

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШУКУРОВА ФАЗИЛАТ НАРМАМАТОВНА

**СУРУНҚАЛИ ГЕПАТИТЛАР БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
АССОЦИИРЛАНГАН АРТРИТНИНГ КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШНИНГ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шукурова Фазилат Нармаматовна

Сурункали гепатитлар билан касалланган

беморларда ассоциирланган артритнинг

кечиши ва даволашнинг хусусиятлари..... 3

Шукурова Фазилат Нармаматовна

Особенности течения и лечения больных

ассоциированным артритом при хронических

вирусных гепатитах..... 25

Shukurova Fazilat Narmamatovna

Features of the course and treatment of patients

with associated arthritis in chronic viral hepatitis..... 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 52

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШУКУРОВА ФАЗИЛАТ НАРМАМАТОВНА

**СУРУНҚАЛИ ГЕПАТИТЛАР БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
АССОЦИИРЛАНГАН АРТРИТНИНГ КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШНИНГ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib1157 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Каримов Маъриф Шакирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ахмедов Халмурад Садуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Сабиров Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ 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. Бугунги кунда вирусли гепатитлар (ВГ) дунё миқёсида соғлиқни сақлашнинг муҳим тиббий ва ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб, ногиронлик ҳамда ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Йирик илмий тадқиқот марказларининг маълумотларига кўра, «...гепатит С вируси (НСV) нафақат жигарнинг вирусли касалликларининг асосий этиологик омили бўлиб ҳисобланади, балки частотаси 40-74% ҳолларда кузатиладиган жигардан ташқаридаги зарарланишлар ривожланишига сабаб бўлади...»¹. Жигардан ташқари клиник белгилар, хусусан, гепатитларда таянч ҳаракат тизимининг зарарланишлари нафақат касалликнинг кечишида асосий ўринга чиқиб олиши билан, балки ногиронлик ва хатто ўлимга сабаб бўлиши мумкинлиги билан ҳам бугунги кунда тиббий ва ижтимоий жиҳатдан долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида гепатитлар ва унинг асоратларини эрта аниқлаш ҳамда олдини олиш бўйича кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бир қатор муаллифлар фикрича, гепатит С вируси аутоиммун реакциялар, яъни тизимли жараёнлар ривожланишига ва артритоген таъсирга эга бўлиб, бу эса унинг клиник кўринишларини турли мутахассисликдаги шифокорлар олдида турган долзарб муаммолардан ҳисобланади. Шунинг учун ҳам, ҳозирги вақтда сурункали НСV инфекцияси - тизимли касаллик ҳисобланиб, сурункали вирусли гепатит С (СВГС) ва унинг жигардан ташқари клиник кўринишлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик жиҳатларини баҳолаш, профилактика ҳамда даволаш чораларини мувофиқлаштириш, самарадорлигини ошириш бўйича тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада НСV билан боғлиқ артрит (НСVaA) ривожланиши, клиник кечиши ва даволаш тамойилларини баҳолаш ҳамда ушбу чора-тадбирларни такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, жумладан, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини, уларнинг асоратларини камайтириш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Юқорида қайд этилган вазифалар сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган беморларда ассоциирланган артритнинг кечиши ва даволаш хусусиятларини баҳолаш орқали касалланиш ва оғир асоратлар ривожланишини олдини олишга, ногиронлик ҳамда ўлим кўрсаткичларини камайтиришга, даволаш тамойилларини такомиллаштиришга хизмат қилади.

¹ С. Ferri et al / Autoimmunity Reviews 15 (2016) 1145-1160.

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 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 тўғрисидаги» қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника тараққиётининг асосий устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналиш VI. "Тиббиёт ва фармакология" йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. СВГС ташхисли беморларда гепатитнинг жигардан ташқари клиник кўринишлари, жумладан ассоциирланган артритнинг хусусиятларини ўрганишга қаратилган тадқиқот ишлари дунёнинг кўплаб етакчи тадқиқот марказлари ва олий ўқув юртлири томонидан амалга оширилган. Сурункали гепатит С ташхиси қўйилган беморларда ассоциирланган артритни кечиши ҳамда даволаш бўйича бутун дунё бўйлаб ўтказилган тадқиқотлар натижасида, бу мураккаб касалликни кечиши ҳамда даволаш натижаларини яхшилаш учун турли ечимлар таклиф этилади. Қатор олимларнинг тадқиқотлари гепатитнинг асосий жигардан ташқари намоён бўладиган кўринишларидан бири бўлган бўғим синдромининг келиб чиқиш сабабларини ўрганишга ва НCVaA нинг учраш кўрсаткичларини баҳолашга бағишланган (Сасоуб Р. et al., 2008; Ferri С. et al., 2016; Каратеев Д.Е., 2016; Дюйшеева Г. М., 2015; Насонов Е.Л.2017). НCVaA аҳоли орасида учрашини таҳлил қилиш муҳим аҳамиятга эга. Giordano ва ҳаммуаллифлари СВГС билан оғриган беморларнинг 7,1% да артралгия қайд этди. Т.М. Игнатова сурункали гепатит С билан касалланган 229 беморнинг 107 (46,7%) да жигардан ташқари шикастланишларни кузатди. Бўғимдаги ўзгаришлар беморларнинг 21 фоизда (229 кишидан 48), аёлларда 6 маротаба кўпроқ учради. Бошқа манбаларга кўра, уларнинг учраши 67-74% га етиши мумкин (Олюнин Ю.А., 2008). MULTIVIRC гуруҳининг сурункали ВГС инфекцияси бўлган 1614 нафар беморда ўтказилган илмий тадқиқоти натижасида НCVнинг жигардан ташқари кўринишларининг тадқиқот гуруҳидаги субъектлар орасида 74% ҳолатларда тарқалганлигини маълум бўлди (Сасоуб Р. et al., 2008). Бироқ, айрим беморлар гуруҳида касалликнинг салбий оқибатларини ривожланишига олиб келадиган аниқ механизмлар ҳозирча номаълум (Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Асилова М.У., 2016).

Бугунги кунда ҳозирги ноқулай эпидемиологик вазият бутун дунёда, шунингдек МДХ мамлакатларида сурункали гепатит билан касалланиш ҳолатининг барқарор ортиб бориш тенденцияси билан тавсифланади. Э.И.

Мусабаев ва ҳаммуаллифларининг фикрича (2017) айнан шу ҳолат бизнинг минтақамизда ҳам аҳолининг барча ёш гуруҳларида, айниқса, ёш ва меҳнатга лаёқатли кишиларда кузатилади. СВГС тарқалишининг кўпайиши ва вирусга қарши терапиянинг камлиги шароитида беморларнинг деярли ярмида жигардан ташқари клиник белгилар учраши ортиб бориш эҳтимоли юқори бўлиб қолмоқда. Сурункали вирусли гепатитда бўғимлардаги патологик жараёнларнинг белгилари одатда продромал даврда артралгия ёки артрит билан намоён бўлиб, моно-олигоартрит шаклида кечади. Бу эса СВГС билан боғлиқ бўлган артритнинг (НСVaA-гепатит С билан ассоциирланган артрит) клиник кўриниши, айниқса касалликнинг дастлабки босқичларида, ревматоид артритга (РА) жуда ўхшашлигини ифодалайди ва ушбу икки касалликни бир биридан фарқлаш мақсадида таққослама ташҳислаш ўтказишнинг аҳамиятини асослайди (Palazzi С., et al., 2016; Sayiner Z.A. et al., 2014; Олюнин Ю.А., 2018).

НСVaA мустақил ревматик касаллик бўлиб, у кўпинча криоглобулинемия (КГЕ) фонида аутоиммун қайталанувчи олигоартрит шаклида кечади, аммо ушбу касаллик КГЕ мавжуд бўлмаганда ҳам юзага келиши мумкин ва сурункали яллиғланиш жараёнининг носпецифик кўриниши бўлиши мумкин. КГЕ мавжуд бўлмаганда кечувчи шакли айниқса РАга жуда ўхшаш тарзда намоён бўлади (Oliveri I., et al., 2013; Palazzi С., et al., 2016; Rivera J., et al., 2000; Zuckerman E., et al., 2000; Rozenbaum M., et al., 2014).

Шунингдек, бугунги кунда НСVaA ни даволаш муаммоси ҳам қатор олимлар томонидан ўрганилганлигига қарамасдан долзарблигича қолмоқда. Артрит учун стандарт терапия ишлаб чиқилмаган ва эмпирик тарзда амалга оширилмоқда (Балабанова Р.М., 2008). Ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларини (НЯҚВ) қўллашнинг ижобий таъсири бизга маълум. Бироқ, вирусли инфекция натижасида келиб чиққан гепатит ва циррозни даволашда, ушбу гуруҳ воситаларининг мавжуд ноўя таъсирлари туфайли НЯҚВни тайинлаш ревматологлардан алоҳида эҳтиёткорлик талаб қилади. Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб, НСVaA нинг кечиш хусусиятларини ўрганиш ҳамда уни даволашдаги жиҳатларини такомиллаштириш замонавий тиббиётнинг ниҳоятда муҳим муаммоси ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажариладиган олий таълим муассасаси илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800229 “Ички касалликларни ташҳислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги йўллари қидириш. Профилактиканинг рационал йўллари” мавзуси доирасида бажарилган (2019-2022 й).

Тадқиқотнинг мақсади сурункали гепатит С билан оғриган беморларда НСV ассоциирланган артритнинг клиник намоён бўлиши ва даволаш хусусиятларини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали вирусли гепатит С билан оғриган беморларда НСV билан ассоциирланган артритнинг юзага келиш сонини асосий касалликнинг фаоллиги, клиник кечиши ва давомийлигини ҳисобга олган ҳолда проспектив таҳлил қилиш;

сурункали вирусли гепатит С ташҳисли ҳамда ассоциирланган артритли беморларни клиник, лаборатор, молекуляр-генетик усуллар, асбоб-ускуналар ёрдамида текширувлардан ўтказиш, уларда кузатиладиган артритнинг клиник хусусиятлари баҳолаш ва олинган маълумотларни таққослаш;

қон зардобида яллиғланиш олди цитокинлари - интерлейкин-6 (ИЛ6), ўсма некрози омили альфа (ЎНО-α) генининг полиморфизми ва экспрессиясини касаллик ривожланиши, клиник кечишида прогностик аҳамиятини баҳолаш;

сурункали гепатит С ва ассоциирланган артритли беморларда ностероид яллиғланишга қарши воситаларнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини динамикада кузатиш ва баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018 - 2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси эпидемиологик, микробиологик ва юқумли касалликлар илмий текширув институти (ЭМЮКИТИ) клиникасининг бўлимларида стационар даволанган сурункали вирусли гепатит С ташҳиси қўйилган 280 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети вена қони, капилляр қон, қон зардоби, беморларнинг клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва инструментал текширувлар (бўғимлар рентгенологик ва УТТ, фиброскан ва ҳ.к.) материаллари ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник (ВАШ бўйича оғриқни баҳолаш), лаборатор таҳлиллар, иммунологик (генотиплаш, циклик цитруллинга қарши антитаналар (ЦЦПА) титри), молекуляр-генетик (ИЛ6 полиморфизми ва ЎНО-α экспрессияси), инструментал (динамик ультратовуш, рентгенография, эластометрия) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қўйидагилардан иборат:

сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган артритда вирусли гепатит С нинг давомийлиги узайиши, унинг фаоллик даражаси ошиши, вируснинг 1b генотиби, бўғимларнинг ультратовуш текшируви бўйича синовит ва периартрит мавжудлиги орасида боғлиқлик аниқланган;

синовит ва периартритнинг давомийлиги ҳамда клиник кечишининг оғирлашиши кўрсаткичлари билан сурункали гепатит фаоллик даражасининг ортиши ҳамда вируснинг 1b генотиби орасидаги боғлиқлик аниқланган;

яллиғланиш олди цитокинлари - ИЛ-6 полиморфизми, ЎНО-α нинг экспрессияси касалликнинг ривожланиши ва кечишининг прогностик маркери сифатида асосланган;

сурункали гепатит С билан ассоциирланган артритли беморларда яллиғланишга қарши даво самарадорлиги ва хавфсизлиги баҳолаиб, касалликнинг белгилари камайишига олиб келиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қўйидагилардан иборат:

тадқиқот давомида сурункали вирусли гепатит С билан оғриган беморларда ассоциирланган артритнинг мавжудлигини аниқлаш учун сўровнома ишлаб чиқилган;

сурункали вирусли гепатит С билан оғриган беморларда HCV - ассоцирланган артритнинг клиник кечиши оғирлигининг башорат қилувчи омили сифатида ИЛ6 полиморфизми ва ЎНО- α экспрессиясининг аҳамияти аниқланган;

тадқиқот натижасида ушбу тоифадаги беморларни даволашда ЯҚНВ нинг самарадорлиги ва хавфсизлигини ҳисобга олган ҳолда танлаш бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги. Тадқиқот ишида қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник-инструментал, лаборатор, молекуляр-генетик усуллар ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги, шунингдек, олинган маълумотларни халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар натижалари билан таққосланганлиги, хулосалар ҳамда олинган натижаларнинг асосланганлиги ва уларнинг ишончлилигини ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, сурункали вирусли гепатит С ташҳисли беморларда HCV ассоцирланган артрит келиб чиқиши, тарқалиши, кечиши ва башорати тасвирига эга булган концепцияларни асослаб бериши ҳамда ялғизланиш цитокинлари ИЛ6 полиморфизми ва ЎНО- α экспрессиясининг прогностик ролини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлга киритилган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларнинг тадбиқ этилиши, беморларни эрта ташҳислаш ва даволаш режасини тузиш, касалликнинг авж олишини секинлаштиришга олиб келиши билан ифодаланиб, ушбу натижалар ёрдамида HCVaA билан касалланган беморларнинг ҳолатини назорат қилиш, касалхонага даволаниш кунларини камайиши ҳамда эрта ногиронлик юзага келиш хавфини камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифати ва меҳнат қобилиятини яхшилашга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали гепатитли беморларда ассоцирланган артритни кечиши ва даволашнинг хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Сурункали вирусли гепатит билан ассоцирланган артритни ташҳислаш усули” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2020 йил 31 декабрдаги 8н-р/662-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома HCVaA нинг кечишини башорат қилиш ва эрта ташҳислашни муқобиллаштириш имконини берган;

