцитлар



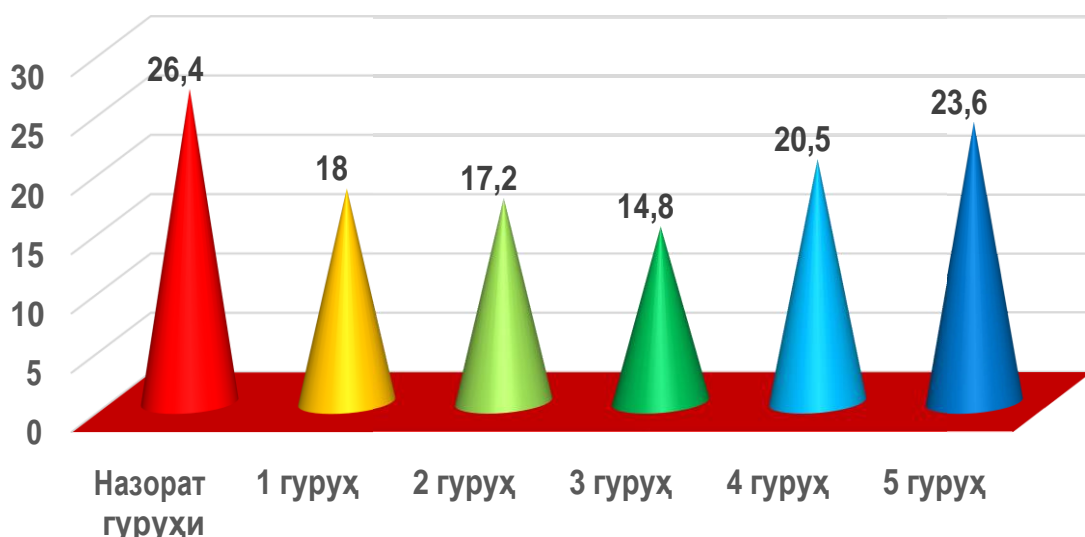
Тромбоцит тутувчи мегакариоцитлар

Расм 5. Вирус этиологияли жигар циррозида мегакариоцитлар турлари

Тромбоцитлар фаолиятини текшириш шуни кўрсатдики, ЖЦ асосий гуруҳларида тромбоцитлар адгезия фаолияти кучли даражада сусайган. Сурункали гепатит В ва С билан касалланган беморларда тромбоцитлар адгезив фаолияти назорат гуруҳига мос бўлганлиги аниқланди (6-расм).

Тромбоцитлар агрегацион хусусиятларини ўрганиш гемолизат-агрегацион тест иккита суюлтириш даражасида бажарилди: биринчи суюлтириш 10^{-2} (ГАТ 10^{-2}) ва иккинчи суюлтириш 10^{-6} (ГАТ 10^{-6}). Тромбоцитлар агрегацион хусусиятлари гемолизат-агрегацион тест биринчи ва иккинчи суюлтиришларида ЖЦ ва СГ барча гуруҳларида сусайганлиги аниқланди.

Тромбоцитлар ретракцияни ўрганиш шуни кўрсатдики, СВГ ва ЖЦ барча гуруҳларида тромбоцитлар ретракцияси камайганлиги гипокоагуляция ҳолати борлигини кўрсатди (5-жадвал).



6-Расм. Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида тромбоцитлар адгезияси

5-жадвал

Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида тромбоцитар гемостаз ҳолати

Гуруҳлар	ГАТ 10 ² , сек	ГАТ 10 ⁶ , сек	Ретракция
Назорат гуруҳи (n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1 гуруҳ(n=30)	112,2±10,3***	138,0±8,7***	0,50±0,01***
2 гуруҳ (n=20)	108,4±9,7***	131,1±12,6***	0,52±0,02***
3 гуруҳ (n=30)	98,9±8,3***	131,2±11,6***	0,47±0,02***
4 гуруҳ (n=32)	37,6±2,7***	73,9±8,9***	0,38±0,02*
5 гуруҳ (n=30)	35,4±2,2***	62,3±5,8***	0,40±0,02**

Изоҳ: - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Хулоса қилиб айтганда, СВГ ва ЖЦда орттирилган тромбоцитопатия ривожланиб, тромбоцитлар адгезив хусусиятларининг 10-26% га камайиши, қон қуйқасининг ретракциясини 47-62% га камайиши ва айниқса тромбоцитлар агрегацион хусусиятларининг 4-7 марта камайиши кузатилади.

Вирус этиологияли ЖЦда орттирилган тромбоцитопатиялар даволашини солиштирма самарадорлигини аниқлаш мақсадида иккита гуруҳ беморларда текширишлар олиб борилди. Биринчи гуруҳда вирус этиологияли ЖЦ билан 30 та бемор аденозинтрифосфат кислота (АТФ) билан орттирилган тромбоцитопатия комбинирланган давоси олишди: АТФ 10 мг 1,0 мушак орасига кунига 1 маҳал 10 кун, этамзилат 12,5% - 2,0 мушак орасига кунига 1 маҳал 10 кун, магне В6100/10 мг 1 таблеткадан 3 маҳал 10кун.

Иккинчи гуруҳда вирус этиологияли ЖЦ билан 30 та беморга Аденозин билан комбинирланган даво қўлланилди: Аденозин 2,0 мушак орасига кунига

1 махал 10 кун, этамзилат 12,5% - 2,0 мушак орасига кунига 1 махал 10 кун, магне В6100/10 мг 1 таблеткадан 3 махал 10 кун.

«Аденозин» инъекция учун эритма бўлиб, Хиндистонда (Claris Injectables Limited) ишлаб чиқарилган. Таъсир қилувчи моддаси аденозин. ишлаб чиқарилиш шакли: инъекция учун эритма 3 мг/мл; 2 мл эритмадан шиша флаконда. Таркиби: хар бир мл препаратда фаол модда 3 мг аденозин бор; кўшимча моддалар: натрий хлорид, инъекция учун сув. Фармакологик хусусиятлари: эндоген биологик фаол модда, организмдаги турли хил жараёнларда иштирок этади. Аденозиннинг кўпгина таъсири аденозин рецепторларининг фаоллашиши билан боғлиқ. Таъсири дархол бошланади. Фармакокинетика: метаболизм тез, дезаминланиш орқали инозинга айланади.

Вирус этиологияли ЖЦ натижасида ривожланган орттирилган тромбоцитопатияларда гемастазиологик кўрсаткичларнинг энг яхши ўзгариши Аденозинни қўллаш натижасида олинди. АТФ билан даволашдан фаркли равишда, Аденозинни қўллашнинг дастлабки 5-кунидаёқ барча кўрсаткичлар кучли даражада яхшиланди (6-жадвал).

6-жадвал

Орттирилган тромбоцитопатияни даволашда адгезия кўрсаткичи, %

Даволаш	Даволаш муддати		
	Даволашдан олдин	5 кун	10 кун
Аденозин (n=20)	18,2±2,3	22,1±3,2	28,2±2,6**
АТФ (n=20)	18,5±4,5	19,6±5,3	21,2±4,6

Изох: - даволашдан олдин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарклар аҳамиятли (** - P<0,01)

Даволаш схемаси муддатида вирус этиологияли ЖЦда орттирилган тромбоцитопатияни Аденозин билан даволаш, АТФ билан даволашдан фаркли равишда, гемостаз кўрсаткичлари нормаллашишига олиб келди (7-жадвал).

7-жадвал

Орттирилган тромбоцитопатияни даволашда тромбоцитлар агрегацияси

Даволаш		Даволаш муддати		
		Даволашдан олдин	5 кун	10 кун
Аденозин (n=20)	ГАТ 10 ⁻²	112,7±9,5	68,5±5,2***	17,4±2,2***
	ГАТ 10 ⁻⁶	138,3±6,1	76,9±4,3***	36,9±1,8***
АТФ (n=20)	ГАТ 10 ⁻²	113,6±8,2	96,3±8,3	70,5±5,0***
	ГАТ 10 ⁻⁶	129,3±9,6	103,1±8,4*	82,9±4,1***

Изох: - даволашдан олдин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарклар аҳамиятли (* - P<0,05, *** - P<0,001)

6-ва7- жадвалда келтирилишича, Аденозин билан даволаш АТФ билан даволашга нисбатан анча самаралироқ бўлди. Тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари бузилиши натижасида ривожланган орттирилган тромбоцитопатия Аденозин қўлаганда 10-кунга келиб нормаллашган, бироқ АТФни қўллаш 10 кунда ҳам келтирилган кўрсаткичларнинг фақатгина яхшиланишига олиб келди.

Диссертациянинг «**Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида орттирилган коагулопатиялар солиштирма гемостазиологик характеристикаси**» деб номланган бешинчи бобида жигар синтетик фаолиятини бузилиши, қон ивиш омилларининг синтези камайиши келтирилган.