“Гепатит С билан ассоцирланган артритнинг даволаш схемаси” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2020 йил 31 декабрдаги 8н-р/663-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома HCVaA ни даволаш тадбирлари самарадорлигини, турғун ремиссия ёки рецидив ҳолатларини баҳолаш имконини берган;

сурункали гепатит билан оғриган беморларда ассоциирланган артритни кечиши, ташҳислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий маркази ва Самарқанд вилояти Пастдарғом тумани тиббиёт бирлашмаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 31 мартдаги 8н-д/59-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши, эрта ташҳислашни, касаллик кечишини башорат қилиш, келиб чиқадиган асоратларни ўз вақтида олдини олишни муқобиллаштириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан 4 таси халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 108 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертация ишининг **кириш** қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва талабга мослиги асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Вирусли гепатитлар билан ассоциирланган артритни ташҳислаш ва даволаш масалаларининг ҳозирги ҳолати»** деб номланган биринчи бобида сурункали гепатит С билан ассоциирланган артритнинг тиббий ижтимоий аҳамияти ва уларнинг келиб чиқиши, клиникаси, ташҳислаш, таққослама ташҳисоти ва даволашнинг замонавий қарашлари, хусусиятлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот субъектларининг клиник хусусиятлари ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материалларнинг тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари акс

этирилган. Тадқиқот 2018 йилдан 2021 йилгача бўлган даврда Ўзбекистон Республикаси эпидемиологик, микробиологик ва юқумли касалликлар илмий текширув институти базасида ўтказилган. Мазкур илмий иш сурункали гепатит бўйича маслаҳат олиш учун ва стационар даволаниш учун мурожаат қилган 280 нафар беморлар орасидан синов сўровномаси босқичидан сўнг бўғим синдроми мавжудлиги асосида ажратиб олинган 52 нафар беморларнинг ҳамда ревматологик ўзгаришлар мавжуд бўлмаган 36 нафар гепатит С ташҳисли беморларнинг клиник-лаборатор, молекуля-генетик ва инструментал кўрсаткичларини таҳлил қилишга асосланган.

Текширилаётган беморлар асосий гуруҳи 52 нафар бемордан иборат бўлиб, 20 ёшдан 45 ёшгача беморлар қамраб олинди. Асосий гуруҳдаги барча беморларга гепатит С вируси (HCV) билан ассоциирланган артрит (HCVaA) ташҳиси қўйилган бўлиб, ташҳис полимераза занжир реакцияси (ПЗР) орқали HCV га қарши антитана (анти - HCV) ва HCV РНКсининг мавжудлиги орқали тасдиқланди. Шу билан бир қаторда, HCVaA белгилани мавжуд бўлмаган 36 та HCV ли беморларни ўз ичига олган таққослаш гуруҳи ҳам шакллантирилди.

Тадқиқотга киритилиш мезонлари:

1. Ёш: тадқиқотга 20 ёшдан 45 ёшгача бўлган беморлар жалб этилди;
2. Гепатит билан оғриган беморларда ассоциирланган артритнинг мавжудлиги;
3. Беморлар томонидан тадқиқотда ихтиёрий равишда иштирок этаётганликлари ва розилиги ҳақида ёзма огоҳлантириш хати берилди.

Мустасно қилиш мезонлари:

1. Юрак етишмовчилиги;
2. Оғир артериал гипертония;
3. Қандли диабет;
4. Онкологик касалликлар;
5. Туберкулёз;
6. Бошқа турли вирусли касалликлар;
7. Жигар функцияси оғир етишмовчиликлари;
8. Ифодаланган буйрак етишмовчиликлари (КФТ <30 мл/мин/1.73 м²);
9. Яра касаллиги авж олиш босқичи;
10. Ҳомиладорлик;
11. ОИВ билан инфицирланганлик;
12. Анамнезида НЯҚВ ни кўтара олмаслик мавжуд беморлар;
13. Тизимли ревматик касалликлари мавжуд беморлар.

Беморларни текшириш уларнинг бўлимга мурожаатидан сўнг бошланди. Умумий кўрик, анамнез йиғиш, беморлар ҳолатининг оғирлигини баҳолаш ва лаборатор синовлар, умумий ва биокимёвий қон таҳлиллари, қон гуруҳи ва резус-омил аниқлаш, қорин бўшлиғи аъзолари ва бўғимлар ултратовуш текшируви ҳамда рентгенографияси, кўрсатмалар бўйича тегишли мутахассисларнинг маслаҳатлари ўтказилди. Лаборатория синовлари

периферик қоннинг гематологик таҳлилларини қамраб олди; биокимёвий кўрсаткичларни аниқлаш: умумий оксил ва уларнинг фракциялари, билирубин, трансминазалар, ишқорий фосфатаза, глюкоза; қон ивиш тизими ҳолатини баҳолаш; қон ва сийдикнинг умумий таҳлили. Барча лаборатория текширувлари стандарт усуллар асосида олиб борилди. Тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси эпидемиологик, микробиологик ва юқумли касалликлар илмий текширув институти базаси бўлимлари ва лабораториясида, Ўзбекистон Республикаси Гематология ва Қон Қуйиш Илмий-Тадқиқот институтида ҳамда “IRODAMED” клиникасида олиб борилди. Беморларнинг қон намуналарини тўплаш Ўзбекистон Республикаси эпидемиологик, микробиологик ва юқумли касалликлар илмий текширув институти базаси ҳудудида ўтказилди. 3 мл миқдоридаги веноз қон 5 мл ли кутайнер (ЭДТА) га йиғилиб - 20°C да сақланди.

Қорин бўшлиғи аъзолари ва бўғимларнинг ултратовуш текшируви «MINDRAY DC-80, 21,5» аппарати ёрдамида амалга оширилди. Ултратовуш текшируви давомида ошқозон ости беши, жигар, ўт пуфагининг ҳажми ва бўғимлар бўшлиғи, синовиал парда ҳолати, акустик тузилиши баҳоланди.

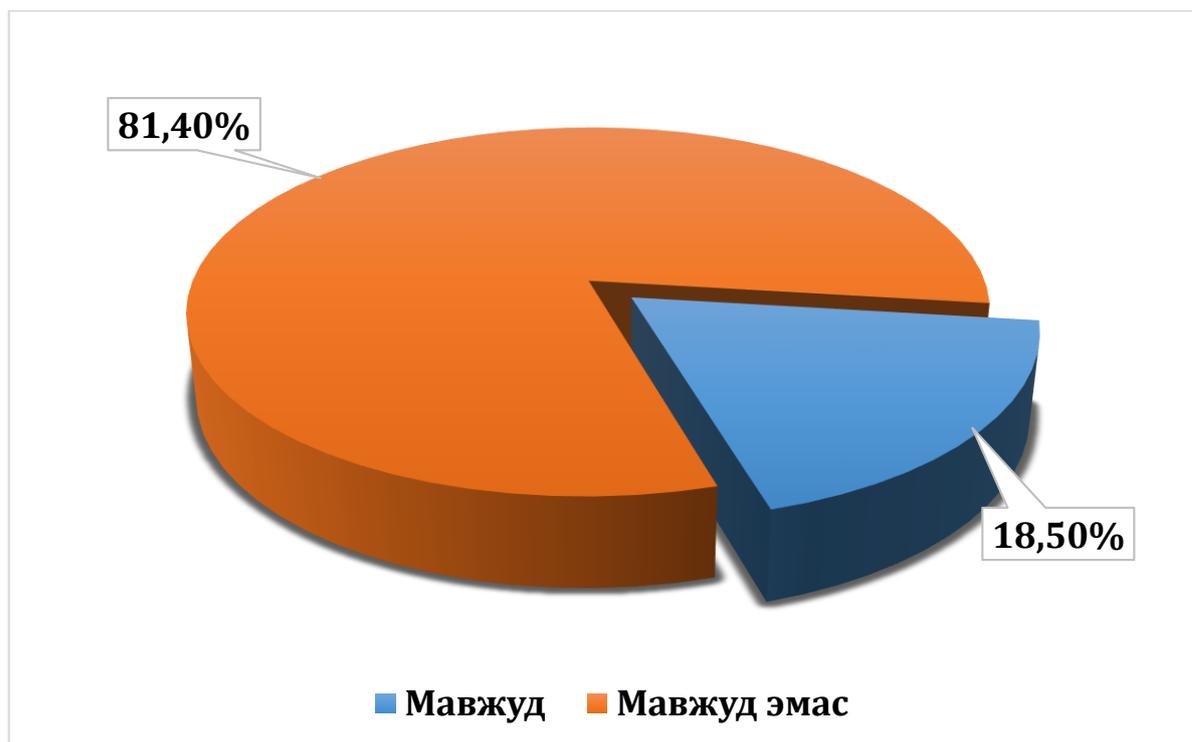
Эластометрия (жигарни фибросканирлаш) Фиброскан® 502 Touch сенсорли қурилмаси воситасида ноинвазив усулда жигар фиброзининг даражасини аниқлаш амалга оширилди.

Натижаларга статистик қайта ишлов беришда STATISTICA 6.0 Microsoft Excel компьютер дастуридан фойдаланилди. Тарқалганлик ҳақидаги маълумотлар тегишли ёш ва жинс гуруҳидаги шахслар сонига нисбатан фоизларда ўрганилди. Ўртача қийматлар Студент мезони билан ҳисоблаб чиқилди, ўртача хатолик $M \pm m$ деб белгиланди. Ушбу таҳлиллар Open EpiV 9.2 тўплами, Case-Control моделини қўллаш орқали амалга оширилди.

Диссертациянинг учинчи «**Сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган артритнинг кечишининг клиник хусусиятлари**» номли боби тўрт кичик қисмдан иборат бўлиб, сурункали вирусли гепатит С ташҳисли беморларда HCV ассоциирланган артрит билан касалланишнинг тарқалишини баҳолаш, ушбу тоифа беморларда ассоциирланган артрит кечишининг клиник-лаборатор хусусиятлари, HCV ассоциирланган артрит билан касалланган беморларда касаллик ривожланиши ва клиник кечишида яллиғланиш олди цитокинлари ИЛ6 ва ЎНО-а аҳамиятини баҳолаш ва асбоб-ускуналар ёрдамида текшириш усулларида олинган натижалар кетма-кетликда келтирилган.

Шуни қайд этиш керакки, “**Сурункали вирусли гепатит С билан оғриган беморларда HCV билан ассоциирланган артритнинг юзага келиш частотасини асосий касалликнинг фаоллиги, клиник кечиши ва давомийлигига кўра таҳлили**” қисмида СВГС билан оғриган 280 беморлар ўртасида бўғим синдроми борлигинини аниқлаш мақсадида ўтказилган синов сўровнома натижалари қайд этилди. Бунда, беморларнинг асосий касаллиги артрит билан ассоциирланиши ва ассоциирланмаслик ҳолати қараб гуруҳларга тақсимланиши қуйидагича бўлди: **81,4%** ҳолатида гепатит ассоциирланган

артритсиз кечганлиги аниқланди, бўғимларнинг зарарланиши, аниқроғи ассоциирланган артрит кузатилиши **18,5%**ни ташкил қилди (1-расм).



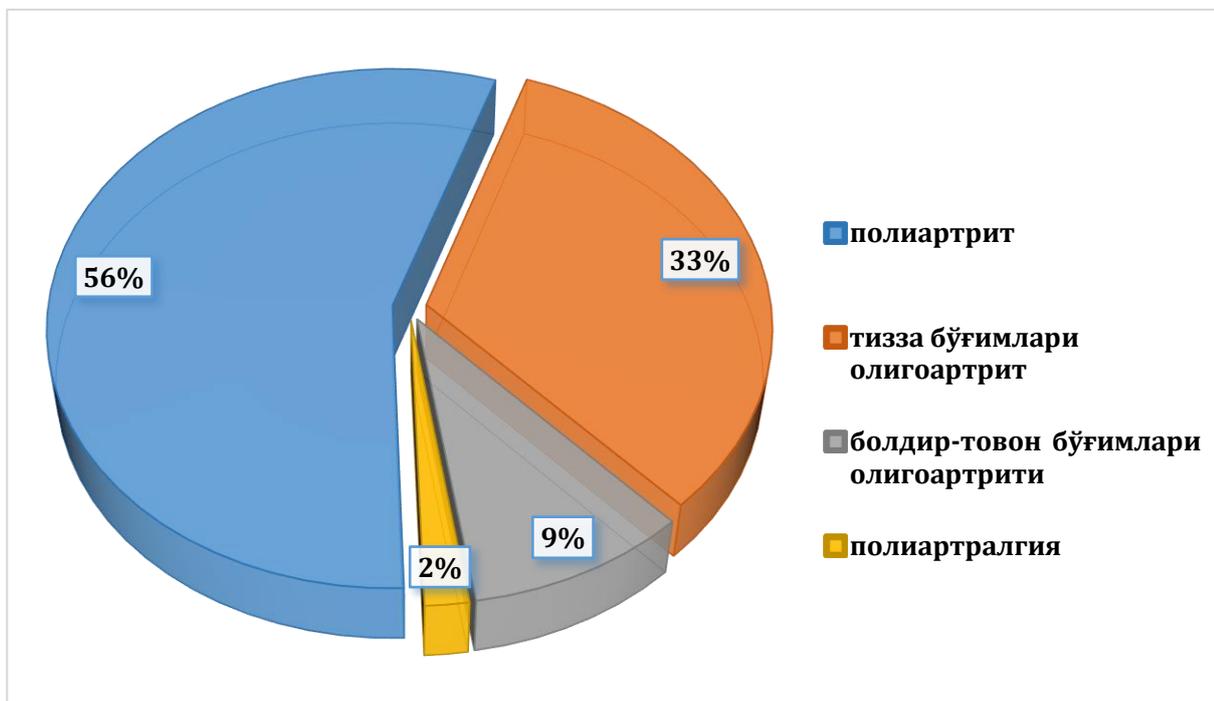
1-расм. СВГС беморларида ассоциирланган артритнинг тарқалиши

Шундай қилиб, ўтказилган сўровнома натижаларига кўра бўғимлар зарарланишининг учраши СВГС ташҳисли беморларда **18,5 %** ни ташкил қилган. Бу гуруҳдаги эркеклар ва аёллар нисбати 1,2:1, СВГС беморлар ўртача ёши ($M \pm m$) $38,9 \pm 1,4$ га тенг. Бунда 35% беморлар меҳнатга лаёқатли, яъни 31-40 ёшда бўлишган.

НСVaA ташҳисли асосий гуруҳ беморларининг **48 нафари (92,3%)** бўғимлардаги оғриқларга, **29 (55,7%) нафари** – зарарларган бўғимлар соҳасидаги шишларга, **20 (38,4%)** нафар бемор бўғимларда ҳаракатнинг чекланишига, **17 (32,7%)** бемор – бўғимларда қарахтликка шикоят қилишган.

Бўғимлардаги оғриқлар кўп ҳолатларда ўзгарувчан характерга эга ва асосий касаллик фаоллиги ошган пайтда кучайган.

52 нафар бемордан иборат бўлган НСVaA ташҳисли беморлар гуруҳидан, бўғимлар УТТ маълумотларига кўра **29 (55,7%) нафарида** – бўғим синдроми полиартрит кўринишида, **17 (32,7%) нафарида** – тизза бўғимлари олигоартрит кўринишида, **5 (9,6%) нафарида** – болдир-товон бўғимлари олигоартрити кўринишида, **1 (1,9%) нафарида** – яллиғланиш аломатларисиз полиартралгия кўринишида кечган (2-расм).



2-расм. Асосий гуруҳ беморларида HCVaA да бўғимдаги ўзгаришларни кечиш хусусияти бўйича нисбати (%)

“HCVaA ташҳисли беморларидаги биокимёвий таҳлиллар кўрсаткичлари” кичик бобида қоннинг биокимёвий таҳлиллари натижалари бўйича беморларда билирубин миқдори ошиши: асосий гуруҳда – 13 (25%) беморда, солиштириш гуруҳида – 7 (22,2%) беморда; АлАТ миқдорини ошиши: асосий гуруҳда – 43 (82,7%) беморда, таққослаш гуруҳида – 25 (69,4%) беморда; ГГТП кўрсаткичининг ошиши: асосий гуруҳда – 8 (15,3%) беморда, солиштириш гуруҳида – 5 (13,8%) беморда; ИФ миқдорининг ошиши: асосий гуруҳда – 45 (86,5%) беморда, солиштириш гуруҳида – 26 (72,2%) беморда; тимолли синама (проба): асосий гуруҳда – 23 (44,2%) беморда, солиштириш гуруҳида – 20 (55,5%) беморда; альбумин миқдорининг камайиши: асосий гуруҳда – 12 (23%) беморда, солиштириш гуруҳида – 13 (36,1%) беморда кузатилди. Бунда ИФ асосий гуруҳда анча юқори бўлган ($p < 0,05$), гипоальбуминемия таққослаш гуруҳида анча юқори даражада намоён бўлган ($p < 0,05$). Бошқа биокимёвий кўрсаткичлар бўйича сезиларли фарқ аниқланмади (1-жадвалга қаранг).

Олинган натижаларга кўра гепатит касаллиги давомийлиги, унинг фаоллиги, эластография маълумотлари бўйича жигар фибрози яққоллиги даражаси ва асосий биокимёвий кўрсаткичлар даражасининг ўзгаришлари ўртасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланди.

СВГС беморларининг асосий ва назорат гуруҳларидаги биокимёвий кўрсаткичларининг солиштирилган хусусиятлари (M±m)

Асосий биокимёвий кўрсаткичлар	Тадқиқот гуруҳлари			
	НСVаА ташҳисли беморлар (N=52)	СВГС ревматологик белгиларсиз (N=36)	P	Меъёр кўрсаткичлари
Умумий билирубин (мкмоль/л)	17,10 ± 6,30	16,90 ± 5,75	Ишончсиз	20,5 мкмоль/л гача
АлАТ (Е/л)	60,08 ± 17,82	61,85 ± 16,76	Ишончсиз	А. 34 Е/л гача Э.45 Е/л гача
АсАТ (Е/л)	47,20 ± 19,84	53,45 ± 20,35	Ишончсиз	А. 31 Е/л гача Э.37 Е/л гача
ГГТП (Е/л)	31,20 ± 18,20	31,80 ± 15,73	Ишончсиз	А.7-32 Е/л Э.11- 50 Е/л
ИФ (Е/л)	140,50 ±49,20	14,96 ± 55,85	<0,05	А.42- 105 Е/л Э.53- 115 Е/л
Тимол синамаси (ЕД)	5,01 ± 1,29	5,20 ± 1,02	Ишончсиз	5 ЕД гача
ХС (ммоль /л)	4,63 ± 0,60	4,46 ± 0,80	Ишончсиз	5 ммоль/л гача
Креатинин (мкмоль /л)	92,72 ± 10,01	89,87 ± 10,65	Ишончсиз	А.80-133 Е/л Э.62- 115 Е/л
Мочевина (ммоль /л)	6,10 ± 1,31	5,32 ± 1,45	Ишончсиз	1,7-8,3 Моль/л
Альбумин (г/л)	37,38 ± 3,88	37,11 ± 3,46	<0,05	А.38-47 Е/л Э.39-47 Е/л

Бунда гепатит қанча узоқ давом этса, фиброз ривожланиш даражаси шунча яққол кўринган бўлади ва у қанча фаол бўлса, билирубин, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ИФ, тимол синамаси миқдори шунча юқори бўлади, ВАШ бўйича бўғимлардаги оғриқлар ҳамда альбуминемия анча яққол кўринган бўлади. Альбуминемия ўз навбатида тимол синамаси кўрсаткичлари билан корреляцияланади.

Диссертациянинг «НСV ассоциирланган артрит билан касалланган беморларнинг иммунологик таҳлиллари натижалари» қисмида энг муҳим таҳлиллардан бири бўлган, генотиплаш (вирус генотипини аниқлаш) ўтказилди ва бу ПЗР таҳлиллари эвазига эришадиган натижаларимизни янада тўлдирди. Бу текширишларда СВГС беморларининг вирус генотипи бўйича асосий ва солиштириш гуруҳларида тақсимлаш асосида қизиқ маълумотлар олинди. Асосий гуруҳда 57,69% ҳолатда 1в вирус генотипи аниқланган. Бир вақтда солиштириш гуруҳида бу генотип фақат 36,11 % ида аниқланган (2 – жадвалга қаранг).

2-жадвал

НСVаА ташҳисли беморларни сурункали вирусли гепатит С нинг турли генотиплари бўйича тақсимланиши

Вирус генотипи	НСVаА ташҳисли асосий гуруҳ беморлари орасида учраш тезлиги (%) n=52	Таққослаш гуруҳи беморлари орасида учраш тезлиги (СВГС НСVаА белгиларисиз) (%) n = 36
1 a	1 (1,92 %)	1 (2,77 %)
1 b	30 (57,69%)	13 (36,11 %)
2 a/b	4 (7,69 %)	4 (11,11 %)
3 a/b	15 (28,84 %)	15 (41,66 %)
Бир неча генотипли беморлар сони	2 (3,84 %)	3 (8,33 %)

Бу билвосита равишда 1b вирус генотипи жигардан ташқари кўринишларнинг бўғим синдромини ўзига олган ҳолатда ҳам ривожланишига мойил бўлувчи фактор ҳисобланиб, асосий касалликнинг кечишини оғирлаштиради. Солиштириш гуруҳида артрит белгилари мавжуд бўлмаган беморларда 41,66% ҳолатда аниқланган 3a/b вирус генотипи фақат 28,84% ҳолатда асосий гуруҳда аниқланди.

3-жадвал

Муайян вирус генотипларига боғлиқ равишда сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган артритнинг клиник кўринишлари

Вирус генотипи		Сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган артритнинг ифодаланиши						
		Артралгия давомийлиги:			Бўғимларда оғрик мавжудлиги	Зарарланган бўғимларда шиш мавжудлиги	Бўғимларда карахтлик мавжудлиги	Бўғимларда ҳаракат чекланиши
		5	6 -10 йил	10 йилдан ортиқ				
Вирус генотипи	Беморларнинг умумий сони	10	35	7	48 та	29	17	20
1 a			1		1	1		1
1 b		7	17	6	27	13	7	8
2			3	1	4	4	4	4
3a/b		3	12		14	9	4	5
Бир неча генотипли беморлар сони			2		2	2	2	2

Шундай қилиб, вируснинг 1b генотиби бўлган беморларда ассоцирланган артрит ривожланиш эҳтимоли катта ва бундай ҳолларда мутахассиснинг ўз вақтида мақсадли маслаҳати зарур.

Диссертациянинг «**НСV ассоцирланган артрит билан касалланган беморларда касаллик клиник кечишида яллиғланиш олди цитокинлари (ИЛ-6 ва ЎНО- α) аҳамиятини баҳолаш**» мавзусидаги кичик бобида НСV билан ассоцирланган артрит этиопатогенезида ИЛ6 генининг С-174G локуси ва TNF α генининг G/A локуси полиморфизмлари аҳамиятини таҳлил қилиш мақсадида НСVaA ташхиси қўйилган 75 нафар беморда ва ўзбек миллатига мансуб 82 нафар шартли соғлом донорларда ўтказилган ассоциатив тадқиқотлар кўрсаткичлари натижалари келтирилган (4- ва 5-жадвал).

4-жадвал

НСVaA ташхисли беморлар ва назорат гуруҳларида ИЛ6 генининг С 174 G локуси аллел ва генотипларининг полиморфизмини тарқалиши

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар тарқалиш частотаси					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	Асосий гуруҳ n=75	36	24,0	114	76,0	3	4,0	30	40,0	42	56,0
1.2	НСVaA n =52	27	26,0	77	74,0	1	1,9	25	48,1	26	50,0
1.3	НСV артрит белгиларисиз n = 23	9	19,6	37	80,4	2	8,7	5	21,7	16	69,6
1.4	Назорат гуруҳи n= 82	32	19,5	132	71,7	3	3,7	26	31,7	53	64,6

5-жадвал

НСVaA ташхисли беморлар ва назорат гуруҳларида TNF α генининг G/A локуси аллел ва генотипларининг полиморфизмини тарқалиши

Гуруҳлар	Аллеллар				Генотиплар						
	G		A		G/G		G/A		A/A		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1.	Асосий гуруҳ n=75	134	89,3	16	10,7	59	78,7	16	21,3	0	0.0
1.1.	НСVaA=52	92	88,5	12	11,5	40	76,9	12	23,1	0	0.0
1.2.	НСV артрит белгиларисиз = 23	40	86,9	6	13,1	19	82,6	4	17,4	0	0.0
2.	Назорат гуруҳи n= 82	153	93,3	11	6,7	71	86,6	11	13,4	0	0.0

**НСV ассоциирланган артритли ва артрит белгилари аниқланмаган
гуруҳларда IL6 генининг C-174G локуси полиморфизми
аллел ва генотипик вариантлари учрашининг фарқлари**

Аллеллар ва генотиплар	Таҳлил қилинган аллеллар ва генотиплар миқдори				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	1-кичик гуруҳ n=52		2-кичик гуруҳ n=23							
	n	%	n	%						
C	27	26,0	9	19,6	0,7	0,4	1,3	0,67- 2,593	1,4	0,616- 3,373
G	77	74,0	37	80,4						
C/C	1	1,9	2	8,7	1,9	0,2	4,5	0,43- 47,39	4,9	0,417- 56,48
C/G	25	48,1	5	21,7	4,6	0,03	2,2	0,96- 5,048	3,3	1,07- 10,32
G/G	26	50,0	16	69,6	2,5	0,1	1,4	0,948- 2,04	2,3	0,80- 6,475

6-жадвал, C-174G полиморфизмининг аллел ва генотипларини тақсимлашининг кичик гуруҳлардаги ва артритсиз тақсимот частоталарини қиёсий таҳлил қилиш натижаларини тақдим этади. Пастки гуруҳларда бу локуснинг аллеллари ва генотипларининг частоталарини тақсимлашни таҳлил қилишда артритли беморларнинг кичик гуруҳида (1 кичик гуруҳ) 2-кичик гуруҳга нисбатан (48,1% ва 21,7% га нисбатан) салбий C/G генотипининг ташувчиси улушининг сезиларли даражада ошиши кузатилди. Шу билан бирга, ушбу аллелни аниқлаш эҳтимоли нисбати OR=3,3, касалликлар ривожланишининг нисбий хавфи RR=2,2 да $\chi^2=4,6$; $p=0,03$ ни ташкил этди.

Шундай қилиб, ушбу генотипик вариантни ташувчиларида НCVaA патологиясининг ривожланиш хавфи 2,2 марта ошади.

Ушбу генининг ассоциирланган артритнинг ривожланиши билан ассоциатив алоқасини ўрганишда TNF α генининг G/A локуси функционал жиҳатдан салбий гомозигот генотипининг сезиларли ассоциацияси мавжуд эмаслиги аниқланди. НCVaA ташхисли беморлар гуруҳи ўртасида, шунингдек, кичик гуруҳлар ва назорат гуруҳи ўртасида салбий гетерозигот генотипининг пайдо бўлиш частотасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончсизлиги аниқланди. Ушбу генотипнинг ташувчиларида $\chi^2=1,7$ ва $p=0,2$ га тенг бўлган ҳолатда имконият нисбати OR =1,7, патологияни ривожлантиришнинг нисбий хавфи ҳам RR =1,7 га тенг бўлди.