HBV, HBV+HDV ва HCV этиологияли ЖЦда плазма гемостази биринчи босқичининг кучли бузилиши кузатилди, яъни гипокоагуляция ҳолати кузатилди. Буни аниқлаш мақсадида қон ивиш вақти ва актив қисман тромбопластин вақти аниқланди. 1 гуруҳда қон ивиш вақти бошланиши $352,23 \pm 20,89$ сек.***, 2 гуруҳда $372,55 \pm 8,0$ сек.***, 3 гуруҳ беморларида $342,17 \pm 28,7$ сек.***, назорат гуруҳида $125,30 \pm 14,02$ сек. бўлди. Қон ивиш вақти яқунланиши 1 гуруҳда бошланиши $482,53 \pm 30,37$ сек.***, 2 гуруҳда $488,4 \pm 10,7$ сек.***, 3 гуруҳ беморларида $476,47 \pm 28,96$ сек.***, назорат гуруҳида $248,0 \pm 16,16$ сек. бўлди. Актив қисман тромбопластин вақти 1 гуруҳда $39,4 \pm 3,22$ сек.*, 2 гуруҳда $41,0 \pm 0,51$ сек.*** ва 3 гуруҳ беморларида $38,9 \pm 1,14$ сек.**, назорат гуруҳида $29,1 \pm 3,39$ сек. бўлди. Бироқ СВГ В ва С да плазма гемостази биринчи босқичи кўрсаткичлари нормада бўлиб, назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқ кузатилмади: 4 гуруҳда қон ивиш вақти бошланиши $119,52 \pm 13,79$ сек., яқунланиши $230,33 \pm 15,14$ сек, актив қисман тромбопластин вақти $28,8 \pm 1,69$ сек, 5 гуруҳда қон ивиш вақти бошланиши $116,40 \pm 12,72$ сек., яқунланиши $224,45 \pm 24,47$ сек., актив қисман тромбопластин вақти $27,8 \pm 1,83$ сек. бўлди.

HBV, HBV+HDV ва HCV этиологияли ЖЦда плазма гемостази иккинчи босқичида ҳам кучли гипокоагуляция кузатилди. 1 гуруҳда протромбин вақти $24,7 \pm 1,4$ сек.*, протромбин индекси $49,5 \pm 3,5$ %*, халқаро нормаллашган муносабат $1,9 \pm 0,09$ ** , 2 гуруҳда протромбин вақти $25,2 \pm 1,4$ сек.*, протромбин индекси $47,3 \pm 3,2$ %*, халқаро нормаллашган муносабат $2,0 \pm 0,08$ ** , 3 гуруҳ беморларида протромбин вақти $22,7 \pm 1,9$ сек.*, протромбин индекси $55,0 \pm 4,3$ %*, халқаро нормаллашган муносабат $1,7 \pm 0,07$ *, назорат гуруҳида протромбин вақти $15,5 \pm 1,1$ сек., протромбин индекси $95,6 \pm 11,2$ %, халқаро нормаллашган муносабат $1,0 \pm 0,09$ бўлди. СВГда плазма гемостази иккинчи босқичи кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин чиқди: 4 гуруҳда протромбин вақти $15,6 \pm 1,2$ сек., протромбин индекси $93,57 \pm 17,36$ %, халқаро нормаллашган муносабат $1,1 \pm 0,14$, 5 гуруҳда протромбин вақти $15,8 \pm 1,4$ сек., протромбин индекси $96,05 \pm 13,19$ %, халқаро нормаллашган муносабат $1,2 \pm 0,11$.

Вирус этиологияли ЖЦда коагуляцион гемостаз учинчи босқичида кучли гипокоагуляцион ўзгариш аниқланди. 1 гуруҳда фибриноген $155,0 \pm 20,0$ мг%*, тромбин вақти $37,0 \pm 4,2$ сек*, плазманинг гепаринга

толерантлиги $518,5 \pm 38,7$ сек.**, 2 гуруҳда фибриноген $138,0 \pm 21,3$ мг%*, тромбин вақти $37,7 \pm 3,2$ сек*, плазманинг гепаринга толерантлиги $502,0 \pm 29,3$ сек.**, 3 гуруҳда фибриноген $159,0 \pm 16,7$ мг%*, тромбин вақти $37,7 \pm 4,3$ сек*, плазманинг гепаринга толерантлиги $502,0 \pm 34,8$ сек.**, назорат гуруҳида фибриноген $290,4 \pm 60,5$ мг%, тромбин вақти $26,7 \pm 1,7$ сек., плазманинг гепаринга толерантлиги $310,0 \pm 57,6$ сек. бўлди. СВГда бу кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан мос бўлди: 4 гуруҳда фибриноген $257,0 \pm 60,0$ мг%, тромбин вақти $28,4 \pm 2,5$ сек., плазманинг гепаринга толерантлиги $335,3 \pm 28,4$ сек., 5 гуруҳда фибриноген $241,1 \pm 55,50$ мг%, тромбин вақти $27,7 \pm 1,8$ сек., плазманинг гепаринга толерантлиги $364,4 \pm 40,9$ сек. бўлди.

Хулоса қилиб айтганда, вирус этиологияли ЖЦда гемостаз коагуляцион плазма босқичини текшириш шуни кўрсатдики, коагуляцион гемостаз барча уч босқичида гипокоагуляция томонига силжиш мавжуд. Сурункали вирусли гепатит В ва С билан касалланган беморларда гемостаз коагуляцион босқичи ўзгармаган.

ХУЛОСАЛАР

«Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилиш хусусиятлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Геморагик синдром жигар циррози декомпенсация босқичида (Чайлд Пью бўйича В синф) бурундан қон кетиши $34,3\%$ беморларда, милқдан қон кетиши $30,2\%$, тери петехиялари $26,7\%$, геморроидал қон кетиш $20,9\%$, қизилўнғач варикоз кенгайган веналаридан қон кетиши $20,4\%$, ошқозон-ичак трактидан қон кетиши $16,9\%$ ва меноррагиялар $11,6\%$ беморда номоён бўлган. СВГ билан касалланган беморларда бурундан қон кетиши ва тери петехиялари $9,6\%$ беморларда, милқдан қон кетиши $3,1\%$ беморларда кузатилди.

2. Гемостаз тромбоцитар босқичи кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатдики, жигар циррозида тромбоцитлар адгезив ва агрегацион фаолиятининг кучли сусайиши аниқланди. Бу ўзгаришлар сурункали гепатит босқичида бошланиб, шаклланган жигар циррозида авжига чиқади.

3. Вирус этиологияли жигар циррозида тромбоцитлар морфологик тавсифи ўзгариб, қонда ёш тромбоцитлар устунлик қилади. Вирус этиологияли жигар циррозида суяк кўмиги мегакариоцитар ўсиғи фаолияти сусайиши тромбоцитлар ҳосил бўлиши камайишига олиб келади.

4. Жигар циррозида коагуляцион плазма гемостази гипокоагуляция томонига силжийди. Бу қон ивиш вақти, актив қисман тромбопластин вақти, протромбин вақти, ҳалқаро нормаллашган муносабат, плазманинг гепаринга толерантлиги ва тромбин вақти узайиши, фибриноген, тромботест даражаси, протромбин индекси камайиши билан номоён бўлади. Сурункали вирусли гепатитда коагуляцион гемостаз ўзгармайди.

5. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган беморларда геморрагик диатезлар қуйидаги нозологик тузилиши кузатилади: орттирилган коагулопатиялар 50-65%, орттирилган тромбоцитопения 37-53%, орттирилган тромбоцитопатия 70-87% ҳолатларда учрайди. Сурункали вирусли гепатитда орттирилган тромбоцитопатия 43-47% ҳолатда аниқланади.

6. Вирус этиологияли жигар циррози стандарт давосига орттирилган тромбоцитопатияни даволаш учун Аденозин препаратини қўллаш тромбоцитлар фаолиятини самарали яхшилайти ва геморрагик асоратлар ривожланиш хавфини камайтиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КУРБОНОВА ЗУМРАД ЧУТБАЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У
БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗОМ
ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.00.29- Гематология и трансфузиология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей Аттестационной комиссии при Кабинете Министра Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib696

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: **Бабаджанова Шоира Агзамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Махмудова Азиза Джумановна**
доктор медицинских наук, профессор

Таджиев Ботир Мирхашимович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский институт повышения квалификации врачей**

Защита диссертации состоится «29» 08 2019 г. в 11 часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № 641). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «9» VII 2019 г.
(протокол рассылки № 9 от «9» VII 2019 г.).



А. Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Набиева
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А. Л. Аляви
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учебных степеней, доктор
медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора (PhD) философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире первое место среди причин смерти при неопухолевых заболеваниях органов пищеварения занимает цирроз печени. Одной из наиболее частых причин возникновения хронического гепатита и цирроза печени является «...инфицирование вирусами гепатита В и С. По данным ВОЗ, инфицирование вирусами парентеральных гепатитов в мире составляет около 325 млн. человек, а более 500 млн. человек имеют безклиническое носительство вирусов. В 2015 г. вирусный гепатит стал причиной 1,34 млн случаев смерти, что превышает смертность от туберкулеза и ВИЧ»³. По данным исследования ряда ученых, эффективность функционирования системы гемостаза по предотвращению кровопотери, нарушений кровотока и восстановлению поврежденных сосудов и тканей определяется состоянием энергетического обмена организма: скорость образования и потребления различных компонентов системы гемостаза зависит от уровня метаболизма тканей. Физиология гемостатической системы тесно связана с функцией печени, поскольку гепатоциты синтезируют большинство коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоза. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гематомы, геморрагическая пурпура, носовые кровотечения, одонторея, меноррагии у пациентов с циррозами печени являются актуальными клиническими проблемами.

В мире проводятся научные исследования для достижения высокой эффективности по предупреждению нарушений системы гемостаза при хронических гепатитах и циррозах печени. В частности, описана клиническая картина геморрагического синдрома, изучены количественные и функциональные свойства тромбоцитов у больных хроническими гепатитами и циррозами печени невирусной этиологии. Проводятся исследования по совершенствованию диагностики и лечения нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии, разработан механизм оценки эффективности лечения приобретенной коагулопатии у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени. Профилактика геморрагического синдрома имеет важное значение в повышении эффективности лечения заболевания.

В нашей стране предпринимаются целенаправленные меры по повышению качества медицинской помощи и медицинских услуг, предоставляемых населению, в том числе повышение на новый уровень диагностику и лечение заболеваний, распространяемых опасными вирусами. Определены задачи исследования по «...повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению страны, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем

³«Глобальном докладе Всемирной Организации Здравоохранения о гепатите 2017 г.»(2017).

формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологических методов диагностики и лечения...»⁴. Реализация этих задач позволит снизить геморрагические осложнения путем повышения на новый уровень диагностику и лечение циррозов печени и хронических вирусных гепатитов и оказания своевременной медицинской помощи, совершенствования использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания населения.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП - 4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 – 2021 годы», в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП - 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлению Президента от 20 июня 2017 года ПП - 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», а также задач, обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В мире несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ранней диагностики, лечения, прогноза осложнений хронических вирусных гепатитов и цирроза печени, в последние годы в литературе продолжают обсуждаться вопросы о прогностической значимости ряда гемостатических показателей, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования, особенно, в части раннего выявления заболевания. Печень играет важную роль в гемостазе, поэтому диффузные поражения ее паренхимы приводят к сложным нарушениям свертывания крови (Hartmann M. et al, 2016). По последним данным, изменения гемостаза при циррозе печени затрагивают как прокоагулянтную, так и антикоагулянтную системы и вследствие сниженного резерва каждой из этих систем он легко смещается в сторону гипо- или гиперкоагуляции (Clevenger B. et al, 2014). В то же время у больных с циррозом печени гемостатическая система сбалансирована, так как уменьшение прокоагулянтных белков сопровождается также уменьшением уровней антикоагулянтных белков (Lisman T. et al, 2010). По данным проведенных исследований свертывания крови, у пациентов с декомпенсированным циррозом печени наблюдаются выраженные отклонения в сторону гипокоагуляции, которые свидетельствуют о том, что декомпенсированный цирроз печени является причиной приобретенной коагулопатии и ассоциируется с риском кровотечений

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тудан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

(Pluta A. et all, 2010). С другой стороны, при циррозе печени часто выявляется снижение числа тромбоцитов, причиной тромбоцитопении является гиперспленизм, приводящий к повышению секвестрации тромбоцитов в селезенке. У пациентов с печеночной недостаточностью уменьшается выработка тромбопоэтина, что также усугубляет развитие тромбоцитопении.

В Узбекистане в последние двадцать лет имеются работы под руководством Х.Я.Каримова, Т.О.Даминова, И.Р.Мавлянова, посвященные изучению роли изоформ цитохрома P450 в формировании адаптации гепатоцитов к факторам окружающей среды, оценке нитрергической системы гепатоцитов, слизистых оболочек желудка, кишечника и легких при различных патологических состояниях организма, но не разработана система диагностики и лечения нарушений факторов гемостаза при хроническом вирусном гепатите и циррозе печени. Отсутствуют убедительные сведения о сопряженности нарушений баланса звеньев гемостаза с этиологией и клиническими признаками патологии печени. Многие патогенетические аспекты геморрагического синдрома и роль в нем гемостатических сдвигов при хронических заболеваниях печени остаются не изученными.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Научные исследования по тематике диссертационной работы проводились в Ташкентской медицинской академии в соответствии с плановыми научно-исследовательскими работами № 006.01.03002 на тему: «Новые подходы к лечению гиперкоагуляционного синдрома при различных заболеваниях» (2014-2018).

Цель исследования: Изучение особенностей клинической картины и нарушений коагуляционного, тромбоцитарного гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии, совершенствование методов лечения.

Задачи исследования:

описать клиническую картину геморрагического синдрома у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии;

оценить количественные, морфологические и функциональные свойства тромбоцитов (адгезия, агрегация, ретракция) при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии;

провести сравнительную оценку нарушений коагуляционного гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии;

совершенствовать методы лечения и оценить эффективность терапии приобретенной тромбоцитопатии у больных циррозами печени вирусной этиологии.

Объектом исследования явились 142 больных с циррозами печени вирусной этиологии и хроническими вирусными гепатитами умеренной активности течения, получавших лечение в отделениях гематологии и гепатобилиарной патологии 1-клиники Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования являются материалы из венозной крови и костного мозга больных.

Методы исследования. В работе использованы клинические, гематологические, гемостазиологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проанализирован характер проявлений геморрагического синдрома у больных с циррозами печени и хроническими гепатитами вирусной этиологии;

установлено, что наиболее частой патологией системы гемостаза у больных с циррозами печени и хроническими гепатитами вирусной этиологии являются приобретенные тромбоцитопатии и приобретенные коагулопатии;

доказано, что при хроническом гепатите и циррозе печени вирусной этиологии нарушается морфологическая характеристика и функциональные свойства тромбоцитов;

установлено, что при циррозе печени вирусной этиологии тромбоцитопения обусловлена уменьшением образования тромбоцитов в костном мозге и явлениями гиперспленизма;

обосновано, что улучшение функциональных свойств тромбоцитов снижает риск возникновения геморрагических осложнений.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

выявлены значительные нарушения сосудисто - тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии;

дана оценка разработке методов профилактики, ранней диагностики и лечения геморрагического синдрома у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии;

совершенствованы методы диагностики нарушений коагуляционного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии и повышена эффективность лечения.

Достоверность результатов исследований подтверждается примененными в исследованиях теоретическими подходами и методами, современными гематологическими, гемостазиологическими и статистическими исследованиями, достаточным количеством больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная ценность результатов исследования заключается в уточнении механизмов развития геморрагического синдрома, в раскрытии патологии коагуляционного и тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии, включении в стандартную терапию препаратов, улучшающих функциональные свойства тромбоцитов и плазменных факторов свертывания крови.

Практической значимостью результатов исследований является внедрение практических рекомендаций, сформулированных на основании полученных результатов исследований, позволяющих предупредить и снизить риск

геморрагических осложнений, летальность, затраты на лечение и улучшить качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. По результатам научных исследований особенностей нарушений системы гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии:

утверждены методические рекомендации «Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопатии» (заключительная справка Министерства здравоохранения РУз № 8н-д/280 от 26 декабря 2018 года). Данные методические рекомендации позволили улучшить качество диагностики приобретенных тромбоцитопатий при ЦП вирусной этиологии, предупредить развитие геморрагического синдрома и повысить эффективность лечения;

научные результаты диагностики и лечения особенностей состояния гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии внедрены в практику научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови и многопрофильного медицинского центра Кашкадарьинской области (заключительная справка Министерства здравоохранения РУз № 8н-з/101 от 3 мая 2019 года). Результаты внедрения позволили улучшить качество диагностики больных с приобретенными тромбоцитопатиями при циррозе печени вирусной этиологии, предупреждению развития геморрагического синдрома, сокращению сроков лечения и улучшения качества жизни больных.

Апробация результатов исследовательской работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в частности 3 республиканских и 3 международных научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликованы 28 научных работ, из них 9 статей опубликованы в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, из них 8 статей в республиканских журналах, 1 статья в международном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 основных глав, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации состоит из 101 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современное представление о нарушении гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии (обзор литературы)» представлены сведения о рас-

пространенности хронических диффузных заболеваний печени, о роли печени в поддержании гемостаза, нарушения со стороны системы гемостаза при хронических заболеваниях печени, о геморрагических осложнениях при хронических гепатитах (ХГ) и циррозах печени (ЦП). Подробно рассмотрены патология коагуляционного и тромбоцитарно - сосудистого звена гемостаза при ХГ и ЦП.

Во второй главе диссертации «Клиническая характеристика больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии и методы исследования» освещены объекты и методы исследования. Клинические исследования выполнялись в отделении гематологии и гепатобилиарной патологии 1 клиники Ташкентской Медицинской Академии в течение 2016 – 2018 гг. В исследование включены 142 больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе 80 больных ЦП вирусной этиологии и 62 больных с ХВГ умеренной активности течения (рис.1).