Асосий гуруҳ ва назорат гуруҳидаги беморларда TNF α генининг G/A локуси полиморфизми аллел ва генотипик вариантлари учрашининг фарқланишлари

Аллеллар ва генотиплар	Таҳлил қилинган аллеллар ва генотиплар миқдори				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ		НГ							
	n	%	n	%						
G	134	89,3	153	93,3	1,6	0,2	1,6	0,76-3,317	1,7	0,74-3,703
A	16	10,7	11	6,7						
G/G	59	78,7	71	86,6	1,7	0,2	0,9	0,78-1,051	0,6	0,246-1,326
G/A	16	21,3	11	13,4	1,7	0,2	1,6	0,78-3,205	1,7	0,754-4,061
A/A	0	0,0	0	0,0						

Олинган натижаларга асосланиб, ушбу полиморфизм HCVaA ривожланишида жуда муҳим рол ўйнамайди деган хулосага келишимиз мумкин. Аммо шуни таъкидлаш керакки, ушбу полиморфизм учун генотипларнинг тарқалишини таҳлил қилишда, HCVaA билан касалланган беморларнинг кичик гуруҳида TNF α генининг мутант G/A генотипи частотасининг назорат гуруҳлари билан таққослаганда ўсиш тенденцияси мавжуд. Ушбу факт бу генотипнинг HCVaA билан ривожланиши билан боғлиқлигини ва салбий таъсирини кўрсатиши мумкин.

HCVaA юзага келиш хавфи билан боғлиқ генотипик бирикмаларни ёки "генлараро бирикмалар" ни қидириш учун IL6 C-174G ва TNF α G/A генларининг "ген-ген ўзаро таъсири" таҳлил қилинди. Натижалар 7, 8 ва 9 жадвалларида келтирилган.

Асосий ва назорат гуруҳи беморларнинг иккала номақбул генотиплар ўзаро таъсирлари тарқалиши тафовутлари

Аллел ва генотиплар	АГ	НГ	χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
+	11	5	3,1	0,07	2,4	0,87- 6,60	2,6	0,874-8,014
-	64	77						

Ушбу генларнинг ўзаро таъсирини таҳлил қилиш натижасида HCVaA ривожланиш хавфини аниқлайдиган ўзаро таъсир қилувчи генотиплар аниқланди. Бизнинг маълумотларга кўра, IL6 C174G ва TNF α G/A генларининг полиморфизмининг номақбул генотиплари HCVaA ривожланишига мойилликнинг шаклланишига сезиларли ҳисса қўшади.

**1-кичик гуруҳ ва назорат гуруҳи беморларнинг иккала номақбул
генотиплар ўзаро таъсирлари тарқалиши тафовутлари**

Аллеллар ва генотипл ар	АГ	НГ	χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
+	9	5	4,3	0,04	2,8	1,01- 8,002	3,2	1,015- 10,23
-	43	77						

Ҳисобланган имконият нисбати коэффицентига кўра, ушбу комбинацияни ташувчиларда HCVaA ривожланиш хавфи $\chi^2=4,3$ ва $p=0,04$ бўлган ҳолатда 3,2 марта сезиларли даражада ошади.

HCVaA билан оғриган беморларда яллиғланиш жараёнини регуляция қилувчи мураккаб тармоқ ўзаро таъсирларига алоқадор IL6 C174G ва TNF а генининг G/A аллел ва генотипик вариантларининг частоталари ўрнатилди. Ушбу генларнинг мутацион вариантлари мустақил равишда ёки HCVaA ривожланиш хавфини аниқлайдиган ўзаро муносабатларда аниқланди:

HCV ассоциирланган артрит юзага келиши ва ривожланиш механизмида IL6 генининг C174 G локуси полиморфизмининг мустақил роли исботланди. Яллиғланиш жараёни ва иммун жавоб бошқаришда яллиғланиш олди цитокинлари TNF- α генининг G/A локуси экспрессия даражаси сезиларли ҳиссасига қарамасдан, биз томонимиздан олинган маълумотлар артрит шаклланиши ва ривожланишида бу полиморфизм муҳим мустақил иштироки йўқ, деб кўрсатди.

Ассоциирланган артритнинг ривожланишига нисбатан IL6 C174G ва TNF- α G/A генларининг “ген-ген ўзаро таъсири”нинг кўшимча таъсири аниқланди, бу уларнинг иммун ва яллиғланиш жараёнларини бошқаришни бузишда мумкин бўлган синтроплигини кўрсатди.

HCVaA эрта ноинвазив диагностика ва ривожланиши, клиник кечишининг прогностик биомаркерлар сифатида яллиғланиш цитокинларидан фойдаланиш, вирусли гепатит С нинг жигардан ташқари турли клиник кўринишларини эрта ташхислашда ёрдам беради, шунингдек беморларда касалликнинг кечиши прогнозида аҳамиятли бўлади.

Диссертациянинг «**Бўғим синдромли СВГС беморларини инструментал текшириш натижалари**» қисмини таҳлили давомида Бўғимларнинг ултратовуш текширувига кўра синовит 46 нафар (88,5%) беморда аниқланди ($p < 0,001$). 24 нафар (52,2%) беморда синовит белгилари кучсиз ифодаланганлиги маълум бўлди ($p < 0,001$); 16 та (34,7%) беморда ўртача ифодаланганлиги ва 6 та (13,1%) беморда синовитнинг яққол белгилари кузатилди.

Синовитнинг локализациясига кўра, текширилувчилар қуйидагича тақсимланди: 20 нафар (43,47%) беморда - фақат тизза бўғимлари синовити кузатилган, 5 та (10,8%) беморда - фақат оёқнинг болдир товон бўғимларида,

2 нафарида эса (4,3%) - фақат биллак-кафт бўғимлари ва 19 (41, 3%) беморларда - бўғимларнинг бир нечта гуруҳлари, шу жумладан қўл ва оёқларнинг майда бўғимларида.

27 нафар (51,9%) беморда периартрит белгилари кузатилди. Периартрит 2 нафар (7,4%) беморда чегараланган тендинит шаклида, 1 нафар (3,7 %) беморда ажратилган лигаментит ва 11 нафар (40,7%) беморда тендинит ва лигаментит комбинацияси ҳамда 11 нафар (40,7%) беморларда тендинит, лигаментит ва бурсит комбинацияси (шу жумладан Бейкер кистаси) кўринишида асосий тадқиқот гуруҳидаги беморларда кузатилди ($p < 0,05$).

Периартрит локализациясига кўра, тадқиқот субъектлари қуйидагича тақсимланди: 8 нафар (29,6%) беморлар - фақат тизза бўғимлари, 4 (14,8%) беморлар - фақат болдир-товон бўғимлари, 1 нафар (3,7%) бемор - фақат биллак-кафт бўғимлари, 1 нафар (3,7%) бемор - фақат елка бўғимлари ва 15 та (48,1%) беморлар - бўғимларнинг бир нечта гуруҳларида. СВГС ва артритли беморларда периартрит билан зарарланган бўғимларнинг ўртача сони ($M \pm st$) $5,38 \pm 4,50$ ташкил этди.

Бурсит белгиларининг мавжудлиги 11 нафар (21,1%) субъектда аниқланди. Бурситнинг асосий локализацияси қуйидагилардир: 7 кишида (63,7%) тизза бўғимлари, 4 кишида (36,3%) болдир товон бўғимларида.

Бўғим юзаларининг эрозияси 4 нафар (7,7%) беморда фақат қўлларнинг майда бўғимларида содир бўлган. Шунини таъкидлаш керакки, бўғимларнинг ультратовуш текшируви пайтида эрозия ҳақиқий эрозияга ўхшамасдан, балки "псевдоэрозия"лар шаклида кузатилди. Бўғимлар рентгенограммасида бўғим юзалари эрозияси топилмади. Буни НСVaA ва РА ни фарқлашда инобатга олиш зарурдир.

Диссертациянинг «НСVaA ташҳисли беморларида даволаш усулларини такомиллаштириш» га бағишланган тўртинчи бобида тадқиқотимизнинг ташҳислаш мақсадида текширув ва таҳлиллар олиб бориш босқичидан кейинги учинчи босқичида, яъни беморларни даволаш жараёнини динамик кузатиш босқичида НСVaA ташҳисли беморларда даволашнинг хусусиятларини ўрганиш мақсадида ЯҚНВларнинг турли гуруҳлари тавсия этилиши натижасида олинган маълумотлар келтирилди. Бунинг учун, НСVaA ташҳисли барча беморлар 2 гуруҳга бўлинди. Мажмуавий даволашга қўшимча тарзда, биринчи гуруҳдаги беморларга ЯҚНВ сифатида ацеклофенак 20 кун давомида 1 кунда 1 таблеткадан (100 мг дан) 2 марта эрталаб ва кечқурун, овқатланишдан сўнг қабул қилишга тавсия этилди. Иккинчи гуруҳдаги беморлар мелоксикам 20 кун мобайнида кунига 1 таблеткадан (15 мг) 1 марта овқат билан қабул қилишди. Бундан ташқари, 10 кун мобайнида зарарланган бўғимлар соҳасига даволашнинг физиотерапевтик усулларини (ультратовуш ва диадинамотерапия) қўлланилди. Беморлар динамикада кузатиб борилди. Қисқа даволаш курсидан кейин қон биокимёвий таҳлилида АлАТ, АсАТ микдори таҳлил қилинди.

**НСV ассоциирланган артропатия билан оғриган беморларда
ацеклофенак қўллашнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги**

№	Кўрсаткичлар	Беморлар сони			
		Давогача		Даводан кейин	
		n	%	n	%
1.	Беморлар умумий сони	26	100	26	100
2.	Зарарланган бўғимларда оғриқ мавжудлиги	24	92,3	7	26,9
3.	Зарарланган бўғимлар соҳасида шиш мавжудлиги	13	50	2	7,7
4.	Зарарланган бўғимлар соҳасида карахтлиқ мавжудлиги	8	30,7	3	11,5
5.	Зарарланган бўғимлар соҳасида ҳаракат чекланиши мавжудлиги	9	34,61	4	15,3
6.	ВАШ бўйича оғриқнинг оғирлигини баҳолаш (см)	5,48±0,19		1,54±0,56	
	Тромбоцитопения	1		1	
7.	АлАТ нинг ўртача даражаси	55,88±1,90		68,12±2,31	
8.	Давогача ва даволашдан кейинги АлАТ даражаларига ўртасидаги ўртача фарқ	12,24±0,43			
9.	АсАТ нинг ўртача даражаси	42,82±1,45		54,18±1,84	
10.	Давогача ва даволашдан кейинги АсАТ даражаларига ўртасидаги ўртача фарқ	11,38±0,48			
	РО	3		1	
	СРО	3		1	
11.	Синовит кузатилиши	22	84,6	7	26,9
	Кам ифодаланган	13	59		
	Ўртача ифодаланган	6	27,2		
	Яққол ифодаланган	3	13,6		
12.	Периартритнинг кузатилиши	12	46,1	2	7,6

Шундай қилиб, ацеклофенак НCV ассоциирланган артропатиялар кузатилган беморларда ўз самарадорлигини кўрсатди. Гуруҳларнинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, ацеклофенак гепатитнинг кам ва ўртача ифодаланган фаоллик даражаси, F1 ва F2 даражадаги фиброз кузатилган беморлар учун тавсия этилиши мумкин.

Шу билан бирга, 20 кунлик терапиядан сўнг ацеклофенакни қабул қилиш фониди АлАТ ва АсАТ даражаларининг мос равишда 12,24±0,43 ва–11,38±0,48 ошиши кузатилди. Ушбу тоифадаги беморларда артрит белгиларига даво тайинлашда бу кўрсаткичларни кўриб чиқиш жуда муҳим аҳамиятга эга.

НСV ассоциирланган артропатия билан оғриган беморларда мелоксикам (мелбек форте) қўллашнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги

№	Кўрсаткичлар	Беморлар сони			
		Давогача		Даводан кейин	
		n	%	n	%
1.	Беморлар умумий сони	26	100	26	100
2.	Зарарланган бўғимларда оғрик мавжудлиги	24	92,3	5	19,2
3.	Зарарланган бўғимлар соҳасида шиш мавжудлиги	16	61,5	4	15,3
4.	Зарарланган бўғимлар соҳасида карактлик мавжудлиги	9	34,6	1	3,8
5.	Зарарланган бўғимлар соҳасида ҳаракат чекланиши мавжудлиги	11	42,3	5	19,2
6.	ВАШ бўйича оғрикнинг оғирлигини баҳолаш (см)	5,58±0,18 -		1,39±0,045	
	Тромбоцитопения	6	27,2	6	27,2
7.	АлАТ нинг ўртача даражаси	58,46±1,87		62,32±2,0	
8.	Давогача ва даволашдан кейинги АлАТ даражаларига ўртасидаги ўртача фарқ	3,86±0,96			
9.	АсАТ нинг ўртача даражаси	46,72±18,74		50,14±16,38	
10.	Давогача ва даволашдан кейинги АсАТ даражаларига ўртасидаги ўртача фарқ	3,86±0,12			
	РО	4		1	
	СРБ	4		1	
11.	Синовит кузатилиши	24	92,3	9	23,1
	Кам ифодаланган	9	37,5		
	Ўртача ифодаланган	10	41,6		
	Яққол ифодаланган	3	12,5		
12.	Периартритнинг кузатилиши	15	57,6	7	11,5

Шундай қилиб, мелоксикам (мелбек форте) ҳам НCV ассоциирланган артропатиялар аниқланган беморларда ўз самарадорлигини кўрсатди. Гуруҳнинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, мелоксикам эластографияга кўра гепатит ва жигар фиброзининг турли даражадаги фаолликда кечаётган беморларга тавсия этилиши мумкин.

Шу билан бирга шуни таъкидлаш керакки, 10 кунлик терапиядан сўнг мелоксикам (мелбек форте) қабул қилиш фонида АлАТ даражаларининг

3,86±0,12 га ва АсАТ - 3,42±0,11 га ортиши кузатилди. Ушбу препаратни қўллаш орқали олинган натижаларга бу тоифадаги беморларда кузатиладиган артритлар симптомларини даволашда аҳамият қаратиш жуда муҳимдир, чунки мелоксикам ацеклофенакка нисбатан камроқ гепатотоксикдир.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали гепатитлар билан касалланган беморларда ассоциирланган артритни кечиши ва даволашнинг хусусиятлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Сурункали вирусли гепатит С билан оғриган беморларда артрит тарқалиши 18,5% ни ташкил этди. HCV инфекциясида кузатиладиган бўғимдаги ўзгаришлар даврий характерга эга бўлиб, асосан тизза бўғимларининг олигоартрити ёки қўл ва оёқларнинг майда бўғимларини қамраб олган холда симметрик полиартрит шаклида кечади.

2. HCVaA кузатилган беморларнинг 88,5% да синовит аниқланган. Сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган артрит аниқланган беморларда периартрит 51,9% ҳолларда кузатилди. Ушбу тоифадаги беморларда периартрит тендинит ва лигаментитнинг ҳамроҳ келиши ёки бурсит билан бирга кечганлиги аниқланди. Шу билан бирга, беморларда оғриқ синдроми яққолроқ намоён бўлди (ВАШ бўйича) ва зарарланган бўғимларда шиш кузатилди. Синовитнинг оғирлиги билан артритнинг давомийлиги, гепатит давомийлиги, унинг фаоллиги ва вирусининг 1b генотиби ўртасида ишончли бевосита корреляция мавжудлиги аниқланди. Периартритнинг мавжудлиги билан гепатитнинг давомийлиги ва фаоллиги ўртасида бевосита корреляция ўрнатилди. HCVaA аниқланган беморларда вирусли гепатит С нинг давомийлиги, унинг фаолик даражаси, вируснинг 1b генотиби, ИЛ-6, ЎНО-а, бўғимларнинг ультратовуш текшируви бўйича синовит ва периартрит мавжудлиги ўртасида ишончли бевосита корреляция мавжуд.

3. HCV ассоциирланган артрит юзага келиши ва ривожланиш механизмида ИЛ-6 генининг C-174 G локуси полиморфизмининг мустақил роли исботланди. Яллиғланиш жараёни ва иммун жавоб бошқаришда яллиғланиш олди цитокинлари ЎНО-а генининг G/A локуси экспрессия даражаси сезиларли ҳиссасига қарамасдан, биз томонимиздан олинган маълумотлар артрит шаклланиши ва ривожланишида бу полиморфизм муҳим мустақил иштироки йўқ, деб кўрсатди. Ассоциирланган артритнинг ривожланишига нисбатан ИЛ-6 C-174G ва ЎНО-а G/A генларининг “ген-ген ўзаро таъсири”нинг қўшимча таъсири аниқланди, бу уларнинг иммун ва яллиғланиш жараёнларини бошқаришни бузишда мумкин бўлган синтроплигини кўрсатди.

4. Ацеклофенак ва мелоксикам билан даволаш HCVaA кузатилаётган беморларда самарали бўлди. Мелоксикам ацеклофенакка нисбатан камроқ гепатотоксиклик намоён қилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ШУКУРОВА ФАЗИЛАТ НАРМАМАТОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АССОЦИИРОВАННЫМ АРТРИТОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

14.00.05 -Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ -2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.2.PhD/Tib1157.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:

Каримов Маъриф Шакирович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ахмедов Халмурад Садуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Сабилов Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 год.

(Протокол рассылки № ____ от «__» _____ 2021 года)

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 ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день вирусный гепатит С (ВГС, HCV) является одной из важных медико-социальных проблем здравоохранения во всем мире, и остается основной причиной инвалидности и смерти. По данным крупнейших научно-исследовательских центров, «...вирус гепатита С является не только основным этиологическим фактором хронических вирусных заболеваний печени, но и вызывает развитие внепеченочных проявлений, частота которых может достигать 40-74%...»¹. Помимо печени, клинические признаки, в частности, поражения опорно-двигательного аппарата при гепатите, считаются сегодня одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем не только с тем, что они занимают основное место в течении заболевания, но и с возможностью инвалидности и даже смерти.

На мировом уровне проводится широкий спектр научных исследований по раннему выявлению и профилактике гепатита и его осложнений. По мнению ряда авторов, вирус гепатита С обладает потенциалом развития аутоиммунных реакций, то есть системных процессов и артрита, что делает его клинические проявления одной из актуальных проблем, стоящих перед врачами различных специальностей. Поэтому в настоящее время хроническая HCV-инфекция считается системным заболеванием, проводятся исследования по изучению аспектов взаимодействия СВГС с ее внепеченочными клиническими проявлениями, оптимизации и повышения эффективности профилактических и лечебных мероприятий. В связи с этим важно проанализировать аспекты развития, клинического течения и лечения HCV-ассоциированного артрита (HCVaA), а также совершенствование этих мер.

В нашей стране проводится комплексная работа, направленная на развитие медицинской сферы, в том числе на снижение и профилактику распространения среди населения хронических заболеваний различной степени тяжести, их осложнений. «...Повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний путем создания патронажной службы, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»² такие как задачи отмечены. Вышеуказанные задачи будут способствовать для профилактики заболеваемости и развития тяжелых осложнений, снижению показателей инвалидности и смертности, совершенствованию методов лечения путем оценки особенностей течения и лечения ассоциированного артрита у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию

¹ Ferri C. et al / Autoimmunity Reviews 15 (2016) 1145-1160.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП-5590 «О мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлении Президента Республики Узбекистан за ПП-№3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г., а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основных приоритетных направлений развития науки и техники республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. У пациентов с диагнозом хронического вирусного гепатита С исследовательские работы, направленные на изучение клинических внепеченочных проявлений гепатита, включая особенности ассоциированного артрита, были проведены многими ведущими исследовательскими центрами и университетами по всему миру. В результате всемирного исследования возникновения и лечения ассоциированного артрита у пациентов с диагнозом хронического гепатита С предложены различные решения для преодоления этого сложного заболевания и улучшения результатов лечения. Работа многих ученых была посвящена изучению причин возникновения патологии сустава, являющейся одним из проявлений гепатита, проявляющегося вне печени, и оценке частоты HCVaA (Cascob P. et al., 2008; Ferri C. et al., 2016; Каратеев Д. Е., 2016; Дюйшеева Г. М., 2015; Насонов Е. Л., 2017). Важно проанализировать встречаемость HCVaA среди населения. Giordano и соавторы зафиксировали артралгию у 7,1% пациентов с СВГС. Т.М.Игнатова наблюдала внепеченочное поражение у 107 (46,7%) из 229 больных хроническим гепатитом С. По другим данным, их встречаемость может достигать 67-74% (Олюнин Ю. А., 2008). В результате научного исследования, проведенного у 1614 пациентов с хронической HCV-инфекцией группы MULTIVIRC, было установлено, что внепеченочные проявления ВГС распределялись среди испытуемых в исследуемой группе в 74% случаев (Cascob P. et al, 2008). Однако в некоторых группах больных точные механизмы, приводящие к развитию негативных последствий заболевания, до настоящего времени неизвестны (Хикматуллаева А. С., Абдукадырова М. А., Асилова М. Е., 2016).

Сегодня сложившаяся неблагоприятная эпидемиологическая ситуация характеризуется тенденцией к неуклонному росту заболеваемости хроническими гепатитами во всем мире, а также в странах СНГ. По данным Э.И. Мусабаева и соавторов (2017), такая же ситуация наблюдается в нашем регионе во всех возрастных группах населения, особенно у молодых и трудоспособных людей. В условиях повышенной распространенности СВГС и низкой частоты проведения противовирусной терапии сохраняется высокая вероятность увеличения частоты встречаемости внепеченочных клинических симптомов почти у половины больных. При хроническом вирусном гепатите

симптомы патологических процессов в суставах обычно проявляются артралгией или артритом в продромальном периоде, который протекает в виде моно-олигоартрита. Это представляет собой клиническую картину артрита, ассоциированного с СВГС (НСVaA-ассоциированный артрит с гепатитом С), особенно на ранних стадиях заболевания, очень похожего на ревматоидный артрит (РА), и обосновывает важность сравнительной диагностики для дифференциации этих двух заболеваний друг от друга (Palazzi С., et al, 2016; Sayiner Z. A. et al, 2014; Олюнин Ю. А., 2018).

НСVaA является самостоятельным ревматическим заболеванием, которое чаще всего протекает в виде аутоиммунного рецидивирующего олигоартрита при КГЕ, но может возникать и при отсутствии этого КГЕ и может быть неспецифическим проявлением хронического воспалительного процесса. В без КГЕ формы, это особенно проявляется таким образом, что очень похож на РА (Oliveri I., et al., 2013; Palazzi С., et al., 2016; Rivera J., et al., 2000; Zuckerman E., et al., 2000; Rozenbaum M., et al., 2014).

Кроме того, сегодня проблема лечения НCVaA остается актуальной, несмотря на то, что она также изучалась рядом ученых. Стандартная терапия артрита не разработана и проводится эмпирически (Балабанова П.М., 2008). Положительный эффект от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) нам известен. Однако при лечении гепатита и цирроза печени, вызванных вирусной инфекцией, назначение НПВП в связи с имеющимися побочными эффектами средств этой группы требует особой осторожности со стороны ревматологов. Исходя из вышеизложенного, изучение особенностей течения НCVaA и совершенствование его лечебных аспектов является невероятно актуальной проблемой современной медицины.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках №011800229 «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2019-2022 гг).

Целью исследования является было оценить клинические проявления и особенности лечения НCV - ассоциированного артрита у больных хроническим гепатитом С.

Задачи исследования:

определить частоты встречаемости НCV-ассоциированного артрита у больных хроническим вирусным гепатитом С методом проспективного анализа с учетом активности, клинического течения и длительности основного заболевания;

проведение клинических, лабораторных, молекулярно-генетических методов, инструментальных обследований больных хроническим вирусным гепатитом С и НCV-ассоциированным артритом, а также изучение

клинических особенностей артритов, наблюдаемых у данной категории больных, и сравнение полученных данных.

У обследованных больных оценивали полиморфизм и экспрессию гена воспалительных цитокинов - интерлейкина-6 (ИЛ6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а) в сыворотке крови, прогностическую значимость развития заболевания, клиническое течение.

Динамическое определение и оценка эффективности и безопасности применения НПВП ацеклофенака и мелоксикама у больных хроническим гепатитом С и ассоциированной артритом.

Объектом исследования являлись 280 пациентов, обратившихся в научно-исследовательский институт эпидемиологических, микробиологических и инфекционных заболеваний (НИИЭМИ) Республики Узбекистан в период с 2018 по 2021 год с диагнозом хронический вирусный гепатит С (ХВГС), проходивших лечение в отделениях данной клиники.

Предметом исследования являются венозная кровь, сыворотка крови, анализа полученных результатов клинический, молекулярно-генетический и инструментальные комплексы (рентгенография суставов и УЗИ, фиброскан и др.) обследования больных.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались клинические (ВАШ), биохимические, иммунологические (генотипирование, титры АЦЦП), молекулярно-генетические (полиморфизм ИЛ-6 и экспрессия ФНО-а), клинико-функциональные, инструментальные (динамическое УЗИ, рентгенография, эластометрия) методы исследования и статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены связь между длительностью вирусного гепатита С, повышением уровня его активности, генотипом вируса 1b, развитием синовита и периартрита суставов при ультразвуковом исследовании;

определено, что длительность и тяжесть течения синовита и периартрита связаны с повышением уровня активности хронического гепатита и наличие генотипа 1b вируса;

обосновано, что провоспалительных цитокинов - полиморфизма ИЛ6 и экспрессии ФНО-а являются прогностическими маркерами развития и прогрессирования заболевания;

проведена оценка эффективности и безопасности противовоспалительной терапии у пациентов с HCV-ассоциированным артритом, и доказано, что она приводит к уменьшению симптомов заболевания.

Практический результат исследования заключается в следующем:

рекомендуется использовать опросник, разработанный для определения наличия ассоциированного артритом у пациентов с ХВГС;

у пациентов с ХВГС рекомендуется идентифицировать полиморфизм ИЛ6 и экспрессию ФНО-а как прогностический фактор тяжести клинического течения HCV-ассоциированного артритом;

в результате проведенного исследования были даны практические рекомендации по отбору пациентов данной категории с учетом эффективности и безопасности НПВП при лечении больных.

Достоверность результатов исследования объясняется правильностью теоретического подхода, используемого в научной работе, проверенными современными, клинически-инструментальными, лабораторными, молекулярно-генетическими методами, дополняющими друг друга, а также достаточным количеством пациентов, точностью результатов проведенных анализов и статистической обработки. Полученные данные сравниваются с международными и отечественными исследованиями, определяется тот факт, что выводы обоснованы и их достоверность подтверждена.

Научная и практическая значимость работы. Научная значимость результатов исследования объясняется обоснованием представлений о происхождении, распространении, течении и прогнозе НСVaA у пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит С, а также оценкой прогностической значимости провоспалительных цитокинов - на основе полиморфизм IL6 и уровень экспрессии ФНО- α .

Практическая значимость результатов исследования характеризуется выполнением практических рекомендаций по полученным результатам, ранней диагностикой и лечением пациентов, замедлением прогрессирования заболевания. Эти результаты можно объяснить тем фактом, что пациенты с НСVaA смогли контролировать свое состояние, сократить количество дней госпитализации и снизить риск ранней инвалидности, а также улучшить качество жизни пациентов и их трудоспособность.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оценке особенностей течения и лечения ассоциированного артрита у больных хроническим гепатитом:

разработаны методические рекомендации "Способ диагностики ассоциированного артрита при хронических вирусных гепатитах" (Заключение в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/662 от 31 декабря 2020 года). Данная методическая рекомендация позволила прогнозировать течение ассоциированного артрита с хроническим вирусным гепатитом С и проводить альтернативную раннюю диагностику;

разработаны методические рекомендации "Схема лечения артрита, ассоциированного с гепатитом С" (Заключение в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/663 от 31 декабря 2020 года). Эта методическая рекомендация позволила оценить эффективность лечебных мероприятий при артритах, связанных с хроническим вирусным гепатитом С, частоту стабильной ремиссии или рецидива;

полученные научные результаты по совершенствованию диагностики и лечения ассоциированного артрита у больных хроническим гепатитом внедрены в клиническую практику здравоохранения, в том числе в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом центре терапии

и медицинской реабилитации и в практике Медицинской ассоциации Пастдаргомского района Самаркандской области (Заключение в Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/59 от 31 марта 2020 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило прогнозировать раннюю диагностику, течение заболевания, чередовать профилактику своевременных осложнений, а также улучшить качество жизни больных и повысить эффективность лечебных мероприятий.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4 Международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Объявление результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликованы 20 научная работа, из них 10 статей в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в том числе 8 - в Республике и 2 - в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, практические рекомендации и списка использованной литературы. Объем диссертации-108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, 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 под названием "**Современное состояние диагностики и лечения артрита, ассоциированного с вирусными гепатитами**" проанализированы медико-социальная значимость артрита, ассоциированного с хроническим гепатитом С и современные взгляды, особенности их происхождения, клиника, диагностика, сравнительный диагноз и лечение.