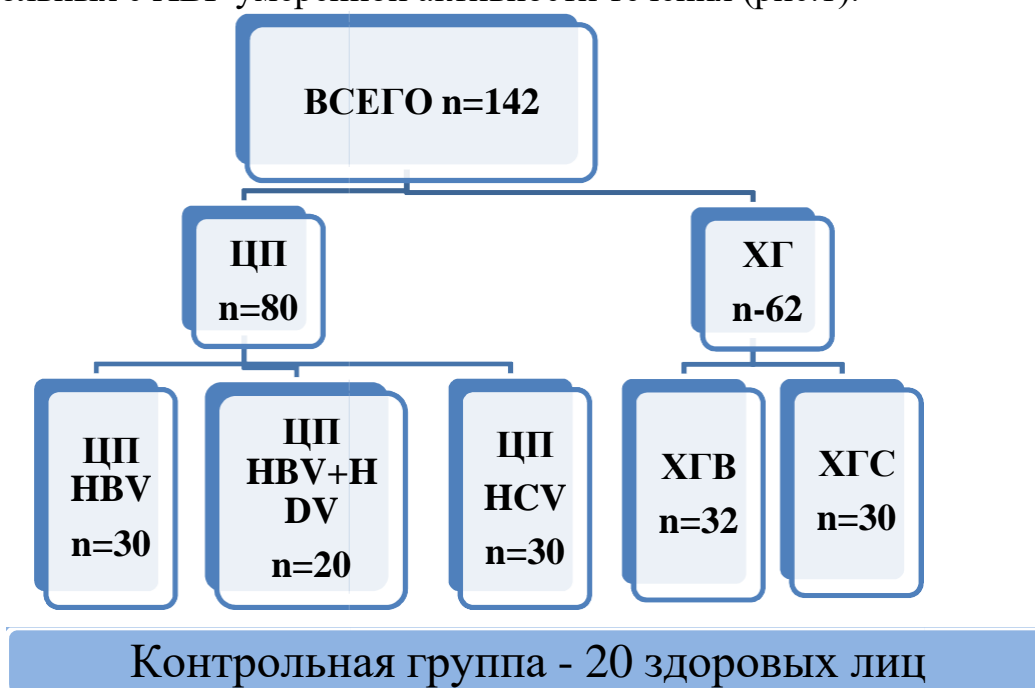


Рис. 1. Дизайн исследования

Все обследованные нами пациенты были разделены на 5 групп: 1 группу составили 30 больных с ЦП HBV этиологии, 2 группу 20 больных ЦП HBV+HDV этиологии, 3 группу 30 больных с ЦП HCV этиологии, в 4 группу были включены 32 больных с ХВГ В, в 5 группу 30 больных с ХВГ С. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых лиц, с отрицательными результатами на маркеры гепатита В и С.

Диагноз ЦП и степень печеночно-клеточной недостаточности устанавливался с учетом рекомендаций ВОЗ (2008), согласно классификации Чайлда-Пью на основе диагностических критериев. При установке диагноза цирроза печени и хронического гепатита вирусной этиологии обязательным являлось обнаружение маркеров вируса гепатита методом ПЦР исследования крови (ДНК вируса гепатита В (HBV) и РНК вируса гепатита С (HCV) и Д

(HDV)) с определением генотипов. У больных с ХГ и ЦП вирусной этиологии вирусная нагрузка была более 1.000.000 МЕ/мл.

Для установления степени фиброза у больных с ЦП проводились ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и фиброскан печени.

Всем больным проводились исследования общего анализа крови, пункциата костного мозга (миелограмма) и свертывающей системы (адгезия, агрегация, ретракция тромбоцитов, протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время).

Все цифровые данные были обработаны методом вариационной статистики. Расчет и статистический анализ проводился с использованием статистического пакета для Window's. все данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Статистическая значимость различий между контролем и опытными группами сравнивалась с использованием теста Стьюдента и значения $P < 0,05$ считались достоверными.

В третьей главе «**Клинические особенности синдрома кровоточивости у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии**» описаны типы геморрагического синдрома на основании изучения жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективных данных больных.

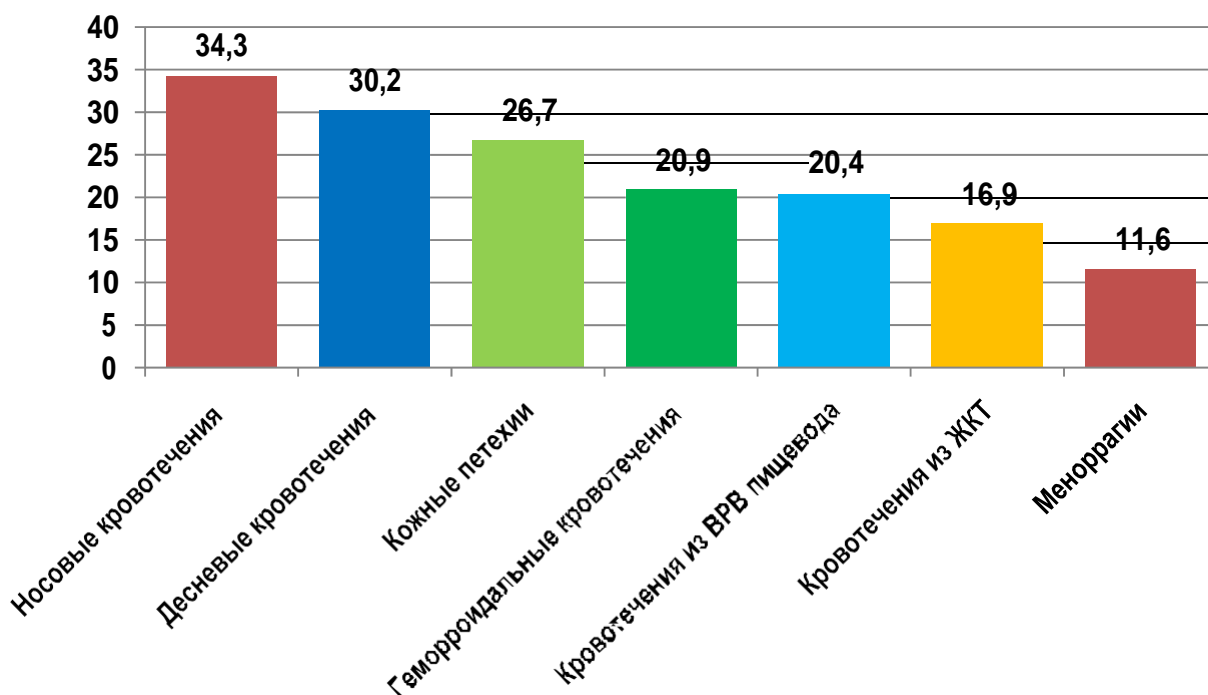


Рис. 2. Симптомы кровоточивости у больных ХВГ и ЦП

У обследованных нами больных наблюдались, характерные признаки кровоточивости: носовые кровотечения встречались у 59 (34,3%) больных, десневые кровотечения у 52 (30,2%), кожные петехии у 46 (26,7%), геморроидальные кровотечения у 36 (20,9%), кровотечения из ВРВ пищевода у 35

(20,4%), кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 29 (16,9%) и меноррагии у 20 (11,6%) больных (рис. 2).

В четвертой главе «**Цитоморфологическая и функциональная характеристика тромбоцитов у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии**» приведены данные количественных изменений тромбоцитов, адгезивной, агрегационной функции тромбоцитов и морфологическая их характеристика. Исследования гемограммы показали, что в основных группах с ЦП вирусной этиологии имеется отчетливая тенденция к умеренной тромбоцитопении. При ЦП вирусной этиологии в значительной степени причиной тромбоцитопении явилась панцитопения, обусловленная явлениями гиперспленизма (табл. 1).

Таблица 1

Показатели периферической крови у больных ХВГ и ЦП

Группы	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л
Контрольная группа (n=20)	222±21,21	4,22±0,37	5,95±1,01
1 группа (n=30)	148±25,8*	2,88±0,16**	3,54±0,32*
2 группа (n=20)	146±32,9	2,83±0,21**	3,49±0,19*
3 группа (n=30)	105±33,5**	3,47±0,54	4,89±0,69
4 группа (n=21)	247±39,6	3,62±0,53	6,06±1,99
5 группа (n=20)	198±44,7	3,46±0,30	5,48±1,17

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01)

Как видно из таблицы, в группах с ХВГ количество тромбоцитов и лейкоцитов были в пределах нормальных значений.

Изучение показателя MPV показало, что при ЦП достоверно увеличивается средний объем тромбоцитов, что свидетельствует о преобладании в крови молодых форм тромбоцитов в ответ на укорочение их продолжительности жизни. При ХГ изменения показателей среднего объема тромбоцитов не было выявлено.

Тромбоцитарный индекс PDV показывает, что при ЦП вирусной этиологии ХВГ наблюдается достоверное увеличение анизоцитоза тромбоцитов.

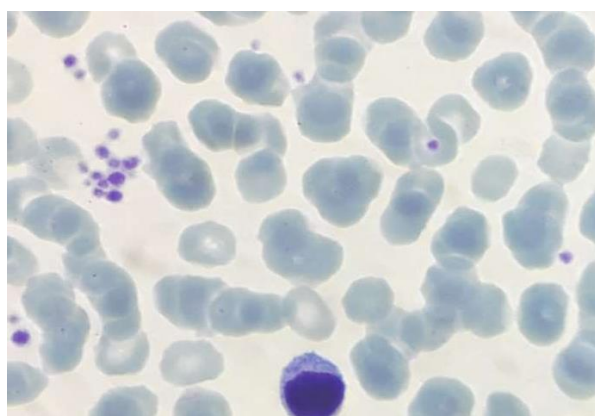
При изучении тромбокрита (PCT) было установлено, что количество тромбоцитов снижается в группах с ЦП вирусной этиологии. При ХВГ эти показатели были аналогичны данным контрольной группы (табл. 2).