Во второй главе диссертации "**Клинические характеристики субъектов исследования и используемые методы исследования**" рассмотрена общая характеристика клинического материала и дан обзор примененных методов исследования. Исследование проводилось на базе научно-исследовательского института эпидемиологических, микробиологических и инфекционных болезней Республики Узбекистан с 2018 по 2021 годы. Данная научная работа основана на анализе клинко-лабораторных, молекулярно-генетических и инструментальных показателей 52 больных, которые были выделены на основании наличия суставного синдрома после этапа тестирования опросника среди 280 больных, обратившихся за консультацией по поводу хронического гепатита и на

стационарное лечение, а также 36 больных гепатитом С без ревматологических изменений.

Основную группу обследованных составили 52 пациента в возрасте от 20 до 45 лет. У всех пациентов основной группы был диагностирован ассоциированный артрит (НСVaA) с вирусом гепатита С (НСV), диагноз подтверждался наличием антител к НСV (anti - НСV) и РНК НСV методом полимеразной цепной реакции (ПЗР). В качестве альтернативы была также сформирована группа сравнения, в которую вошли 36 пациентов с НСV, не имевших симптомов НСV.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст: в исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 20 до 45 лет;
2. Наличие ассоциированного артрита у больных гепатитом;
3. Пациентам было выдано письменное предупреждение об их добровольном участии и согласии на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Сердечная недостаточность;
2. Тяжелая артериальная гипертензия;
3. Диабет;
4. Онкологические заболевания;
5. Туберкулез;
6. Другие различные вирусные заболевания;
7. Тяжелая недостаточность функции печени;
8. Выраженная почечная недостаточность (КФТ <30 мл/мин / 1,73 м А2);
9. Стадия обострения язвенной болезни;
10. Беременность;
11. ВИЧ-инфицированные;
12. Больные, которые не могут выносить НПВП в своем анамнезе;
13. Больные системными ревматическими заболеваниями.

Обследование больных начиналось при поступлении в приёмное отделение. Проводился осмотр, сбор анамнеза, оценка тяжести состояния и выполнялись лабораторные исследования, общий и биохимический анализ крови, определение группы крови и резус-фактора, УЗИ, ЭКГ, рентгенография грудной клетки и брюшной полости, консультации смежных специалистов по показаниям. Лабораторные исследования включали в себя гематологические исследования периферической крови; определение биохимических показателей: общего белка и его фракций, билирубина, трансаминаз, глюкозы; определение состояния свертывающей системы крови; общий анализ крови и мочи. Все лабораторные исследования проводились по стандартным методикам.

Исследования проводились в отделах и лабораториях Института научных исследований эпидемиологических, микробиологических и инфекционных болезней Республики Узбекистан, Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Республики Узбекистан и клиники

"IRODAMED". Сбор образцов крови больных проводился на территории базы научно-исследовательского института эпидемиологических, микробиологических и инфекционных болезней Республики Узбекистан. Венозную кровь в количестве 3 мл собирали в 5 мл кутайнер (ЭДТА) и хранили при температуре -20°C.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и суставов проводилось на аппарате «MINDRAY DC-80, 21,5». При ультразвуковом исследовании оценивались размеры поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и суставной полости, состояние синовиальной оболочки, акустическая структура.

Эластометрию (фибросканирование печени) проводили для определения уровня фиброза печени неинвазивным способом с помощью сенсорного аппаратом Fibroskan® 502.

Для статистической обработки результатов использовалась компьютерная программа Statistical 6.0 Microsoft Excel. Данные о распространенности изучались в процентах по сравнению с числом лиц в соответствующих возрастных и гендерных группах. Средние значения рассчитывались по критерию Стьюдента, средняя ошибка определялась как $M \pm M$. Эти анализы проводились на модели OpenEpiV9.2, Case-Control.

Третья глава диссертации **"Клинические особенности течения артрита, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом С"** состоит из четырех небольших частей, оценивающих частоту течения заболевания с HCV-ассоциированным артритом у больных хроническим вирусным гепатитом С, диагностику клинико-лабораторных особенностей течения заболевания с HCV-ассоциированным артритом. У пациентов с ВГС-ассоциированным артритом развитие и клиническое течение заболевания получали цитокины воспаления интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа (ИЛ6 и ФНО-а), а результаты, полученные по методикам обследования с использованием аппаратуры, были представлены в последовательности.

Следует отметить, что в разделе **"Анализ частоты встречаемости артрита, ассоциированного с HCV, у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от активности, клинического течения и длительности основного заболевания"** были зафиксированы результаты тест-опросника с целью определения наличия суставного синдрома у 280 больных ХВГС. В этом случае распределение больных по группам в зависимости от ассоциативности и статуса ассоциативности с основным заболеванием артритом было следующим: в 81,4% случаев гепатит был выявлен без ассоциированного артрита, поражения суставов, точнее, наблюдение ассоциированного артрита составило 18,5% (рис. 1).

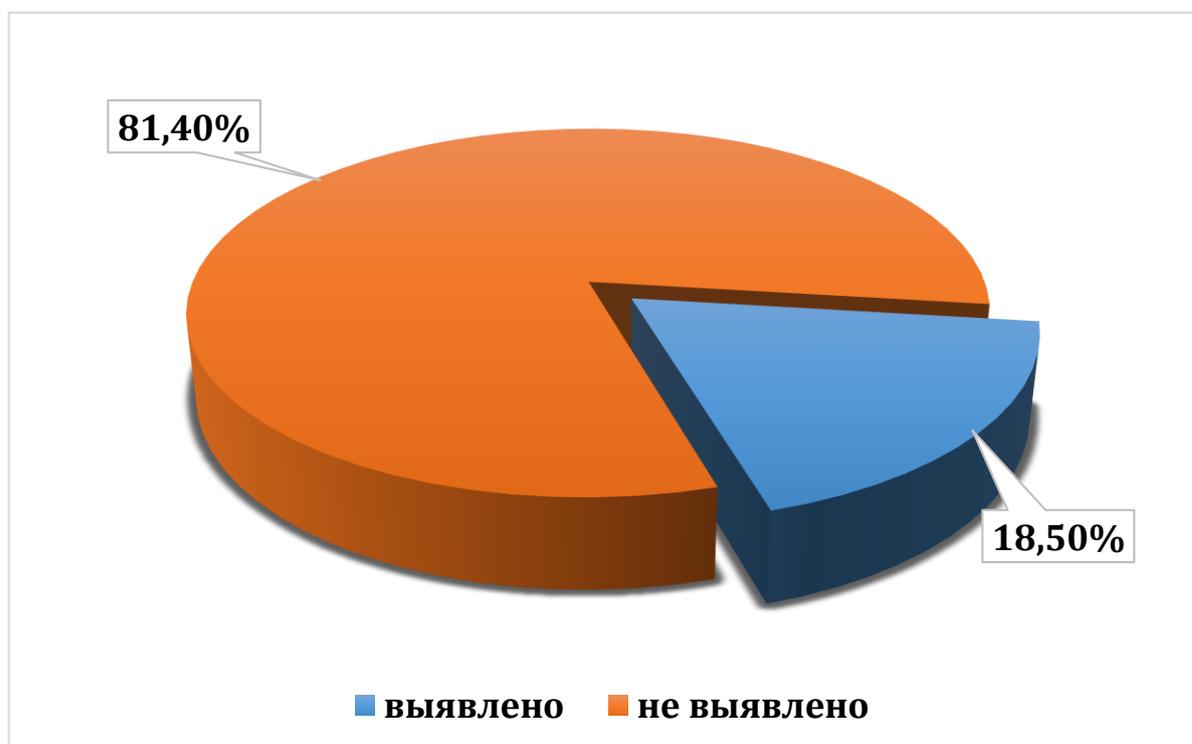


Рис. 1. Частота встречаемости ассоциированного артрита у пациентов с ХВГС

Таким образом, по результатам проведенного обследования частота встречаемости поражений суставов составила 18,5% у пациентов с диагнозом ХВГС. Соотношение мужчин и женщин в этой группе составляет 1,2:1, средний возраст больных ХВГС ($M \pm m$) равен $38,9 \pm 1,4$. При этом 35% пациентов были в состоянии работать, то есть им было 31-40 лет.

48 (92,3%) пациентов основной группы с диагнозом НСVaA жаловались на боль в суставах, 29 (55,7%) на опухоли в области поврежденных суставов, 20 (38,4%) пациентов жаловались на движения в суставах, 17 (32,7%) пациентов на онемение в суставах.

Боль в суставах в большинстве случаев носит переменный характер и сопровождается повышением активности основного заболевания.

Из группы больных с диагнозом НСVaA, состоящей из 52 больных, 29 (55,7%) имели суставы по данным УЗИ в виде полиартрита суставного синдрома, 17 (32,7%) в виде олигоартрита коленных суставов, 5 (9,6%) в виде олигоартрита голеностопных суставов, 1 (1,9%) в виде полиартралгии без признаков воспаления (рис. 2).

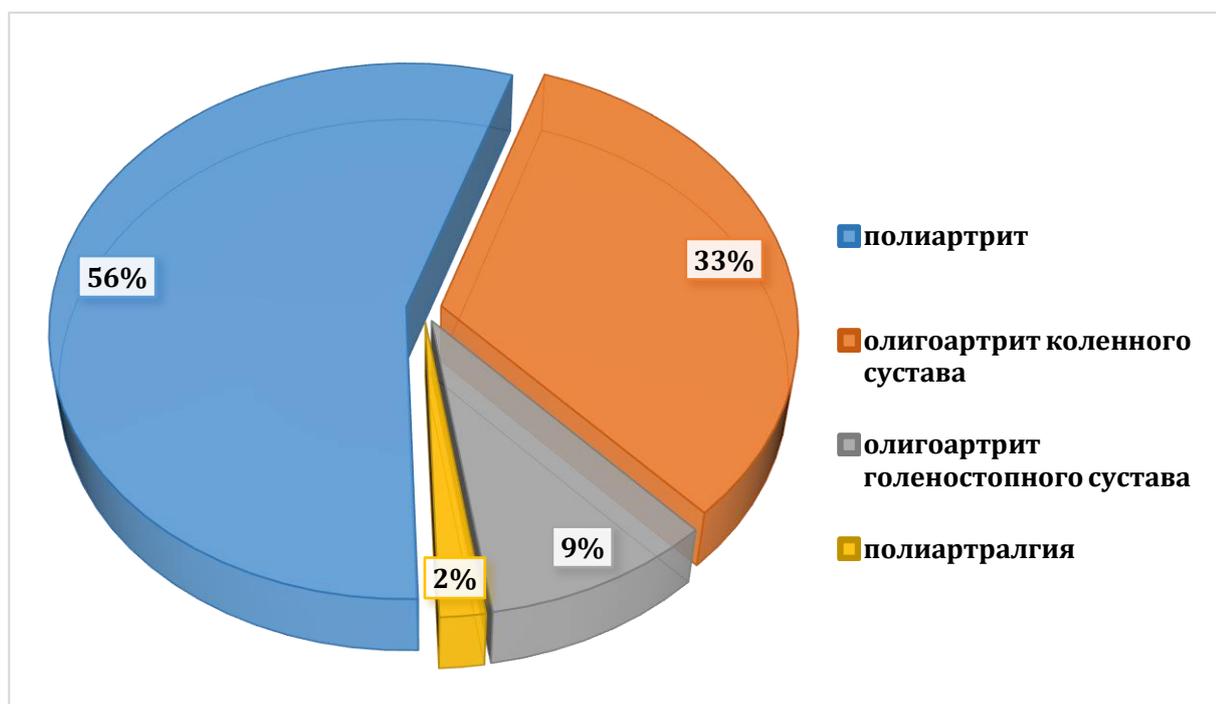


Рис. 2. Соотношение НСVaA в основной группе пациентов по характеру изменений суставов (%).

В подглаве «Показатели биохимического анализа у больных с диагнозом НСVaA» увеличение количества билирубина у больных по результатам биохимического анализа крови: в основной группе – 13 (25%) больных, в группе сравнения – 7 (22,2%) больных; увеличение количества АЛАТ: в основной группе – 43 (82,7%) пациента, в группе сравнения – 25 (69,4%) пациентов; увеличение индекса ГГТП: в основной группе – 8 (15,3%) пациентов, в группе сравнения – 5 (13,8%) пациентов; увеличение количества ИФ: в основной группе – 45 (86,5%) пациентов, в группе сравнения – 26 (72,2%) пациентов; тимоловая проба: в основной группе – 23 (44,2%) пациента, в группе сравнения – 20 (55,5%) пациентов; снижение количества альбумина: в основной группе – 12 (23%) пациентов, в группе сравнения – 13 (36,1%) пациентов. ИФ был достоверно выше в основной группе ($p < 0,05$), гипоальбуминемия была достоверно выше в группе сравнения ($p < 0,05$). Существенная разница по другим биохимическим показателям очевидна (табл. 1).

По полученным результатам установлено, что существует связь между изменениями уровня основных биохимических показателей длительности заболевания гепатитом, его активностью, степенью близости к фиброзу печени. При этом чем дольше длится гепатит, тем более выраженным будет уровень развития фиброза, и чем активнее он будет, тем выше будет количество билирубина, АЛАТ, АсАТ, ГГТП, ИФ, тимоловая проба, боль в суставах и альбуминемия по ВАШ будет ярко выраженным. Альбуминемия, в свою очередь, коррелирует с показателями тимоловой пробы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика биохимических показателей в основной и контрольной группах больных СВГС (M±m).