Тромбоцитарные индексы при ХВГ и ЦП

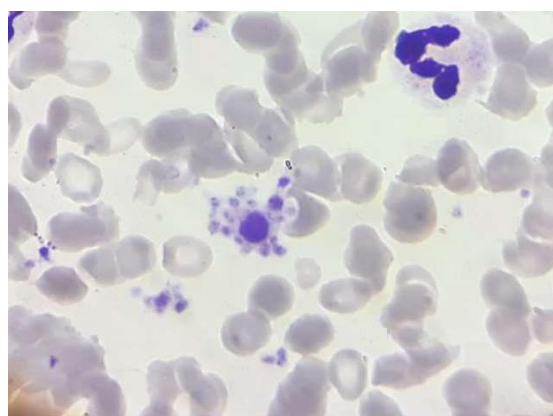
Группы	MPV, фл	PDV, %	PCT, %
Контрольная группа (n=20)	8,25±0,64	13,45±0,51	0,28±0,01
1 группа (n=30)	13,27±1,17***	29,30±1,21***	0,10±0,008***
2 группа (n=20)	13,57±0,70***	30,57±0,82***	0,10±0,008***
3 группа (n=30)	10,52±0,76*	22,91±0,92***	0,08±0,008***
4 группа (n=21)	8,52±0,62	19,21±1,14***	0,26±0,01
5 группа (n=20)	7,95±0,66	20,24±1,02***	0,25±0,01*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

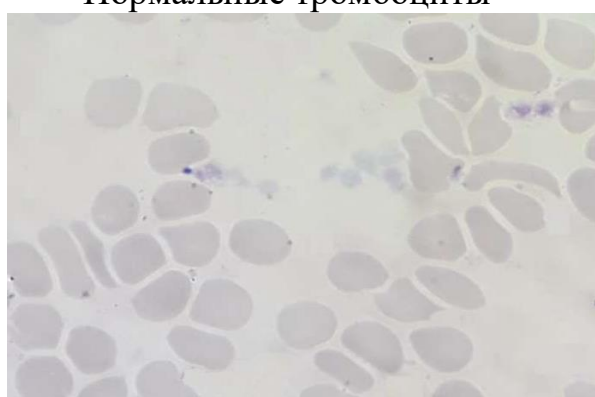
При изучении морфологических особенностей тромбоцитов было обнаружено, что при ЦП увеличено количество макропластинок тромбоцитов с отсутствием или уменьшением гранулмера (рис. 3 и 4).



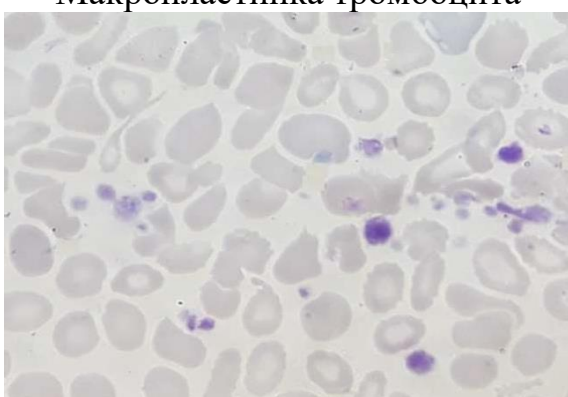
Нормальные тромбоциты



Макропластинка тромбоцита



Тромбоциты без гранулмеров



Анизоцитоз тромбоцитов

Рис.3. Морфологические особенности тромбоцитов при ХВГ и ЦП

При ХГ достоверных нарушений морфологии тромбоцитов не было выявлено (табл. 3)

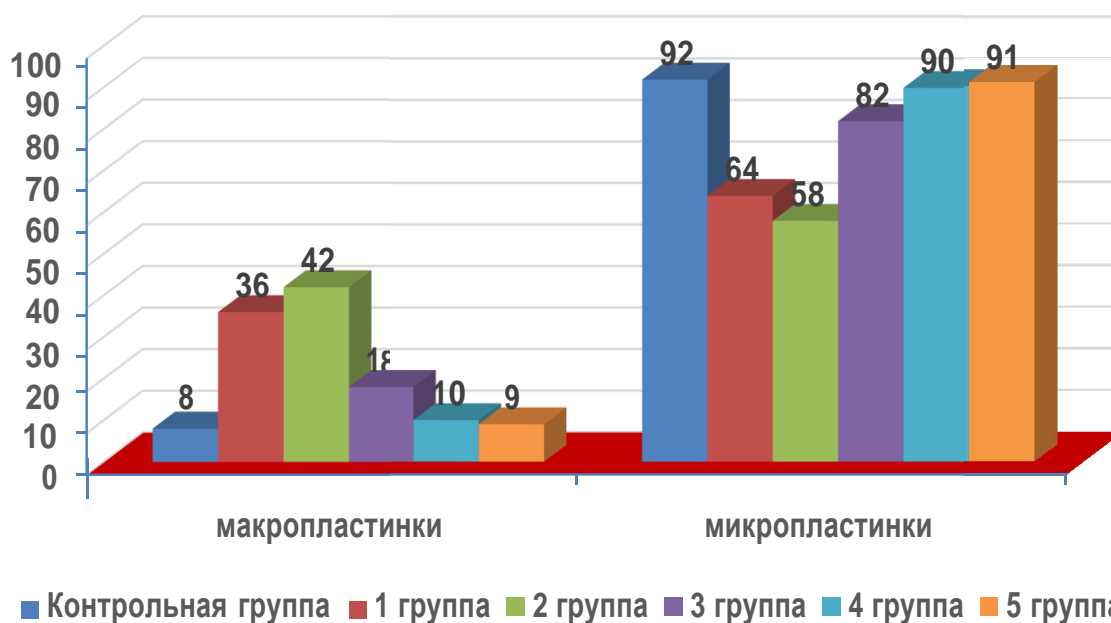


Рис.4. Анизоцитоз тромбоцитов у больных ХВГ и ЦП

Таблица 3

Морфология тромбоцитов у больных ЦП и ХВГ

Группы	Пластинки с грануломером, %	Пластинки с уменьшением грануломера, %	Тромбоциты без грануломера, %
Контрольная группа (n=20)	95,15± 2,32	3,21± 0,34	1,64± 0,08
1 группа (n=30)	58,74 ± 5,21***	21,83± 1,54***	19,43±1,96***
2 группа (n=20)	53,32 ± 4,32***	25,12± 1,68***	21,56±1,02***
3 группа (n=30)	66,17 ± 3,70***	17,29 ± 1,67***	16,54±1,88***
4 группа (n=21)	85,72 ± 2,78*	8,44 ± 0,90***	5,84 ± 0,69***
5 группа (n=20)	87,59 ± 2,66*	7,19 ± 0,68***	5,22± 0,82***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Для определения причинно-следственных связей тромбоцитопении и поражения костного мозга при ЦП вирусной этиологии нами был проведен развернутый цитологический анализ красного костного мозга с подсчетом клеток у 15 больных ЦП HBV этиологии и у 14 больных ЦП HCV этиологии.

Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга показал, что в группах с циррозом печени вирусной этиологии в костном мозге преобладали голаядерные и недейательные мегакариоциты, а количество тромбоцит содержащих мегакариоцитов и мегакариоцитов с отшнуровкой тромбоцитов почти в 2 раза было снижено. Эти данные свидетельствуют о выраженной депрес-

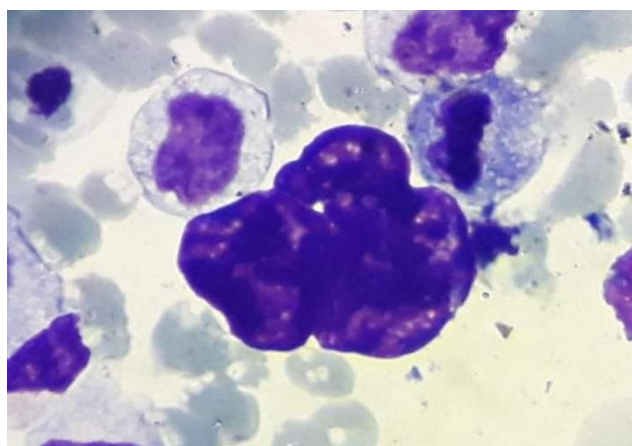
сии этого ростка и значительном нарушении выработки тромбоцитов в костном мозге ЦП вирусной этиологии (табл. 4, рис. 5).

Таблица 4

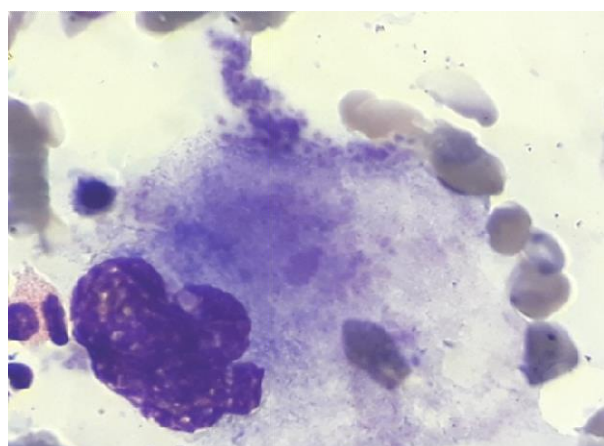
Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга у больных ЦП вирусной этиологии

Мегакариоциты	Контрольная группа (n=15)	1 группа (n=15)	3 группа (n=14)
Голоядерные мегакариоциты, %	30,3±1,7	17,9±2,1***	16,6±0,5***
Недеятельные мегакариоциты, %	33,3±1,8	19,5±1,9***	17,8±0,6***
Тромбоцит содержащие мегакариоциты, %	24,1±1,6	32,2±1,5**	34,4±0,9***
Мегакариоциты с отшнуровкой тромбоцитов, %	12,3±1,1	30,4±1,3***	31,2±0,8***

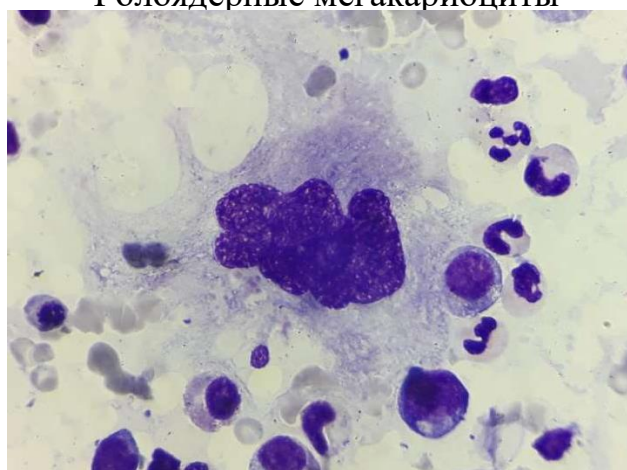
Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)



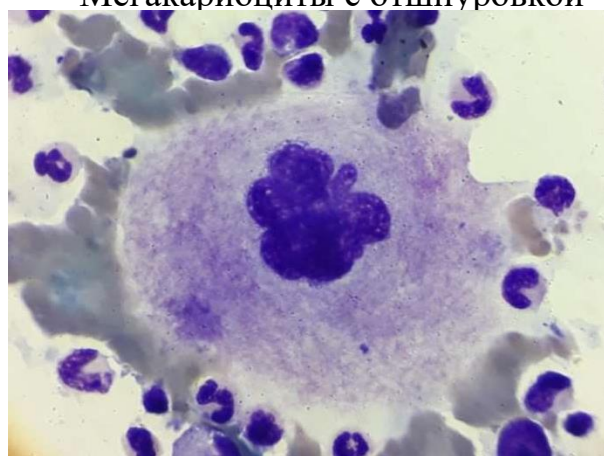
Голоядерные мегакариоциты



Мегакариоциты с отшнуровкой



Недеятельные мегакариоциты



Тромбоцитсодержащие
Мегакариоциты

Рис.5. Типы мегакариоцитов у больных ЦП вирусной этиологии.

Обобщая изложенное, можно заключить, что ЦП вирусной этиологии сопровождался существенными изменениями процесса гемоцитопоэза в

красном костном мозге. Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга показал, что при ЦП вирусной этиологии наблюдается выраженная депрессия этого ростка.

Изучение адгезивной способности тромбоцитов выявило достоверное снижение данного показателя при ЦП вирусной этиологии во всех трех группах. Показатели адгезивной способности тромбоцитов у больных ХВГ В и С были аналогичны данным контрольной группы (рис. 6).

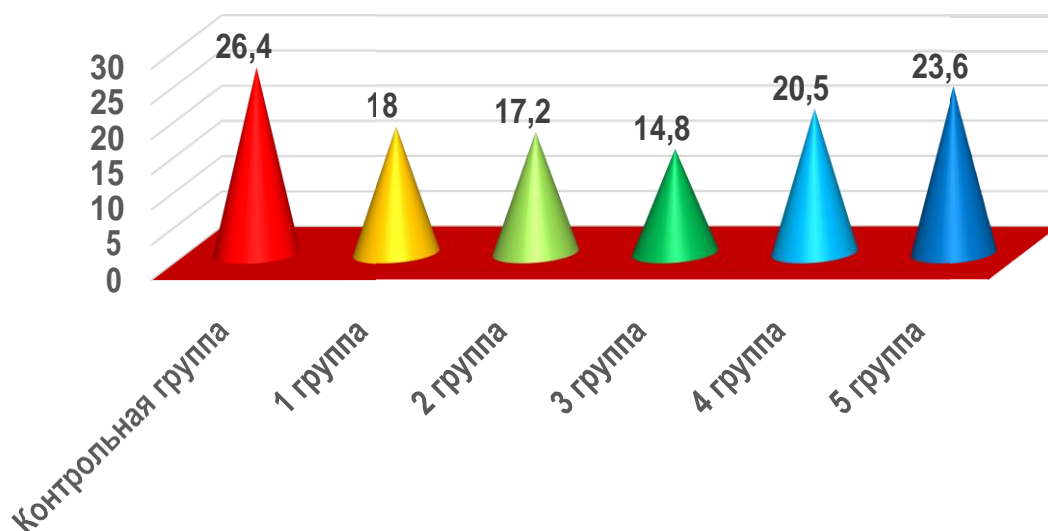


Рис.6. Адгезия тромбоцитов больных ХГ и ЦП вирусной этиологии.

Изучение агрегационных свойств тромбоцитов проводилось в двух разведениях гемолитат-агрегационного теста: первое разведение 10^{-2} (ГАТ 10^{-2}) и второе разведение 10^{-6} (ГАТ 10^{-6}). Выявленное снижение агрегационных свойств тромбоцитов наблюдалось в первом и втором разведениях гемолитат-агрегационного теста во всех группах с ЦП и ХВГ.

Изучение времени ретракции тромбоцитов показало, что исходные показатели у больных во всех группах с ХВГ и ЦП были увеличены, что характерно для состояния гипокоагуляции (табл.5).

Таблица 5
Состояние тромбоцитарного гемостаза у больных ХВГ и ЦП

Группы	ГАТ 10^2 , сек	ГАТ 10^6 , сек	Ретракция
Контрольная группа (n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1 группа (n=30)	112,2±10,3***	138,0±8,7***	0,50±0,01***
2 группа (n=20)	108,4±9,7***	131,1±12,6***	0,52±0,02***
3 группа (n=30)	98,9±8,3***	131,2±11,6***	0,47±0,02***
4 группа (n=21)	37,6±2,7***	73,9±8,9***	0,38±0,02*
5 группа (n=20)	35,4±2,2***	62,3±5,8***	0,40±0,02**

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Таким образом, у больных ЦП вирусной этиологии развивается приобретенная тромбоцитопатия, которая характеризуется снижением адгезивных свойств тромбоцитов на 10-26%, увеличением времени ретракции кровяного сгустка на 47-62% и в еще более значительной степени нарушением агрегационных свойств тромбоцитов в 4-7 раз.

Для изучения сравнительной эффективности лечения приобретенных тромбоцитопатий при ЦП вирусной этиологии проведены исследования в двух группах больных. Первую группу составили 30 больных с ЦП вирусной этиологии, получавшие комбинированную терапию приобретенных тромбоцитопатий с аденозинтрифосфорной кислотой: АТФ 10 мг 1,0 внутримышечно 10 дней, этамзилат 12,5% 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней, магне В6 100/10 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней.

Вторую группу составили 30 больных с ЦП вирусной этиологии, которым была назначена комбинированная терапия тромбоцитопатии с применением Аденозина: Аденозин 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней, этамзилат 12,5% 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней, магне В6 100/10 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней.

«Аденозин» раствор для инъекции, производства Индия (Claris Injatables Limited). Действующее вещество аденозин. Форма выпуска: раствор для инъекций 3 мг/мл; по 2 мл раствора в стеклянном флаконе. Состав: каждый мл препарата содержит активное вещество аденозин 3 мг; вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций. Фармакологические свойства: эндогенное биологически активное вещество, принимает участие в различных процессах в организме. Возникновение многих эффектов Аденозина связано с активацией аденозиновых рецепторов. Начало действия немедленное. Фармакокинетика: метаболизм быстрый, путем дезаминирования, прежде всего до инозина.

Наиболее впечатляющие результаты коррекции гемастазиологических показателей при приобретенной тромбоцитопатии у больных с ЦП вирусной этиологии продемонстрировало результаты применения Аденозина. Уже к первому контрольному сроку на 5-й день лечения все показатели давали столь выраженный прирост, какого не удавалось продемонстрировать при лечении АТФ (табл.6).

Таблица 6

Адгезия тромбоцитов при лечении приобретенной тромбоцитопатии, %

Показатели	Сроки исследования		
	До лечения	5 дней	10 дней
АТФ (n=20)	18,5±2,3	19,6±2,5	21,2±3,2
Аденозин (n=20)	18,2±2,1	22,1±3,2	28,2±2,6**

Примечание: * - различия относительно данных группы до лечения значимы (** - P<0,01)

В сроки, предусмотренными схемой лечения, терапия Аденозином при приобретенной тромбоцитопатии у больных с ЦП вирусной этиологии по-

зволяла добиться существенного улучшения показателей гемостаза, чем применение АТФ (табл.7).

Таблица 7

Агрегация тромбоцитов при лечении приобретенной тромбоцитопатии

Показатели		Сроки исследования		
		До лечения	5 дней	10 дней
АТФ (n=20)	ГАТ 10 ⁻²	113,6±8,2	96,3±8,3	70,5±5,0***
	ГАТ 10 ⁻⁶	129,3±9,6	103,1±8,4*	82,9±4,1***
Аденозин (n=20)	ГАТ 10 ⁻²	112,7±9,5	68,5±5,2***^^	17,4±2,2***^^^
	ГАТ 10 ⁻⁶	138,3±6,1	76,9±4,3***^^	36,9±1,8***^^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы АТФ значимы (^ - P<0,01, ^^ - P<0,001).