Основные биохимические показатели	Исследовательские группы			
	Пациенты с диагнозом HCVaA (N=52)	ХВГС без ревматологических признаков (N=36)	P	Показатели нормы
Общий билирубин (мкмоль/л)	17,10 ± 6,30	16,90 ± 5,75	Недостоверный	До 20,5 мкмоль/л
АлАТ (Е/л)	92,08 ± 57,82	92,85 ± 47,76	Недостоверный	Ж. до 34 Е/л М. до 45 Е/л
АсАТ (Е/л)	69,20 ± 49,84	71,45 ± 40,35	Недостоверный	Ж. до 31 Е/л М. до 37 Е/л
ГГТП (Е/л)	31,20 ± 18,20	31,80 ± 15,73	Недостоверный	Ж. 7-32 Е/л М. 11- 50 Е/л
ИФ (Е/л)	170,50 ± 49,20	14,96 ± 55,85	<0,05	Ж. 42- 105 Е/л М. 53- 115 Е/л
Тимоловая проба (ЕД)	5,01 ± 1,29	5,20 ± 1,02	Недостоверный	До 5 ЕД
ХС (ммоль /л)	4,63 ± 0,60	4,46 ± 0,80	Недостоверный	До 5 ммоль/л
Креатинин (мкмоль /л)	92,72 ± 10,01	89,87 ± 10,65	Недостоверный	Ж. 80-133 Е/л М. 62- 115 Е/л
Мочевина (ммоль /л)	6,10 ± 1,31	5,32 ± 1,45	Недостоверный	1,7-8,3 Моль/л
Альбумин (г/л)	40,38 ± 3,88	39,11 ± 3,46	<0,05	Ж. 38-47 Е/л М. 39-47 Е/л

Одним из важнейших анализов в части диссертации **«Результаты иммунологического анализа пациентов с HCV-ассоциированным артритом»** было проведено генотипирование (выявление генотипа вируса), которое дополнило результаты полученные от ПЦР. В этих исследованиях были получены интересные данные на основании распределения ХВГС пациентам как в основной, так и в группах сравнения по генотипу вируса. В основной группе генотип вируса 1b был выявлен у 57,69%. В параллельной группе сравнения этот генотип был выявлен только у 36,11 % (см. табл. 2).

Это косвенно усугубляет течение основного заболевания, поскольку вирусный генотип 1b является предрасполагающим фактором к развитию внепеченочных проявлений с участием суставного синдрома. Генотип вируса 3a / b выявлен у 41,66% пациентов без симптомов артрита в группе сравнения и только в 28,84% случаев в основной группе.

Таблица 2

Распределение больных с диагнозом HCVaA по различным генотипам хронического вирусного гепатита С.

Генотип Вируса	Частота встречаемости среди пациентов с первичной группой диагноза HCVaA (%) n=52	Частота встречаемости среди пациентов в группе сравнения (ХВГС HCVaA без признаков) (%) n = 36
1 a	1 (1,92 %)	1 (2,77 %)
1 b	30 (57,69%)	13 (36,11 %)
2 a/b	4 (7,69 %)	4 (11,11 %)
3 a/b	15 (28,84 %)	15 (41,66 %)
Количество пациентов с множественными генотипами	2 (3,84 %)	3 (8,33 %)

Таблица 3

Клинические проявления артрита, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом С, в зависимости от вирусных генотипов

Генотип вируса		Выражение артрита ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом С						
		Продолжительность артралгии:			Наличие болей в суставах	Наличие отека в пораженных суставах	Наличие скованности в суставах	Ограничение движения в суставах
		5	6 -10 год	Более 10 лет				
Генотип вируса	Общая число больных	10	35	7	48	29	17	20
1 a			1		1	1		1
1 b		7	17	6	27	13	7	8
2			3	1	4	4	4	4
3a/b		3	12		14	9	4	5
Больные с несколькими генотипами			2		2	2	2	2

Таким образом, у пациентов с генотипом вируса 1в велика вероятность развития ассоциированного артрита, и в таких случаях необходима своевременная целенаправленная консультация специалиста.

С целью анализа значимости локуса С174G гена IL6 и локуса G/A полиморфизма гена TNF α в этиопатогенезе HCV-ассоциированного артрита в подглаве диссертации **"Оценка значимости противовоспалительных цитокинов (IL6 и ФНО- α) в клиническом течении заболевания у больных HCV-ассоциированным артритом"** были представлены результаты показателей ассоциативных исследований, проведенных у 75 пациентов с диагнозом HCV α A и 82 условно здоровых доноров узбекской национальности (табл.4 и 5).

Таблица 4

Частота полиморфизма аллелей и генотипов локуса С 174 G гена IL6 у пациентов с диагнозом HCV и контрольной группы

№	Группы	Частота аллелей				Частота распространение генотипов					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	Основная группа n=75	36	24,0	114	76,0	3	4,0	30	40,0	42	56,0
1.2	HCV α A n =52	27	26,0	77	74,0	1	1,9	25	48,1	26	50,0
1.3	HCV без признаков артрита n = 23	9	19,6	37	80,4	2	8,7	5	21,7	16	69,6
1.4	Контрольная группа n= 82	32	19,5	132	71,7	3	3,7	26	31,7	53	64,6

Таблица 5

Частота полиморфизма аллеля и генотипов локуса G/A гена TNF α у пациентов с диагнозом HCV и контрольной группы

Группы		Аллелы				Генотипы					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа n=75	134	89,3	16	10,7	59	78,7	16	21,3	0	0,0
1.1.	HCVaA=52	92	88,5	12	11,5	40	76,9	12	23,1	0	0,0
1.2.	HCV без признаков артрита n = 23	40	86,9	6	13,1	19	82,6	4	17,4	0	0,0
2.	Контрольная группа n= 82	153	93,3	11	6,7	71	86,6	11	13,4	0	0,0

Таблица 6

Различия частот аллелей и генотипических вариантах C-174G локуса полиморфизма гена IL6 у пациентов с HCV-ассоциированным артритом и в группах с не диагностированными признаками артрита.

Аллелы и генотипы	Количество анализируемых аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	1-я подгруппа n=52		2-я подгруппа n=23							
	n	%	n	%						
C	27	26,0	9	19,6	0,7	0,4	1,3	0,67-2,593	1,4	0,616-3,373
G	77	74,0	37	80,4						
C/C	1	1,9	2	8,7	1,9	0,2	4,5	0,43-47,39	4,9	0,417-56,48
C/G	25	48,1	5	21,7	4,6	0,03	2,2	0,96-5,048	3,3	1,07-10,32
G/G	26	50,0	16	69,6	2,5	0,1	1,4	0,948-2,04	2,3	0,80-6,475

В таблице 6 представлены результаты сравнительного анализа частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма С174G в малых группах и без артрита. В подгруппах при анализе распределения аллелей и генотипов данного локуса наблюдалось достоверное увеличение доли носителей отрицательного генотипа С/G в подгруппе больных артритом (1-я подгруппа) по сравнению со 2-й подгруппой (48,1% и 21,7%). При этом отношение вероятности выявления данного аллеля составило OR=3,3, относительный риск развития заболеваний $\chi^2=4,6$ при RR=2,2; $p=0,03$. Таким образом, риск развития патологии НСVaA у носителей этого генотипического варианта возрастает в 2,2 раза.

При изучении ассоциативной связи этого гена с развитием ассимилированного артрита было установлено, что локус G/A гена TNFa не имеет значимой ассоциации с функционально отрицательным гомозиготным генотипом. Различия в частоте встречаемости отрицательного гетерозиготного генотипа между диагностической группой больных НСVaA, а также между малыми группами и контрольной группой были статистически значимыми. В случае, когда носители этого генотипа были равны $\chi^2=1,7$ и $r=0,2$, отношение шансов составляло OR = 1,7, относительный риск развития патологии также был равен RR = 1,7.

Таблица 7

Частотные различия аллелей и генотипических вариантов полиморфизма локуса G/A гена TNF-а у пациентов основной и контрольной групп

Аллели и генотипы	Роличество проанализированных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	134	89,3	153	93,3	1,6	0,2	1,6	0,76- 3,317	1,7	0,74- 3,703
A	16	10,7	11	6,7						
G/G	59	78,7	71	86,6	1,7	0,2	0,9	0,78- 1,051	0,6	0,246- 1,326
G/A	16	21,3	11	13,4	1,7	0,2	1,6	0,78- 3,205	1,7	0,754- 4,061
A/A	0	0,0	0	0,0						

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что этот полиморфизм не играет очень важной роли в развитии НСVaA. Однако следует отметить, что при анализе распространенности генотипов по данному полиморфизму в небольшой группе больных НСVaA наблюдается тенденция к увеличению частоты мутантного G/A генотипа гена TNF-а по сравнению с контрольными группами. Этот факт может указывать на ассоциацию и неблагоприятные эффекты данного генотипа с развитием НСVaA.

Были проанализированы «ген-генные взаимодействия» генов IL6 C-174G и TNFa G/A для поиска генотипических или межгенных соединений, связанных с риском возникновения НСVaA. Результаты представлены в таблицах 7, 8 и 9.

Таблица 8

Различия в частоте взаимодействия между основной и контрольной группами пациентов с обоими нежелательными генотипами

Аллели и генотипы	Основная группа	Контрольная группа	χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
+	11	5	3,1	0,07	2,4	0,87-6,60	2,6	0,874- 8,014

Таблица 9

Различия в частоте взаимодействия обоих нежелательных генотипов у пациентов 1-ой подгрупп и контрольной групп

Аллели и генотипы	Основная группа	Контрольная группа	χ^2	P	R R	95% CI	OR	95% CI
+	9	5	4,3	0,04	2,8	1,01-8,002	3,2	1,015- 10,23

В результате анализа взаимодействия этих генов были выявлены перекрестно действующие генотипы, которые определяли риск развития НСVaA. По нашим данным, нежелательные генотипы полиморфизма генов IL6 C-174G и TNFa G/A существенно способствуют формированию предрасположенности к развитию НСVaA.

Согласно рассчитанному коэффициенту отношения шансов, риск развития НСVaA у носителей этой комбинации достоверно возрастает в случае $\chi^2=4,3$ и $p=0,04$ в 3,2 раза.

У пациентов с ВГС были скорректированы частоты аллеля G/A и генотипических вариантов генов IL6 C-174G и TNF α , связанных со сложными сетевыми взаимодействиями, регулирующими воспалительный процесс. Мутационные варианты этих генов определялись независимо или во взаимосвязи, что определяло риск развития НСVaA:

Доказана независимая роль полиморфизма локуса C-174 G гена IL6 в возникновении и развитии НСV-ассоциированного артрита. Несмотря на значительный вклад локуса G/A в экспрессию гена цитокинов TNF- α , принимавшего участие в управлении воспалительным процессом и иммунным ответом, полученные нами данные показали, что существует значительное независимое участие этого полиморфизма в формировании и развитии артрита.

Что касается развития ассоциированного артрита, то были выявлены дополнительные эффекты «ген-генного взаимодействия» генов IL6 C-174G и TNF α G/A, свидетельствующие об их потенциальной синтропии в нарушении управления иммунными и воспалительными процессами.

Использование воспалительных цитокинов в качестве прогностических биомаркеров ранней неинвазивной диагностики и развития, клинического течения НСVaA, помогает в ранней диагностике различных внепеченочных клинических проявлений вирусного гепатита С, также значимо у больных в прогнозе течения заболевания.

По данным ультразвукового исследования суставов при анализе часть диссертации **"Результатов инструментального обследования больных ХВГС с суставным синдромом"**, синовит выявлен у 46 (88,5%) больных ($p < 0,001$). Установлено, что у 24 (52,2%) пациентов наблюдалась слабая выраженность симптомов синовита ($p < 0,001$); у 16 (34,7%) пациентов - умеренная выраженность и у 6 (13,1%) пациентов - явные симптомы синовита.

По локализации синовита исследователи распределили его следующим образом: у 20 (43,47%) больных - только в коленных суставах наблюдался синовит, у 5 (10,8%) больных - только в икроножных компенсаторных суставах стопы, у 2 (4,3%) человек - только в лучезапястно-ладонных суставах, а у 19 (41,3%) человек - несколько групп суставов, в том числе в мелких суставах стопы.

Симптомы периартрита наблюдались у 27 (51,9%) больных. Периартрит наблюдался у больных основной группы исследования ($p < 0,05$) в виде ограниченного тендинита, у 2 (7,4%) больных, изолированного лигаментита у 1 (3,7%) больного и сочетания тендинита и лигаментита у 11 (40,7%) больных, а также тендинита, лигаментита и бурсита у 11 (40,7%) больных.

По локализации периартрита испытуемые были разделены на: 8 (29,6%) больных - только коленные суставы, 4 (14,8%) больных - только голеностопные суставы, 1 (3,7%) больной - только лучезапястно-ладонные

суставы, 1 (3,7%) больной - только плечевые суставы и 15 (48,1%) больных - в несколько групп суставов. Среднее число суставов, пораженных периартритом ($M \pm m$) у больных ХВГС и артропатией составило $5,38 \pm 4,50$.

Наличие признаков бурсита было определено у 11 испытуемых (21,1%). Основная локализация бурсита следующая: у 7 человек (63,7%) - коленные суставы, у 4 человек (36,3%) - голеностопные суставы.

Эрозия суставных поверхностей наблюдалась у 4 (7,7%) больных только в мелких суставах кистей. Следует отметить, что при ультразвуковом исследовании суставов эрозия наблюдалась не как настоящая эрозия, а в виде "псевдоэрозий". На рентгенограмме эрозии поверхностей суставов не обнаружено. Это необходимо учитывать при различии НСVaA и РА.

В четвертой главе диссертационной работы "**Совершенствование способы лечения у пациентов с НСVaA диагнозом**" приведены данные, полученные после рекомендации различных групп НПВП с целью изучения особенностей лечения больных с диагнозом НСVaA на третьем этапе после этапа обследования и анализа с целью постановки диагноза. Для этого все пациенты с диагнозом НСVaA были разделены на 2 группы. Пациентам первой группы рекомендовалось принимать ацеклофенак в качестве НПВП утром и вечером, после еды по 1 таблетки (от 100 мг) 2 раза в день в течение 20 дней. Больные второй группы получали мелоксикам с едой по 1 таблетки (15 мг) 1 раз в сутки в течение 20 дней. Пациенты наблюдались в динамике. После короткого курса лечения анализировали количество АлАТ, АсАТ в биохимическом анализе крови.

Таблица 10

Эффективность и безопасность применения ацеклофенака у больных артрит с ассоциированным НСV

№	Показатели	Количество больных			
		До лечения		После лечения	
		n	%	n	%
1.	Общее количество больных	26	100	26	100
2.	Наличие боли в пораженных суставах	24	92,3	7	26,9
3.	Наличие отека в области поврежденных суставов	13	50	2	7,7
4.	Наличие скованности в области поврежденных суставов	8	30,7	3	11,5
5.	Наличие ограничений движения в области поврежденных суставов	9	34,61	4	15,3

6.	Оценка тяжести боли по ВАШ (см)	5,48±0,19		1,54±0,56	
	Тромбоцитопения	1		1	
7.	Средний уровень АлАТ	55,88±1,90		68,12±2,31	
8.	Средняя разница между уровнями АлАТ до и после лечения	12,24±0,43			
9.	Средний уровень АсАТ	42,82±1,45		54,18±1,84	
10.	Средняя разница между уровнями АсАТ до и после лечения	11,38±0,48			
	РО	3		1	
	СРО	3		1	
11.	Выявление синовита	22	84,6	7	26,9
	Слабо выраженный	13	59		
	Средне выраженное	6	27,2		
	Ярко выраженный	3	13,6		
12.	Выявление периаартрита	12	46,1	2	7,6

Таким образом, ассоциированные артропатии ацеклофенака НСV показали свою эффективность у наблюдаемых больных. Учитывая особенности групп, ацеклофенак может быть рекомендован больным с низким и умеренно выраженным уровнем активности гепатита, при этом фиброз наблюдается на уровне F1 и F2.

В то же время на фоне приема ацеклофенака через 10 дней терапии наблюдалось повышение уровней АлАТ и АсАТ на 12,24±0,43 и 11,38±0,48 соответственно. При назначении лечения симптомов артропатии у данной категории больных очень важно учитывать эти показатели.

Таким образом, мелоксикам (мелбек форте) также показал свою эффективность у пациентов с выявленными артропатиями, ассоциированными с НСV. Учитывая особенности группы, по данным эластографии мелоксикам может быть рекомендован пациентам, перенесшим различные уровни активности гепатита и фиброза печени.

Таблица 11

Эффективность и безопасность применения мелоксикама у пациентов с НСВ ассоциированной артритом

№	Показатели	Количество больных			
		До лечения		После лечения	
		п	%	п	%
1.	Общее количество больных	26	100	26	100
2.	Наличие боли в пораженных суставах	24	92,3	5	19,2
3.	Наличие отека в области поврежденных суставов	16	61,5	4	15,3
4.	Наличие скованности в области поврежденных суставов	9	34,6	1	3,8
5.	Наличие ограничений движения в области поврежденных суставов	11	42,3	5	19,2
6.	Оценка тяжести боли по ВАШ (см)	5,58±1,87		1,39±0,045	
	Тромбоцитопения	6	27,2	6	27,2
7.	Средний уровень АлАТ	58,46±1,87		62,32±2,0	
8.	Средняя разница между уровнями АлАТ до и после лечения	3,86±0,12			
9.	Средний уровень АсАТ	46,72±18,74		50,14±16,38	
10.	Средняя разница между уровнями АсАТ до и после лечения	3,42±0,11			
	РО	4		1	
	СРБ	4		1	
11.	Выявление синовита	24	92,3	9	23,1
	Слабо выраженный	9	37,5		
	Средне выраженное	10	41,6		
	Ярко выраженный	3	12,5		
12.	Выявление периартрита	15	57,6	7	11,5

Однако следует отметить, что на фоне приема мелоксикама (мелбек форте) через 10 дней терапии уровень АЛАТ повышался до $3,86 \pm 0,96$, а АсАТ - до $3,42 \pm 1,68$. Очень важно обратить внимание на результаты, полученные при использовании этого препарата при лечении симптомов артропатии, наблюдаемых у пациентов этой категории, так как мелоксикам менее гепатотоксичен, чем ацеклофенак.

ВЫВОДЫ

На основании исследования докторской (PhD) диссертации на тему «Особенности течения и лечения ассоциированного артрита у больных хроническим гепатитом» были представлены следующие выводы:

1. Распространенность артрита у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С составила 18,5%. Изменения суставов, наблюдаемые при HCV инфекции, носят периодический характер и проявляются в основном в форме олигоартрита коленных суставов или симметричного полиартрита с поражением мелких суставов кистей и стоп.

2. Синовит был выявлен у 88,5% пациентов наблюдаемым с HCVaA. Периартрит наблюдался в 51,9% случаев у больных с выявлением артропатий, ассоциированных с хроническим вирусным гепатитом С. У этой категории больных было установлено, что периартрит сопровождался тендинитом и лигаментитом или сопровождался бурситом. В то же время болевой синдром был более выражен у больных (по ВАШ) и наблюдался отек в пораженных суставах. С тяжестью синовита было установлено, что существует достоверная прямая корреляция между длительностью артрита, длительностью гепатита, его активностью и генотипом вируса 1в. Установлена прямая корреляция между наличием периартрита и длительностью и активностью гепатита. У больных с выявленным HCVaA имеется достоверная прямая корреляция между длительностью вирусного гепатита С, его активным уровнем, наличием синовита и периартрита 1в генотипа вируса, ИЛ-6, ФНО-а, УЗИ суставов.

3. Доказана независимая роль полиморфизма локуса C-174 G гена IL6 в возникновении и развитии HCV-ассоциированного артрита. Несмотря на значительный вклад локуса G/A в экспрессию гена цитокинов TNF α , принимавшего участие в управлении воспалительным процессом и иммунным ответом, полученные данные показали, что существует значительное независимое участие этого полиморфизма в формировании и развитии артрита. Что касается развития ассоциированного артрита, то были выявлены дополнительные эффекты "ген-генного взаимодействия" генов IL6 C-174G и TNF α G/A, свидетельствующие об их потенциальной синтропии в нарушении управления иммунными и воспалительными процессами.

4. Лечение Ацеклофенаком и мелоксикамом было эффективным у пациентов, наблюдавших НСVaA. Мелоксикам проявлял меньшую гепатотоксичность, чем ацеклофенак.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SHUKUROVA FAZILAT NARMAMATOVNA

**FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF
PATIENTS WITH ASSOCIATED ARTHRITIS IN
CHRONIC VIRAL HEPATITIS**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.2.PhD/Tib1157.

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

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

Scientific adviser:	Karimov Marif Shakirovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Akhmedov Khalmurat Sadullaevich Doctor of Medical Sciences, Docent Sabirov Maksud Atabaevich Doctor of Medical Sciences, Docent
Leading organization:	Tashkent Pediatric Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No.____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2021 year.
(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2021 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

A.L. Alyavi

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study was to evaluate the clinical manifestations and treatment characteristics of HCV-associated arthritis in patients with chronic hepatitis C.

The object of the study was 280 patients who applied to the Research Institute of Epidemiological, Microbiological and Infectious Diseases (NIEMI) of the Republic of Uzbekistan in the period from 2018 to 2021 with a diagnosis of chronic viral hepatitis C (CVHC), who were treated in the departments of this clinic.

The scientific novelty of the study is as follows:

the relationship was determined between the duration of viral hepatitis C, an increase in the level of its activity, the genotype of the virus 1b, the development of synovitis and periartthritis of the joints during ultrasound examination;

it was determined that the duration and severity of the course of synovitis and periartthritis are associated with an increase in the level of activity of chronic hepatitis and the presence of genotype 1b of the virus;

substantiated that proinflammatory cytokines - IL6 polymorphism and TNF- α expression are prognostic markers of the development and progression of the disease;

the efficacy and safety of anti-inflammatory therapy in patients with HCV-associated arthritis has been evaluated, and it has been shown that it leads to a decrease in the symptoms of the disease.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to assess the characteristics of the course and treatment of associated arthritis in patients with chronic hepatitis:

methodological recommendations were developed "Method for the diagnosis of associated arthritis in chronic viral hepatitis" (Conclusion in the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 662 dated December 31, 2020). This methodological recommendation made it possible to predict the course of associated arthritis with chronic viral hepatitis C and to carry out an alternative early diagnosis;

guidelines for the treatment of arthritis associated with hepatitis C were developed (Conclusion in the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 663 dated December 31, 2020). This methodological recommendation made it possible to assess the effectiveness of treatment measures for arthritis associated with chronic viral hepatitis C, the frequency of stable remission or relapse;

the scientific results obtained to improve the diagnosis and treatment of associated arthritis in patients with chronic hepatitis have been introduced into clinical healthcare practice, including in the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Therapy and Medical Rehabilitation and in the practice of the Medical Association of Pstdargom District, Samarkand Region (Conclusion in the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 59 dated March 31, 2020). The implementation of the obtained results into practice made it possible to predict early diagnosis, the course of the disease, alternate the prevention of timely complications, as well as improve the quality of life of patients and increase the effectiveness of therapeutic measures.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 108 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Ревматологик амалиётда сурункали вирусли гепатитларда ассоциирланган жигардан ташқари белгилар. // Узбекистан тиббиёт журнали. – Тошкент, 2020. - №1. –С. 34-39. (14.00.00; №8).

2. Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н., Парпибаева Д.А. Диагностические и лечебные аспекты ассоциированного артрита при хронических вирусных гепатитах. // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020. – №2. - С.180-186. (14.00.00; №7).

3. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Парпибаева Д.А. Особенности лечения артритов, ассоциированных хроническими вирусными гепатитами: сравнительный анализ клинической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. - № 3. - С. 60-65. (14.00.00; №3).

4. Шукурова Ф.Н. Поражение суставов, ассоциированное хроническим гепатитом С: современные методы диагностики. // Педиатрия. – Ташкент, 2020. - № 3. - С. 156-165. (14.00.00; №16).

5. Шукурова Ф.Н., Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Ревматологические проявления, ассоциированные хроническими вирусными гепатитами: современные подходы к решению проблемы // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. № 5. - С. 59-63. (14.00.00; №13).

6. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Прогностическая значимость цитокинов при ассоциированном артрите с хроническим вирусным гепатитом. // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020. – №4. - С.180-186. (14.00.00; №7).

7. Шукурова Ф.Н. Влияние генотипов вируса гепатита С на клиническое течение артрита, ассоциированного с вирусным гепатитом С // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. - № 6. - С. 168-172. (14.00.00; №13).

8. Шукурова Ф.Н., Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Клиническое значение генотипирование в диагностике артрита, ассоциированного с вирусным гепатитом С. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2021. - № 3(187). - С. 146-151 (14.00.00; №165)

9. Shukurova F.N., Karimov M. Sh., Parpibayeva D.A. Extra Length Manifestations of Viral Hepatitis C: Analysis of Detected Features of Associated Arthritis and Their Diagnostic Aspects. // Solid State Technology 2020 | Vol 63| Issue 6. P. 15332-15351. (14.00.00; (3) Scopus).

10. Шукурова Ф.Н. Современные методы диагностики ассоциированного артрита при хронических вирусных гепатитах. // Тиббиёт ва спорт. – Ташкент, 2020. - № 4. - С. 120-123 (14.00.00; №23).

II бўлим (II часть; II part)

11. Шукурова Ф.Н., Парпибаева Д.А. Оценка эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии ассоциированного артрита хроническим гепатитом С. // Тезисы международной научно-практической конференции: Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств материалы IV Международной научно-практической конференции. -Украина, Харьков, 2020. -12-13 март. -С. 636.

12. Шукурова Ф.Н., Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Критерии дифференциальной диагностики ревматоидного артрита с HCV ассоциированным артритом // Материалы XVI интернационал Научные и практические Конференция Наука без границ. – Германия, г.Берлин, 2020 г. 30 Марта - 7 Апреля. - Том 20. - Наука и образование GmbH 2020 г. - С.222-223.

13. Шукурова Ф.Н. Сурункали вирусли гепатитлар билан ассоцирланган артритларни даволаш хусусиятлари: яллиғланишга қарши дори воситалар клиник самарадорлигининг солиштирма таҳлили. // Тошкент тиббиёт академиясида “XXI аср тиббиёт илми. Келажакка назар.” мавзусидаги ёш олимлар халқаро илмий-амалий онлайн видеоконференция.Тошкент, 2020. (Доклад сертификат №741).

14. Shukurova F.N., Karimov M.Sh. Arthritis associated with the hepatitis c virus: treatment features, analysis of the Clinical effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. // Вестник ТМА, Специальный выпуск, посвящённый дню молодых учёных. - Ташкент, 2020. -С. 131-132.

15. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Изучить клинические особенности течения ассоциированного артрита у больных с хроническим вирусным гепатитом. // Тезисы международного форума терапевтов «Актуальный проблемы заболеваний внутренних органов» – 25-26 сентября 2020 года, г. Ташкент. Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2020. – № 3. - С. 120.

16. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Ревматологические проявления, ассоциированные артрит с хроническим вирусным гепатитом. // Тезисы международного форума терапевтов «Актуальный проблемы заболеваний внутренних органов». Терапевтический вестник Узбекистана. г. Ташкент, 25-26 сентября 2020 года, – № 3. - С. 107.

17. Шукурова Ф.Н. Распространение генотипов вирусного гепатита С в Узбекистане и их корреляция с внепеченочными клиническими проявлениями хронического гепатита С. // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге». Санкт-Петербург, Сборник тезисов – 15-17 октября 2020 года, - С. 221-222

18. Шукурова Ф.Н. Криоглобулинемия - как прогностический фактор тяжести течения заболевания у больных хроническим вирусным гепатитом С-

ассоциированным артритом// Monografiya o'pkonferencyjna, Science, Research, development #34, Paris, October 30-31, 2020. – P.45

19. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Способ диагностики ассоциированного артрита при хронических вирусных гепатитах. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 19 с.

20. Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Бобоев А.Т. Схема лечения ассоциированного вирусным гепатитом С артрита. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2021.-15 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилидаги матнлари ўзаро мувофиқлаштирилди.

Чоп этишга рухсат этилди: 18 июнь 2021 йил
Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 4. Адади 100. Буюртма № 8/21.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірограф» МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.