Как видно из данных, приведенных в таблицах 6 и 7, лечение Аденозином оказалось более эффективным, чем с препаратом АТФ. Исследованные свойства тромбоцитов, как адгезия и агрегация при приобретенной тромбоцитопатии нормализовалась уже на 10 день применения Аденозина, тогда как использование АТФ на этот срок привело только лишь к улучшению исследуемых показателей.

В пятой главе диссертации «Сравнительная гемостазиологическая характеристика приобретенных коагулопатий у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии» приведены данные нарушений синтетической функции печени, уменьшение синтеза факторов свертывания крови, что обычно происходит при выраженном поражении печени.

У больных с ЦП HBV, HBV+HDV и HCV этиологии имелись выраженные нарушения первой фазы плазменного гемостаза, т.е. смещены в сторону гипокоагуляции. Были определены время свертывания крови и активное частичное тромбопластиновое время. В 1 группе начало времени свертывания крови было 352,23± 20,89 сек.***, во 2 группе 372,55 ± 8,0 сек.***, в 3 группе 342,17 ± 28,7 сек.***, в контрольной группе 125,30± 14,02 сек. Конец времени свертывания крови в 1 группе был 482,53± 30,37 сек.***, во 2 группе 488,4 ± 10,7 сек.***, в 3 группе 476,47±28,96 сек.***, в контрольной группе 248,0 ± 16,16 сек. Активное частичное тромбопластиновое время в 1 группе был 39,4 ± 3,22 сек.*, во 2 группе 41,0±0,51 сек.***, в 3 группе 38,9±1,14 сек.***, в контрольной группе 29,1 ± 3,39 сек. У больных ХВГ В и С показатели первой фазы плазменного гемостаза были в пределах нормы и достоверно не отличались от данных контрольной группы: в 4 группе начало времени свертывания крови было 119,52 ± 13,79 сек., конец 230,33 ± 15,14 сек, активное частичное тромбопластиновое время 28,8 ± 1,69 сек, в 5 группе начало времени

свертывания крови было $116,40 \pm 12,72$ сек., конец $224,45 \pm 24,47$ сек., активное частичное тромбопластиновое время $27,8 \pm 1,83$ сек.

Изучения второй фазы плазменного звена гемостаза показали значительное смещение системы гемостаза в сторону гипокоагуляции у больных ЦП HBV, HBV+HDV и HCV этиологии. В 1 группе протромбиновое время было $24,7 \pm 1,4$ сек.*, протромбиновый индекс $49,5 \pm 3,5$ %*, международное нормализованное отношение $1,9 \pm 0,09$ ***, во 2 группе протромбиновое время было $25,2 \pm 1,4$ сек.*, протромбиновый индекс $47,3 \pm 3,2$ %*, международное нормализованное отношение $2,0 \pm 0,08$ ***, в 3 группе протромбиновое время $22,7 \pm 1,9$ сек.*, протромбиновый индекс $55,0 \pm 4,3$ %*, международное нормализованное отношение $1,7 \pm 0,07$ *, в контрольной группе протромбиновое время было $15,5 \pm 1,1$ сек., протромбиновый индекс $95,6 \pm 11,2$ %, международное нормализованное отношение $1,0 \pm 0,09$.

Исследования второй фазы свертывания крови больных с ХВГ были близки к показателям контрольной группы: в 4 группе протромбиновое время было $15,6 \pm 1,2$ сек., протромбиновый индекс $93,57 \pm 17,36$ %, международное нормализованное отношение $1,1 \pm 0,14$, в 5 группе протромбиновое время $15,8 \pm 1,4$ сек., протромбиновый индекс $96,05 \pm 13,19$ %, международное нормализованное отношение $1,2 \pm 0,11$.

При исследовании третьей фазы свертывания крови была обнаружена выраженная гипокоагуляция при ЦП вирусной этиологии. В 1 группе фибриноген был $155,0 \pm 20,0$ мг%*, тромбиновое время $37,0 \pm 4,2$ сек*, толерантность плазмы к гепарину $518,5 \pm 38,7$ сек.***, во 2 группе фибриноген был $138,0 \pm 21,3$ мг%*, тромбиновое время $37,7 \pm 3,2$ сек*, толерантность плазмы к гепарину $502,0 \pm 29,3$ сек.***, в 3 группе фибриноген был $159,0 \pm 16,7$ мг%*, тромбиновое время $37,7 \pm 4,3$ сек*, толерантность плазмы к гепарину $502,0 \pm 34,8$ сек.***, в контрольной группе фибриноген был $290,4 \pm 60,5$ мг%, тромбиновое время $26,7 \pm 1,7$ сек., толерантность плазмы к гепарину $310,0 \pm 57,6$ сек. В группах с ХВГ эти показатели были аналогичны данным контрольной группы: в 4 группе фибриноген был $257,0 \pm 60,0$ мг%, тромбиновое время $28,4 \pm 2,5$ сек., толерантность плазмы к гепарину $335,3 \pm 28,4$ сек., в 5 группе фибриноген был $241,1 \pm 55,50$ мг%, тромбиновое время $27,7 \pm 1,8$ сек., толерантность плазмы к гепарину $364,4 \pm 40,9$ сек.

Таким образом, проведенное нами изучение показателей плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза у больных ЦП вирусной этиологии показало наличие существенных отклонений в сторону гипокоагуляционного сдвига в трех фазах коагуляционного гемостаза. Больные с ХВГ В и С не имели отклонений в коагуляционном звене гемостаза.

ВЫВОДЫ

1. Геморагический синдром у больных ЦП в стадии декомпенсации (класс В по Чайлд Пью) проявлялся носовыми кровотечениями у 34,3%, десневными кровотечениями у 30,2%, кожными петехиями у 26,7%, геморроидальными кровотечениями у 20,9%, кровотечениями из ВРВ пищевода у

20,4%, кровотечениями из желудочно-кишечного тракта у 16,9% и меноррагиями у 11,6% больных. В группах больных с ХВГ носовые кровотечения и кожные петехии встречались у 9,6% больных, десневые кровотечения у 3,1% больных.

2. Изучение показателей тромбоцитарного звена гемостаза показало наличие выраженных функциональных нарушений со стороны тромбоцитов при циррозе печени, которые проявлялись снижением адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов. Эти изменения начинаются проявляться уже на стадии хронического гепатита и достигают своего максимума при сформировавшихся циррозах печени.

3. При ЦП вирусной этиологии нарушается морфологическая характеристика тромбоцитов, за счет преобладания в крови молодых форм тромбоцитов. При циррозах печени вирусной этиологии характерны угнетение функции мегакариоцитарного ростка костного мозга с уменьшением образования тромбоцитов.

4. При ЦП состояние плазменно-коагуляционного гемостаза существенно отклоняется в сторону гипокоагуляции. Это проявляется удлинением ВСК, АЧТВ, ПВ, МНО, ТПГ и ТВ, уменьшением количества фибриногена, степени тромботеста, ПТИ. Больные ХВГ не имеют отклонений в коагуляционном звене гемостаза.

5. Исследования показали, что у больных с ЦП вирусной этиологии наблюдается следующая нозологическая структура геморрагических диатезов: приобретенные коагулопатии встречались в 50-65% случаев, приобретенные тромбоцитопении 37-53%, приобретенные тромбоцитопатии 70-87%. При ХВГ наблюдалась приобретенная тромбоцитопатия в 43-47% случаев.

6. Включение в стандартную терапию ЦП вирусной этиологии лечение приобретенной тромбоцитопатии препаратом Аденозин эффективно улучшает функциональные свойства тромбоцитов и снижает риск возникновения геморрагических осложнений.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR
OF SCIENCE AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KURBONOVA ZUMRAD CHUTBAEVNA

**FEATURES OF HEMOSTASIS SYSTEM
DISORDERS IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS
WITH VIRAL ETIOLOGY**

14.00.29- Hematology and transfusiology

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

Tashkent-2019

This dissertation of PhD has been registered with the number B2018.2.PhD/Tib696 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan

The dissertation has been prepared at Tashkent medical academy

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council and on the website of «Ziynet» information and educational portal.

Scientific supervisor:

Babadjanova Shoirra Agzamovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Machmudova Aziza Djumanovna
doctor of medical sciences, professor

Tadjiev Botir Mirxashimovich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education

The defence of the dissertation will take place on «29» 02 2019 year 11 at the meeting of the Scientific Council DSc 27.06.2017.Tib.30.02 on award of scientific degrees at Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, street Farabiy 2. tel/fax: (+99878) 150-78-25).

Dissertation is available in Information and Resource center of Tashkent medical academy (registered № 641). Address: 100109, Tashkent, Farobi street, 2. Tashkent medical academy, 2-training building «B» wing, 1-floor, 7-cabinet. Tel / Fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «9» VII 2019 year.
(mailing report № 9 on 9, VII 2019 year).



A.G.Gadaev
Chairman scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

D.A.Nabieva
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, dotsent

A.L.Alyavi
Chairman scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of research: To study the clinical features and disorders of coagulation and platelet hemostasis in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis with viral etiology.

The object of research: 142 patients with cirrhosis of the liver with viral etiology and chronic viral hepatitis of moderate activity of the course, treated in the departments of hematology and hepatobiliary disorders of the 1st clinic of the Tashkent Medical Academy.

The subject of the study was venous blood samples and bone marrow.

The scientific novelty of research is following:

frequency of occurrence and nature of manifestations of hemorrhagic syndrome in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis with viral etiology;

it has been found out the most common pathology of hemostasis system is acquired thrombocytopathy and acquired coagulopathy;

it has been proven that liver cirrhosis with viral etiology destroys the morphological characteristics and functional properties of platelets;

it has been shown that in case of liver cirrhosis with viral etiology thrombocytopenia is caused by decreasing of producing of platelets in bone marrow and developing hypersplenism;

it is substantiated that the improvement of the functional properties of platelets reduces the risk of hemorrhagic complications.

The implementation of the research results:

The results of comprehensive study of hemostatic system disorders in chronic hepatitis and liver cirrhosis with viral etiology has been introduced into practice of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Multidisciplinary Centre of Kashkadarya region (act of the implementation № 8H-3/101 from 03.05.2019).

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, three chapters, conclusion and a list of used literature. The volume of the thesis is 101 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л., Носирова Г.Б. Диагностика приобретенных коагулопатий у больных циррозом печени вирусной этиологии //Тошкент тиббиёт академияси ахборотнома-си. – Тошкент, 2015. – №4. – Б. 50-53 (14.00.00; №13).

2. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Каримов З., Файзулина Л., Хожиев Ш. Диагностика геморрагического синдрома у больных с циррозом печени вирусной этиологии //Инфекция, иммунитет и фармакологи-я. –Тошкент, 2015. – №1. – Б. 32-37(14.00.00; №15).

3. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б. Геморрагический синдром у больных с циррозом печени вирусной этиологии//Инфекция, им-мунитет и фармакология. –Тошкент, 2016. – №2. – Б. 27-30 (14.00.00; №15).

4. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л., Ташбоев А.С. Сравнительная характеристика цитопенического синдрома у больных циррозом печени В и С вирусной этиологии //Тошкент тиббиёт ака-демияси ахборотнома-си. – Ташкент, 2016. – №1. – Б. 66-69 (14.00.00; №13).

5. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Нарушение сосудисто – тромбо-цитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии //Биология ва тиббиёт муаммолари. –Самарқанд, 2018. – Б. 39-43 (14.00.00; №19).

6. Babadjanova S.A., Kurbonova Z.C. Violations of coagulative hemostasis in patients with liver cirrhosis of the viral etiology //European science review. – Vienna, 2018. -№ 7-8.-P. 122-125 (14.00.00; №19).

7. Бабаджанова Ш.А., Мусаева Н.Б., Курбонова З.Ч. Оценка нарушений коагуляционного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии //Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тош-кент, 2018. - №6.- Б. 8-12(14.00.00; №8).

8. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Мусаева Н.Б., Бахадирова А.А., Нормуродов Ж.А., Намазова Н.К., Нуритдинова М.А. Клинические особен-ности геморрагического синдрома у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии//Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени. –Тошкент, 2018. – №4 (93). –Б. 87-92(14.00.00; №17).

9. Бабаджанова Ш.А., Джамалова Ш.А., Курбонова З.Ч., Таирова Г.Б., Нурмухамедова Ч.Ж. Цитоморфологическая характеристика костного мозга у больных циррозом печени//Назарий ва клиник тиббиёт. –Тошкент, 2019. – №2. –Б. 29-32 (14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; II part)

10. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Файзулина Л., Каримов З., Хожиев Ш. Характеристика цитопенического синдрома у подро-стков с циррозом печени В и С вирусной этиологии // Узбекистон педиатрла-

рининг VII съезди «Ўзбекистонда болалар соғлигини муҳофизат қилишнинг устувор йўналишлари ва модернизацияси» тезислар тўплами. – Т., 2014. – С. 25.

11. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л., Файзулина Л., Каримов З., Хожиев Ш. Сравнительный анализ гематологических показателей у больных с циррозом печени В и С вирусной этиологии // Tibb elmleri doktoru, professor Hidayet Bilal Oglu Isaevin 70 illik yubileyine hesr edilmiz elmi-praktiki konfransin materiallari. – Баку, 2014. – С. 116-117.

12. Курбонова З.Ч., Madrariimov A.L., Tashboev A S.Characteristics syndrome cytopenia in patients with liver cirrhosis of viral etiology B and C. Young scientist day topical issues in medicine, materials of the 4th scientific – practical conference. - Tashkent, 2015. – P. 192-193.

13. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л., Ташбоев А.С. Диагностика приобретенных коагулопатий у подростков, больных циррозом печени // Ўзбекистон педиатрлар ассоциацияси Республика илмий-амалий конференция материаллари.- 2015. – Б. 33-34.

14. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л., Ташбоев А.С. Цитопенический синдром у подростков с циррозом печени // Ўзбекистон педиатрлар ассоциацияси Республика илмий-амалий конференция материаллари. – Ташкент, 2015. – Б.53-54.

15. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л., Ташбоев А.С. Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарной системы гемостаза у подростков с циррозом печени // Ўзбекистон педиатрлар ассоциацияси Республика илмий-амалий конференция материаллари.– Ташкент, 2015. – Б. 54.

16. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Ташбоев А.С., Унайбаева Ж.А.Цитологический анализ красного костного мозга у больных с циррозом печени // Ўзбекистон педиатрлар ассоциацияси Республика илмий-амалий конференция материаллари. –Тошкент, 2015. – Б. 68.

17. Kharitidi F.T., Курбонова З.Ч. Evaluation of the condition of the vascular – thrombocytic hemostasis system in the patients with cirrhosis of the liver // Young scientist day topical issues in medicine, materials of the 5th scientific – practical conference. - Tashkent, 2016. – P. 162-163.

18. Курбонова З.Ч., Unaybaeva J.A., Shodieva D.J., Umarova Z.A., Bukabaev Z.H.Cytological red analysis of the bone marrow in patients with cirrhosis of the liver // Young scientist day topical issues in medicine, materials of the 5th scientific – practical conference. - Tashkent, 2016. – P. 163-164.

19. Курбонова З.Ч., Джураева Ш.Ю., Джураева Д.Э., Мусаева Н.Б. Цитологический анализ красного костного мозга у больных с циррозом печени вирусной этиологии // Узбекистон педиатрлар ассоциацияси, Узбекистон акушер-гинекологлар ассоциацияси республика конференцияси тезислар тўплами. – Тошкент, 2016. – С. 26-27.

20. Курбонова З.Ч. Состояние феррокинетики у больных циррозом печени вирусной этиологии // Узбекистон педиатрлар ассоциацияси, Узбекистон акушер-гинекологлар ассоциацияси республика конференцияси тезислар тўплами. – Тошкент, 2016. – С. 37.

21. Курбонова З.Ч. Сравнительный анализ гематологических показателей у больных с циррозом печени В и С вирусной этиологии // Ўзбекистон гематологлари ва трансфузиологларининг IV халқаро ўзбек-турк илмий-амалий конгресси. - Тошкент, 2017, - Б. 30-32.

22. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Тожибоева Д.А. Характеристика адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов у больных с циррозом печени вирусной этиологии // Ўзбекистон гематологлари ва трансфузиологларининг IV халқаро ўзбек-турк илмий-амалий конгресси. - Тошкент, 2018, - Б. 19-21.

23. Курбонова З.Ч., Тожибоева Д.А. Система цитокинов у больных хроническими вирусными гепатитами В и С // Ўзбекистон гематологлари ва трансфузиологларининг IV халқаро ўзбек-турк илмий-амалий конгресси. - Тошкент, 2018, - Б. 30-32.

24. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопении: Методик тавсиянома. - Тошкент, 2018. –19 б.

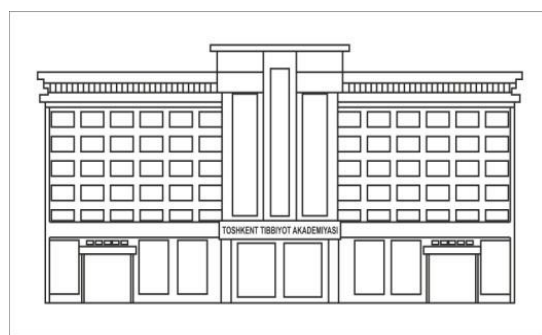
25. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Характеристика нарушений сосудисто -тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии: Методик қўлланма.- Тошкент, 2018. –26 б.

26. Курбонова З.Ч. Сравнительная эффективность препаратов Аденозина и АТФ при лечении приобретенной тромбоцитопатии // Сборник материалов III международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего от разработки до внедрения», Оренбург, 2019. -С. 483.

27. Курбонова З.Ч. Изучение агрегационной функции тромбоцитов у больных с циррозами печени вирусной этиологии // Сборник материалов III международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего от разработки до внедрения», Оренбург, 2019. -С. 482.

28. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Функциональная характеристика тромбоцитов у больных циррозами печени вирусной этиологии // XXII Международная научно-практическая конференция «Российская наука в современном мире», Москва, 2019.- С. 47-48.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди



M UHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIM I

Разрешено к печати: 5 июля 2019 года
Объем – 2,07 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»
Заказ № 0387-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru