

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАИРОВА ГУЗАЛ БАБАКУЛОВНА

**АУТОИММУН ГЕПАТИТ ЛАБОРАТОР
ДИАГНОСТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Таирова Гузал Бабакуловна

Аутоиммун гепатит лаборатор
диагностикасини такомиллаштириш..... 3

Таирова Гузал Бабакуловна

Улучшение лабораторной диагностики
аутоиммунного гепатита..... 21

Tairova Guzal Babakulovna

Improvement of laboratory diagnostics
of autoimmune hepatitis..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 44

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАИРОВА ГУЗАЛ БАБАКУЛОВНА

**АУТОИММУН ГЕПАТИТ ЛАБОРАТОР
ДИАГНОСТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.PhD/Tib3403 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Курбонова Зумрад Чутбаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Усманова Дурдона Джурабаевна
тиббиёт фанлари доктори

Ахмедова Нилуфар Шариповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий
малакасини ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. 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 шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Н. Арипов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳонда ошқозон-ичак тизими аъзоларининг ўсма билан боғлиқ бўлмаган касалликлари сабабли юзага келган ўлим ҳолатлари орасида жигар касалликлари биринчи ўринни эгаллаб турибди. Аутоиммун гепатит жигарнинг сурункали диффуз касалликларидан бири бўлиб, «...этиологияси охиригача аниқланмаган. Аутоиммун гепатитда (АИГ) жигар антигенларига қарши аутоантитаналар ишлаб чиқарилади, натижада унда некротик ва аутоиммун ялиғланиш кузатилади. Касалликка узоқ вақт тўғри ташхис қўйилмаслиги сабабли дастлабки ташхислаш вақтида 50% беморларда фиброз, уларни 20% беморларда жигар циррози аниқланади. Охирги 40 йил ичида АИГни ташхислаш учун ишлаб чиқилган янги ташхислаш усуллари жуда кам, унга оид охирги услубий тавсиялар 70-йилларга бориб тақалади...»¹. Қатор олимларнинг ишларида келтирилишича, портал вена орқали жигарга ҳар хил антигенлар келади ва у бу антигенларни зарарсизлантиради. Бироқ, Т-хелперлар мувозанати бузулиши жигар антигенларига қарши аутоиммун жараён ривожланишига олиб келади. 70-80% беморларда антинуклеар аутоантитаналар, 50–70% да силлиқ мушакларга, актинга қарши, 10-15% беморларда 1- ва 3-турдаги жигар ва буйрак микросомаларига қарши ва жигар-цитозол антигенига қарши антитаналар аниқланади. 2-5%да эрувчи жигар антигенига ҳамда жигар-панкреатик антигенга қарши антитаналар аниқланади.

Жаҳонда аутоиммун жигар касалликларини ташхислаш ва даволашда юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, аутоиммун гепатит учраши, келиб чиқиш этиологик омиллари, касаллик патогенезида иммунологик омиллар иштирокини таъминловчи генлар аҳамияти, ичак микрофлораси, гепатит вируслари, жигар учун токсик дори воситалари ва уларнинг ҳосилалари, гормонал ўзгаришларнинг таъсирини асослашдан иборат. Жигар трансплантацияси ва ундан кейин касалликнинг қайта ривожланиши, экспериментал аутоиммун гепатитда жигар зарарланишини даражаси, медикаментоз ва аутоиммун гепатитнинг дифференциал ташхисини такомиллаштириш мақсадида диагностик алгоритм яратиш муҳим ҳисобланади.

Республикамизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоялашга қаратилган қатор вазифалар белгиланган. «Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қуватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Мазкур

¹ «International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)» (2024).

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

вазифаларни самарали амалга ошириш, хусусан, жигарнинг аутоиммун касалликларини лаборатория шароитида эрта ва аниқ ташхислаш, тиббий хизматни амалга ошириш имкониятини янги босқичга олиб чиқиш, шунингдек, юқори технологик тиббий ечимларни кенг жорий этиш орқали турли хил клиник асоратлар хавфини камайитириш имконини яратади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сонли «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2023 йил 6 сентябрдаги ПФ–156-сонли «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жахонда сўнгги йилларда сурункали гепатитни ўз вақтида аниқлаш, самарали даволаш ҳамда асоратларнинг олдини олишга қаратилган илмий изланишлар олиб борилмоқда. Шунга қарамай, жигарнинг аутоиммун касалликлари ва уларнинг оқибатларига бағишланган тадқиқотлар етарлича эмас, ташхислаш асосан оғир асоратлар ривожлангандан сўнг инвазив жигар гистологик текширишларига асосланган, бу эса касалликни эрта аниқлаш мақсадида замонавий ноинвазив лаборатор усуллардан фойдаланган ҳолда текширишлар олиб бориш лозимлигини кўрсатади.

Аутоиммун жигар касалликлари патофизиологиясида иммун тизимда мувозанат бузилиши, иммуностимуляторларга жигарнинг толерантлиги сусайиши ва Т-лимфоцитлар томонидан гепатоцитларнинг парчаланиши ётади (Arndtz K. Et al, 2016). Лимфоцит, макрофаг ва стромал хужайралар жигарда тўпланиб, γ-интерферон, ўсма некроз омили-α, интерлейкин-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 ва бошқа ялиғланиш цитокинларини ишлаб чиқариши ҳисобига жигар аутоиммун ялиғланиши кузатилади (Choi J. et al, 2016). Бу цитокинлар CD8+хужайраларни фаоллаштириб, гепатоцитларга 1- ва 2-синф HLA экспрессияси амалга ошади, натижада макрофаглар фаоллашади, В-лимфоцитлар антитаналар ишлаб чиқарувчи плазмаик хужайраларга айланади ва жигар антигенларига қарши иммуноглобулин G ишлаб чиқаради (Mou L. et al, 2014). Иккинчи томондан, аутоиммун гепатит патогенезида генетик ўзгаришлар катта аҳамиятга эга. Кўплаб тадқиқотлар ўтказилиши касаллик патогенетик механизмларини аниқлаш, генетик, иммунологик ва ташқи муҳит омилларининг таъсирини ўрганишга, уни ўз вақтида ташхислаш ва монанд даволаш тамойилларини амалга оширишга имкон беради (Bastian Engel et al, 2021).

Ўзбекистонда сўнгги йигирма йилликда Т.О.Даминов, И.Р.Мавлянов, Х.Я.Каримов, Р.А.Ибадов, Б.З.Хамдамовлар раҳбарлигида атроф-муҳит

омиллари таъсирида гепатоцитларни мослашувчанлигининг шаклланишида цитохром P450 изошакллариининг аҳамияти, вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонитнинг клиник-иммунологик мезонлари, ҳар хил патологияларда жигар хужайралари, меъда, ичак шиллиқ қаватлари ва ўпкада нитрергик тизим ҳолати ўрганилган, бироқ жигар аутоиммун касалликларини клиник-лаборатор ташхислаш тизими яратилмаган. Аутоиммун гепатитда иммун тизим бузилиши ва унинг жигар антигенларига қарши аутоантитаналар билан боғлиқлиги тўғрисида ишончли маълумотлар мавжуд эмас. Жигар сурункали аутоиммун касалликларининг кўплаб патогенетик механизмлари ва унда лаборатор ўзгаришлар охиригача ўрганилмаган.

Диссертация тадқиқотнинг у бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий–тадқиқот ишлари режасининг №01.1800233 “Қон тизими касалликларининг клиник биокимёвий ва молекуляр–биологик аспекти. Донорлик муаммолари” (2018–2024 й) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: сурункали жигар диффуз касалликларида аутоиммун маркерларни аниқлаш ва аутоиммун гепатитнинг замонавий лаборатор текширув усуллари билан ташхислашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

Аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозида Ф-актинга қарши, актининга қарши ва тропомиозинга қарши антитаналарнинг иммуноблот кўрсаткичларини ўрганиш;

1-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозида Ф-актинга, актининга қарши ва тропомиозинга қарши антитаналар аниқланган беморларда жигар ферментатив ва холестатик фаолиятини ўрганиш;

жигар ва буйрак микросомаларига қарши антитаналар, жигар цитозол антигенига қарши антитаналар аниқланган аутоиммун гепатит ҳамда жигар циррози бўлган беморларда жигарнинг цитоллиз, холестаза лаборатор маркерларини ўрганиш;

аутоиммун жигар касалликларида жигар хужайраларининг митохондриясига қарши антитаналарининг М2 тури, гепатоцитлар ядросининг эрувчан оксидига қарши антитаналарни, гепатоцитлар ядро тирқишларининг антигенига қарши антитаналарни ўрганиш ва уларнинг жигар фаолиятига таъсир қилишини аниқлаш;

Жигар аутоиммун касалликларида қоннинг биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш ва бу ўзгаришларни жигар хужайраларига қарши антитаналар билан боғлиқлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси гематология ва гепатобилиар патология бўлимларида аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррози билан даволанган 128 нафар бемор олинган. 2010-2019 йилларда даволанган 64 нафар беморларда ретроспектив, 2020-2024 йилларда даволанган 64 нафар беморларда проспектив тадқиқот натижалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг веноз қони намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари: Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида умумий клиник, гематологик, иммунологик, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

1-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррози мавжуд 15,7% беморларда Ф-актинга қарши антитаналар, 21,3% беморларда актининга қарши антитаналар, 63,0% ҳолларда Ф-актинга қарши ва актининга қарши маркерлар аниқланиши исботланган;

жигар ва буйрак микросомаларига қарши антитаналар ва жигар цитозол антигенига қарши антитаналар аниқланган 2-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозида цитолитик белгилар устун бўлиши асосланган;

митохондрияга қарши антитананинг М2 тури, гепатоцитлар ядросининг эрувчан оксигенига қарши антитаналари, гепатоцитлар ядро тирқишларининг антигенига қарши антитаналари аниқланган беморларда холестатик ўзгаришлар кучли бўлиб, ишқорий фосфатаза, билирубин ва унинг фракциялари кескин ошиши билан корреляцияси аниқланган;

жигар аутоиммун касаллигида антитаналарни аниқлашда ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблот усулини иммунофермент текшириш усулидан устунлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аутоиммун жигар касалликларида гепатоцитлар шикастланишининг клиник-лаборатор белгилари аниқланган;

аутоиммун жигар патологияларида ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблотнинг усули ёрдамида аутоиммун кўрсаткичларни аниқлаш самараси очиб берилган;

ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблот усулини қўллаш орқали аутоиммун гепатит клиник лаборатор диагностикаси такомиллаштирилган.

аутоиммун гепатит ва жигар циррозини эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Мазкур илмий изланишда янги лаборатор диагностик усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, олинган маълумотларнинг хорижий ва маҳаллий адабиётлардаги илмий иш натижаларига мослиги, мазкур илмий тадқиқот услубларининг тўғри танланганлиги, тадқиқ қилинган беморлар сонининг етарлилиги, олинган натижалар умумий клиник, иммунологик, гематологик, биохимик ҳамда статистик тадқиқот усулларида асосланилганлиги, шунингдек, аутоиммун жигар касалликларида янгича лаборатор диагностик ёндошув тизими натижалари хорижий ҳамда маҳаллий адабиётлардаги маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг Соғлиқни сақлаш вазирлигининг ташкилотларига жорий этилиши билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аутоиммун гепатит ва жигар циррози билан касалланган беморларда ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблот усулини қўллаш орқали аутоиммун маркерларнинг аҳамияти аниқланганлиги, аутоиммун жигар зарарланишининг ўзига хос клиник-лаборатор белгилари очиб берилганлиги, сурункали жигар аутоиммун касалликларининг янгича диагностик алгоритми ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жигар аутоиммун патологиясида иммуноблотинг услубини қўллаш туфайли жигар тўқимасига қарши аутоантитаналарнинг аниқланганлиги бўйича ишлаб чиқилган диагностик алгоритм асосида касалликни эрта ташхисоти, асоратларнинг олди олинганлиги, бемор ҳаёт сифатини яхшилашганлиги, тадқиқот натижаларига асосланган ҳолда янги амалий тавсияномалар ишлаб чиқилганлиги ва диагностик алгоритм тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аутоиммун гепатит лаборатор диагностикасини такомиллаштириш усуллари ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: 1-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррози бўлган 15,7% беморларда Ф-актинга қарши антитаналар, 21,3% беморларда актининга қарши антитаналар, 63,0% ҳолларда Ф-актинга қарши ва актининга қарши маркерлари аниқланиши исботланганлиги Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 14.11.2024 61-сонли буйруғи, Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 15.11.2024-йил 82-сонли буйруғи билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 15 февралдаги 12-сонли ҳулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: иммуноблотинг лаборатор таҳлили орқали 1-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозини эрта босқичларида текшириш касаллик прогрессивланишининг олдини олиш, ҳаёт сифатини яхшилаш, беморлар умрини узайтириш ва асоратларни олдини олиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: Ушбу антитаналарини эрта муддатларда таҳлил қилиш жигардаги аутоиммун патологияни эрта муддатларида ташхислаш, даволаш ва оғир асоратларини олдини олиш орқали госпитализация 2 кунга қисқарди. Хулоса: жигарнинг аутоиммун патологияларида иммуноблотинг усулда зардобдаги антитаналарни эрта аниқлаш жорий қилингандан сўнг госпитализация кунлари қисқарди.

иккинчи илмий янгилик: жигар ва буйрак микросомаларига қарши антитаналар ва жигар цитозол антигенига қарши антитаналар аниқланган 2-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозида цитолитик белгилар устун бўлиши асосланганлиги Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 14.11.2024 61-сонли буйруғи, Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 15.11.2024-йил 82-сонли буйруғи билан клиник амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 15 февралдаги 12-сонли ҳулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: жигарнинг 2-тур аутоиммун касалликлари бўлган беморларда иммуноблот лаборатор текшириш усулини қўллаш ҳисобига саломатлик кўрсаткичи ошди, ишлаб чиқилган лаборатор диагностик алгоритмни қўллаш аутоиммун жараёни аниқлашга кўмаклашди ва асоратларни олдини олишга ёрдам берди. Иқтисодий самарадорлиги: олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши аутоиммун жигар касалликларида стационар даво вақтининг 2 кунга камайиши сабабли тиббиёт чора-тадбирларига ажратиладиган харажатларни камайитириш имконини берган.. Хулоса: Ушбу усул қўлланилганда беморлар учун сарфланадиган маблағлар тежалишига олиб келди.

учинчи илмий янгилик: митохондрияга қарши антитананинг М2 тури, гепатоцитлар ядросининг эрувчан оксигенига қарши антитаналари, гепатоцитлар ядро тирқишларининг антигенига қарши антитаналари аниқланган беморларда холестатик ўзгаришлар кучли бўлиб, ишқорий фосфатаза, билирубин ва унинг фраксиялари кескин ошиши билан корреляцияси аниқланганлиги Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 14.11.2024 61-сонли буйруғи, Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 15.11.2024-йил 82-сонли буйруғи билан клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 15 февралдаги 12-сонли ҳулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: таклиф этилган эрта ташхислаш усулини жорий этиш беморларда жигар аутоиммун зарарланиши ва дисфункциясини аниқлаш имконини беради. Мазкур беморларда иммуноблот усулида жигар тўқимасига қарши антитаналарни аниқлаш ўз вақтида самарали даво чораларини қўллашга ва жигар фаолиятини яхшиланишига олиб келади, бу еса беморларнинг ҳаёт сифатини оширди. Иқтисодий самарадорлиги: 1- ва 2-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозида 9 турдаги антитаналарини иммуноблотнинг усулида эрта лаборатор аниқлаш орқали жигар аутоиммун холестатик асоратларининг олди олинди ва госпитализация 2 кунга қисқарди. Ҳулоса: бу усулни беморларга тавсия қилиш орқали йиллик вақтинчалик меҳнат қобилиятини йўқотиш муддати қисқарди.

тўртинчи илмий янгилик: жигар аутоиммун касаллигида антитаналарни аниқлашда ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблот усулини иммунофермент текшириш усулидан устунлиги аниқланганлиги Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 14.11.2024 61-сонли буйруғи, Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 15.11.2024-йил 82-сонли буйруғи билан клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 15 февралдаги 12-сонли ҳулосаси). Ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: иммуноблот усулида аниқланган жигар аутоиммун маркерларини баҳолаш натижалари бўйича ишлаб чиқилган алгоритмдан фойдаланиш натижасида беморларда аутоиммун жараёни ташхислаш ва баҳоратлаш самарасини оширади. Иқтисодий самарадорлиги: аутоиммун гепатит ва жигар циррозида таклиф этилган усулдан фойдаланиш беморларда ўзгаришларни ўрганиш тўғри даволаш чораларини қўллашга имкон беради, самарасиз тиббий муолажаларни камайишига олиб келди, бу еса турли аъзоларда ва тизимларда ривожланиш эҳтимоллиги бўлган ножўя ҳолатларни камайтирди. Натижада шифохонага ётиш муддати қисқарди ва бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини иқтисод қилиш имконини берди. Ҳулоса: жигарнинг аутоиммун касалликларида ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблот усулини қўллаш самарали даволаш чораларини қўллашга имкон яратди, самарасиз тиббий муолажаларни камайишига олиб келди, бу еса турли аъзоларда ва тизимлардаги ножўя ҳолатларни қисқаришига, тузалиш муддати ва ётоқ кунини камайтирди, ўлим ҳолатларининг олдини олган ҳамда беморлар ҳаёт сифатини сақлаб қолиш имконини берди.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш chop этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини chop этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, шундан 6 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади ва вазифалари асосланган, объект ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларга мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий текшириш натижалари, олинган натижалар илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, chop этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот келтирилган.

Диссертациянинг «**Аутоиммун гепатит касаллигининг тарқалиши, этиологияси, патогенези ва клиник-лаборатория ташҳиси (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида сурункали аутоиммун гепатит ва жигар циррозининг тарқалиши, этиологияси ва патогенези, клиник ва лаборатор диагностикаси ва иммун лаборатор маркерларнинг аҳамияти чуқур ўрганиб чиқилган.

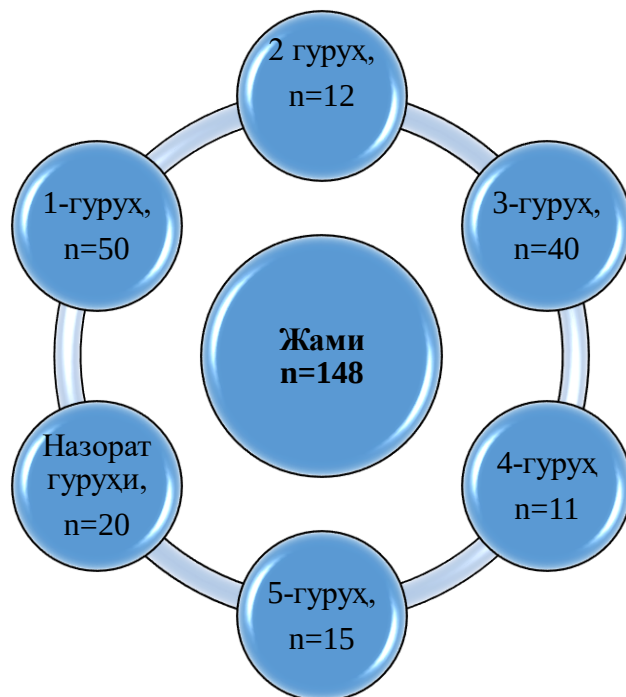
Диссертация «**Аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррози билан касалланган беморларининг клиник тавсифи ва тадқиқот усуллари** » деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари ва усуллари келтирилган. Клиник тадқиқотлар 2020-2024 йиллар давомида Тошкент Тиббиёт Академиясининг кўп тармоқли клиникаси Гематология ва гепатобилиар патология бўлимларида ўтказилди. Тадқиқотда асосий гуруҳ таркибида 20 ёшдан 65 ёшгача бўлган сурункали аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррози билан касалланган 108 (84,4%) нафар аёллар ва 20 (15,6%) нафар эркак, жами 128 нафар бемор қатнашди. Назорат гуруҳи сифатида 20 соғлом одамлар танлаб олинди. Тадқиқотга барча беморлар ўз хоҳиши билан иштирок этишди.

Сурункали аутоиммун гепатит ташҳисини қўйишда бемор шикоятлари, анамнези, лаборатор ҳамда инструментал текшириш натижалари асос қилиб олинди. Тадқиқотга барча беморлар ўз хоҳиши билан иштирок этишди.

Иммунохемилюминисцент ва полимераз занжирли реакция усулида қонда гепатит А, В, С, D, Е вирусларининг маркерлари аниқланган беморлар, регуля равишда алкоголь истеъмол қилган беморлар, доимий равишда гепатотоксик дори воситалари истеъмол қилган беморлар асосий гуруҳга киритилмади.

Сурункали гепатит ва жигар циррози ташҳиси ЖССТ тавсиясига асосан (2008), Чайлд–Пью классификациясидаги диагностик омилар асосида қўйилди.

Аутоиммун жигар касалликлари билан касалланган асосий гуруҳдаги беморлар 5 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ 1-турдаги АИГ билан касалланган 50 бемор, 2-гуруҳ 2-турдаги АИГ билан касалланган 12 бемор, 3-гуруҳ 1-турдаги АИЖЦ билан касалланган 40 бемор, 4-гуруҳ 2-турдаги АИЖЦ билан касалланган 11 бемор, 5-гуруҳ бирламчи билиар холангит билан касалланган 15 та бемор (1-расм).



1-расм. Тадқиқот материаллари.

Гематологик тадқиқотлар Mindray BS 20 (Хитой) гематологик автомат анализаторида Mindray (Хитой) реагентларини қўлланилди, Mindray BS 20 ускунаси 23 та қон кўрсаткичи ва 3 та гистограмма бўйича таҳлил ўтказиш қобилиятига эга. Қуйидаги методлар асосида ўлчов амалга оширилади: қизил қон таначалари (RBC) ва тромбоцитлар (PLT) миқдорини аниқлаш учун импеданс усули, гемоглобин (Hb) сатҳини баҳолашда — колориметрик метод, лейкоцитлар сони (WBC) ва уларнинг формасини баҳолашда — оқимли лазер цитометрияси қўлланилади.

Гемостазиологик тадқиқотлар COAX 2 Biosistems (Испания) коагулометрида Human (Германия) реагентлари ёрдамида амалга оширилди.

Биокимёвий тадқиқотлар Mindray BC 200 (Хитой) биохимик анализаторида HUMAN (Германия) реагентларидан фойдаланган ҳолда, иммунохемилюминисцент тадқиқотлар Snibe (Хитой) анализаторида, Snibe (Хитой) реагентларидан фойдаланган ҳолда ўтказилди.

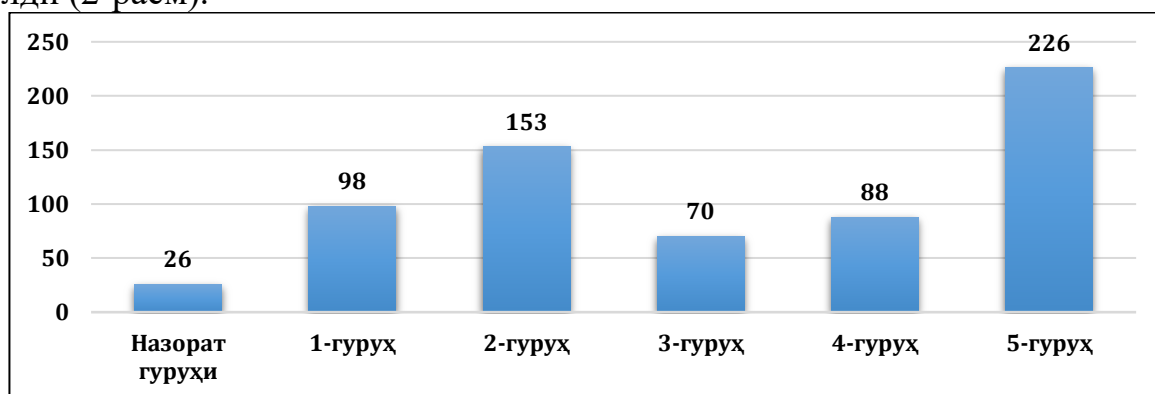
Иммуноблот тадқиқотлар BIO-RAD Trans-Blot Turbo иммуноблот анализаторида orgentec diagnostika (Германия) реагентларидан фойдаланган ҳолда ўтказилди.

Тадқиқот материалларига статистик ишлов бериш шахсий компьютерда ўрнатилган махсус статистик таҳлил дастурлари мажмуаси ёрдамида амалга оширилди. Бунда ўртача арифметик қиймат (M), стандарт оғиш (σ) ва нисбий

кўрсаткичлар (частота) (m) ҳисоблаб чиқилди. Ўртача кўрсаткичларни солиштиришда олинган натижаларнинг статистик аҳамияти Стьюдент t-критерийси орқали баҳоланди. $P < 0.05$ даражасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли деб қабул қилинди. Клиник ва лаборатор натижаларни таҳлил қилишда статистик қайта ишлаш бўйича тавсиялар инобатга олинди.

Диссертациянинг «**Аутоиммун гепатит ва жигар циррозида биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзига хос хусусиятлари**» деб номлаган учинчи бобида мазкур патологияда цитолизни акс эттирувчи ферментлар, холестаза синдромининг ўзига хос ўзгаришлари ва касалликларида мезенхимал ялиғланиш синдромининг ўзгаришлари текширилди.

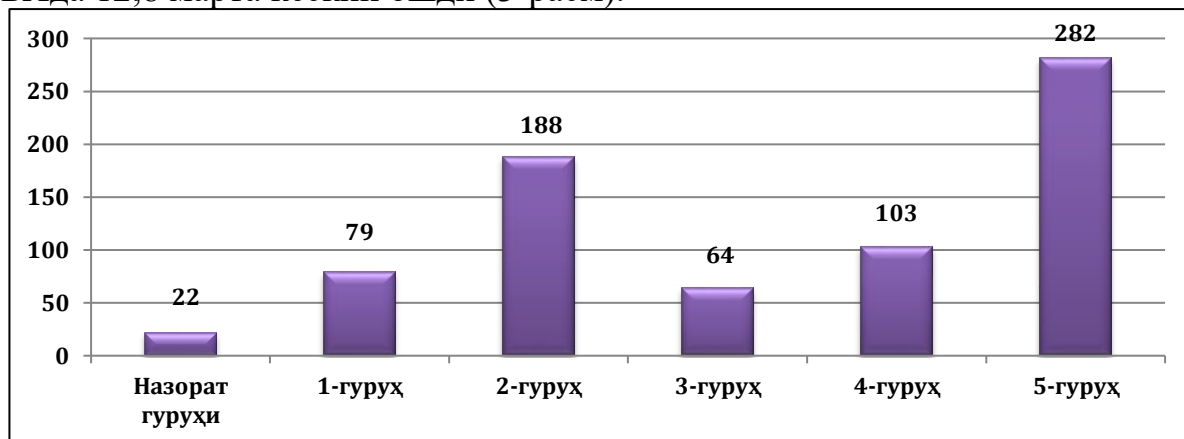
Жигар цитолитик синдромини кўрсатувчи ферменти бўлган аланинаминотрансфераза (АЛТ) миқдори АИЖК турига боғлиқ ҳолда турлича бўлди (2-расм).



2-расм. Жигар аутоиммун касалликларида аланинаминотрансфераза миқдори, ХБ/л.

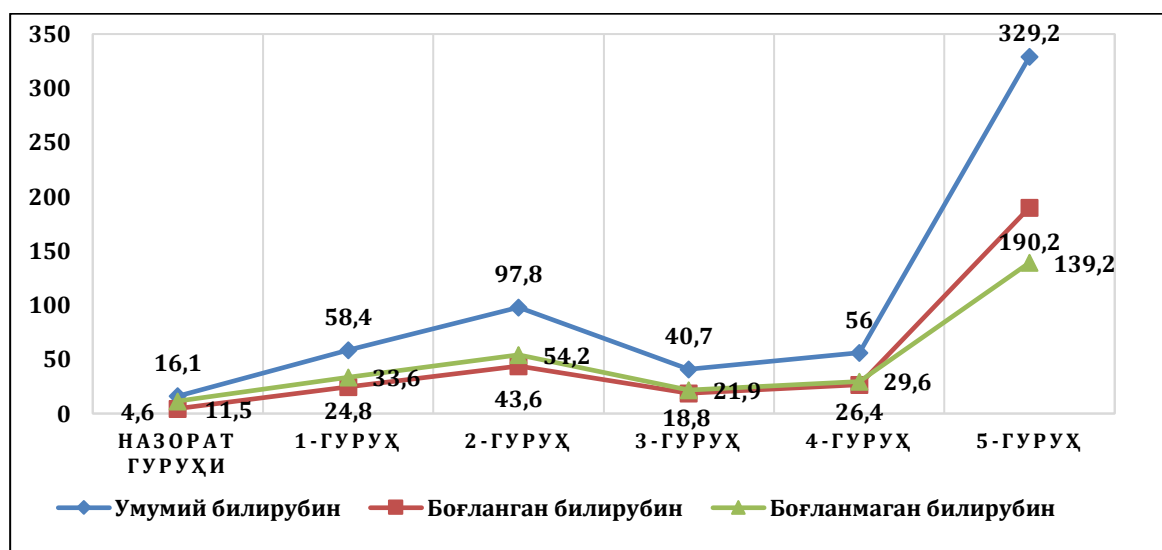
2-расмдан кўриниб турибдики, АИЖК билан касалланган беморларда АЛТ миқдорини таҳлил қилганда, 1-тур АИГда АЛТ назорат гуруҳига нисбатан 3,8 баробар, 2-тур АИГда 5,9 баробар, 1-тур АИЖЦда 2,7 баробар, 2-тур АИЖЦда 3,4 баробар, ББХда 8,7 баробар ошганлиги аниқланди.

Цитолизни акс эттирувчи яна бир жигар ферменти бўлган аспартатаминотрансфераза (АСТ) миқдори ўрганилганда маълум бўлдики, мазкур кўрсаткич 1-тур АИГда назорат гуруҳига нисбатан 3,6 баробар, 2-тур АИГда 8,5 баробар, 1-тур АИЖЦда 2,9 баробар, 2-тур АИЖЦда 4,7 баробар, ББХда 12,8 марта кескин ошди (3-расм).



3-расм. Жигар аутоиммун касалликларида аспартатаминотрансфераза миқдори, ХБ/л.

Холестаэ синдромини акс этувчи билирубин ва унинг фракциялари АИГ, АИЖЦ ва айниқса ББХда ошганлиги аниқланди (4-расм).



4-расм. Жигар аутоиммун касалликларида билирубин ва унинг фракциялари, мкмоль/л.

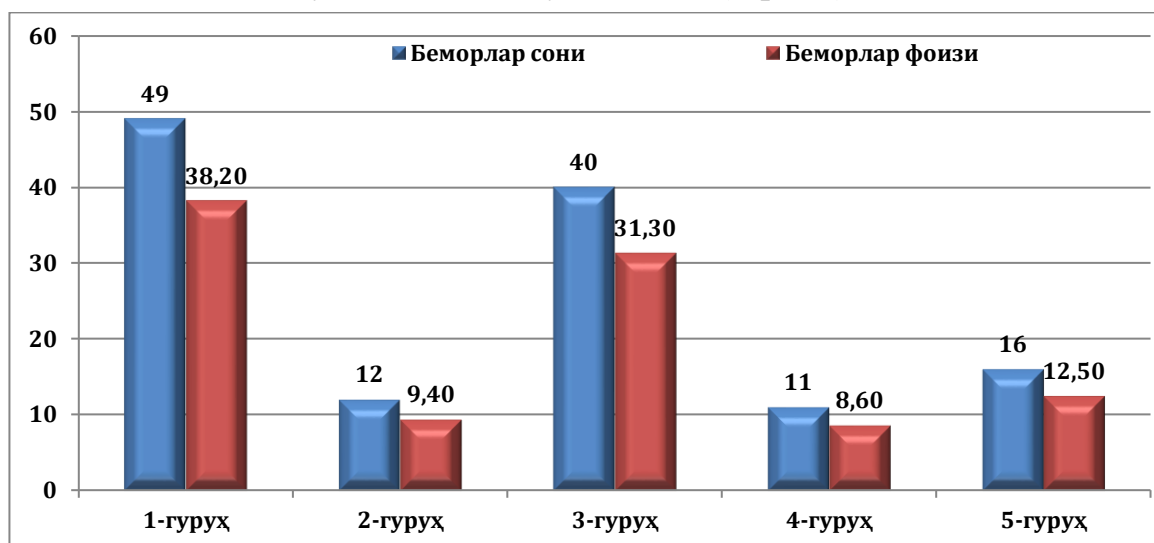
Билирубин фракцияси бўлган боғланган ва боғланмаган билирубин ўрганилганда ҳам аналогик ўзгаришлар кузатилди. АИГ билан касалланган 1-гуруҳда умумий билирубин 3,6 маротаба, боғланган билирубин 5,4 маротаба ва боғланмаган билирубин 2,9 маротаба ошганлиги аниқланди. 2-гуруҳда эса бу кўрсаткич анча юқори эканлиги қайд этилди. Жумладан, умумий билирубин 6,1 баробар, боғланган билирубин 9,5 баробар ва боғланмаган билирубин 4,7 баробар ошганлиги қайд этилди.

Жигар циррози билан касалланган беморларда эса бу кўрсаткич бироз фарқ қилди: 1-тур АИЖЦ бўлган 3-гуруҳ беморларида умумий билирубин 2,5 маротаба ошган бўлса, 2-тур АИЖЦ бўлган 4-гуруҳ беморларида бу кўрсаткич 3,5 баробар ошди. Боғланган билирубин 3-гуруҳда 4,1 маротаба ва 4-гуруҳда эса 5,7 маротаба, боғланмаган билирубин эса 3-гуруҳда 1,9 маротаба, 4-гуруҳда 2,6 маротаба ошганлиги аниқланди.

ББХ билан касалланган беморларда бу кўрсаткичлар кескин баланд бўлди: умумий билирубин 20,4 маротаба, боғланган билирубин 41,3 маротаба ва боғланмаган билирубин 12,1 маротаба ошганлиги кузатилди.

Диссертациянинг «**Сурункали аутоиммун жигар касалликлари даврида иммунологик маркерларнинг ўзгаришлари**» деб номлаган тўртинчи бобида мазкур касалликларни ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблот усулдан фойдаланиб беморлар организмидаги АМА-M2 жигар хужайраларининг митохондриясига қарши антитаналарининг M2 тури, SLA/LP жигар ва ошқозон ости беэи эрувчи антигенига қарши антитаналар, LKM-1 жигар ва буйрак 1-турдаги микросомаларига қарши антитаналар, LC1 жигар цитозол антигенига қарши антитаналар, Ф-актинга қарши, актининга қарши, тропомиозинга қарши антитаналар, махсус SP100- гепатоцитлар ядросининг эрувчан оқсилга қарши антитаналарни, 210гп қарши - ядро тирқишларининг антигенига қарши махсус антитаналар текширилди.

Аутоиммун жигар касалликлари билан касалланган 128 та беморда ЛИВЕР-9-ЛАЙН иммуноблот тести ўтказилди (5-расм).

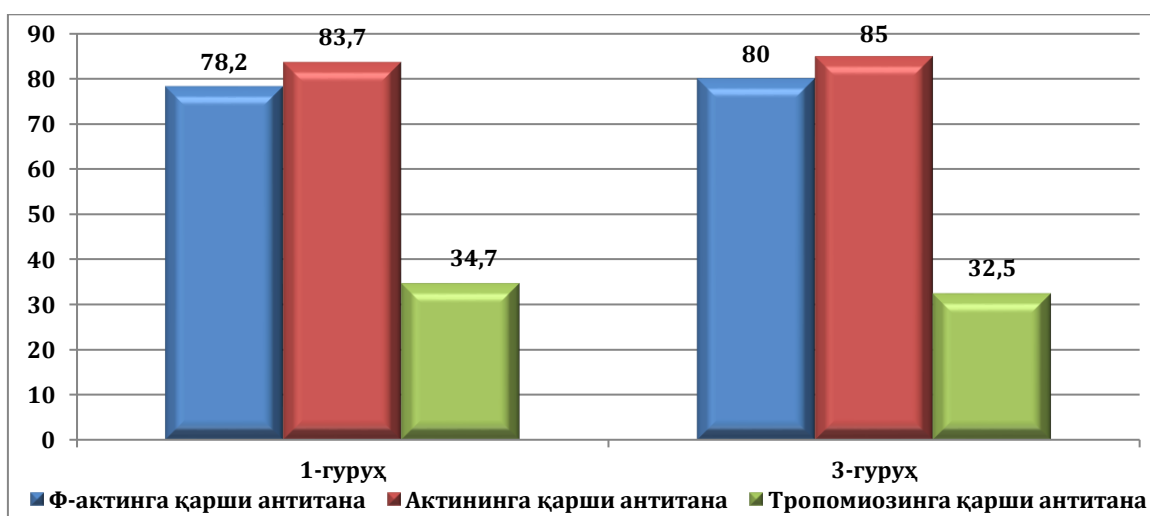


5-расм. ЛИВЕР-9-ЛАЙН таҳлилида тасдиқланган аутоиммун жигар касалликлари.

5-расмдан кўриниб турибдики, 49 (38,2%) та 1-группа беморларига 1-турдаги АИГ, 12 (9,4%) та 2-группа беморларига 2-турдаги АИГ, 40 (31,3%) та 3-группа беморларига 1-турдаги АИЖЦ, 11 (8,6%) та 4-группа беморларига 2-тур АИЖЦ ва 16 (12,5%) та 5-группа беморларига ББХ таъхиси қўйилди. Таъхис қўйишда беморларнинг шикоятлари, анамнестик маълумотлари, объектив кўрик маълумотлари гепатолог тор мутахассиси томонидан тасдиқланди.

1-тур АИГда аниқланадиган силлиқ мушакларга қарши антитаналар (СМҚА)га актининга, Ф-актинга, тропомиозинга қарши антитаналар текширилганда 89та беморларда аниқланди ва бу беморларга 1-турдаги АИГ ва АИЖЦ таъхиси қўйилди.

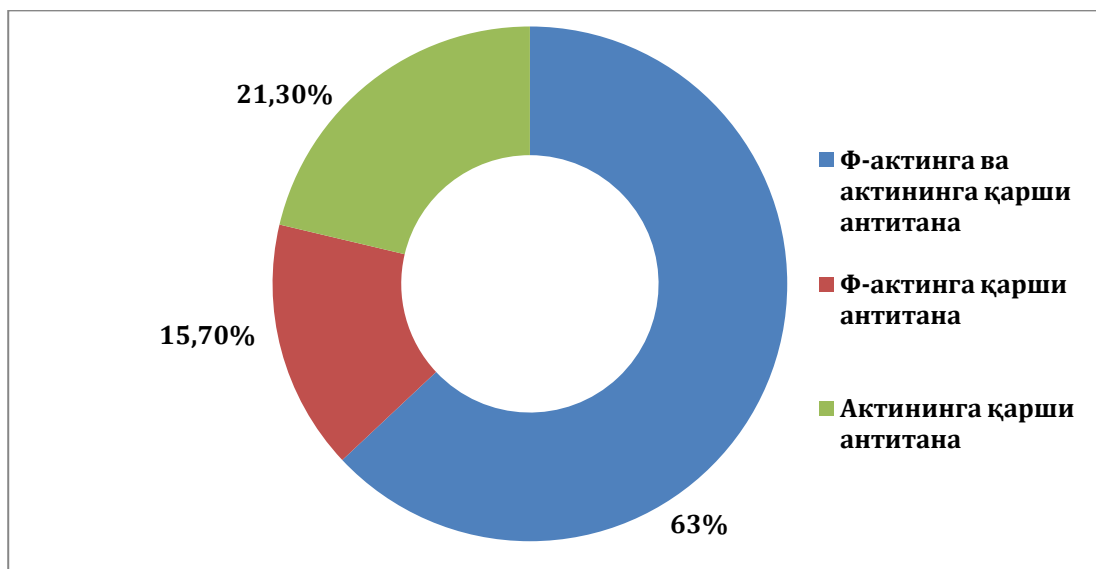
Ф-актин силлиқ мушакдаги фибрилляр актинга қарши антитана бўлиб, 1-группадаги 49 та 1-тур АИГ беморлардан 38 (78,2%) ва 3-группа 1-тур АИЖЦ бўлган 40 та бемордан 32 (80,0%) мусбат бўлди (6-расм).



6-расм. Аутоиммун жигар касалликларида Ф-актинга, актининга ва тропомиозинга қарши аутоантитаналари фоизларда.

СМҚА гуруҳидаги 2-антитана бўлган актининга қарши ҳам 1-тур АИГ ва АИЖЦнинг лаборатор диагностик маркери бўлиб, 1-гуруҳдаги 49 та беморлардан 41 (83,7%) ва 3-гуруҳ 40 та бемордан 34 (85,0%) мусбат бўлди.

1-тур АИГ ва АИЖЦдан 56 (63,0%) нафар беморларда Ф-актинга ва актининга қарши маркерлари мусбат бўлса, 14 (15,7%) нафар беморда фақат Ф-актинга ва 19 (21,3%) та беморда фақат актининга қарши антитана мусбат бўлди (7-расм).



7-расм. Аутоиммун жигар касалликларида Ф-актинга, актининга ва тропомиозинга қарши антитаналар.

1-тур АИГ ва АИЖЦнинг 3-лаборатор маркери тропомиозинга қарши антитана бўлиб, 1-гуруҳдаги 17 (34,7%) та ва 3-гуруҳдаги 13 (32,5%) та беморда мусбат бўлди. Тропомиозинга қарши антитана 1-тур АИГ ва АИЖЦ бўлган жами 30 та беморда мусбат бўлиб, бу беморларнинг барчасида бошқа СМҚА гуруҳидаги Ф-актинга ва актининга қарши маркерлари ҳам мусбат бўлди.

Хулоса сифатида шуни таъкидлаш лозимки, жигарнинг аутоиммун касалликларида Ливер-9-Лайн таҳлили орқали 128 нафар беморда ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, 89та беморларда 1-тур АИГда аниқланадиган силлиқ мушакларга қарши антитаналар (СМҚА) актининга қарши 83,7-85,0%, Ф-актинга 78,2-80,0%, тропомиозинга қарши антитана 32,5-34,7% аниқланди ва бу беморларга 1-турдаги АИГ ва АИЖЦ ташхиси қўйилди.

Шу билан бирга, 1-тур АИГ ва АИЖЦ бўлган 63,0% беморларда Ф-актинга ва актининга қарши маркерлари бирга позитив бўлди. Тропомиозинга қарши антитана 1-тур АИГ ва АИЖЦда 67,2% беморда мусбат бўлиб, бу беморларнинг барчасида бошқа СМҚА гуруҳидаги анти- Ф-актинга ва актининга қарши маркерлари ҳам мусбат бўлди.

2-турдаги АИГ билан касалланган беморларда LKM-1 га қарши ва LC-1 га қарши антитаналари диагностик маркер бўлиб хизмат қилди. 2-гуруҳда 10 (83,3%) та беморда LKM-1 га қарши , 3 (25,0%) та беморда LC-1 га қарши антитана мусбат бўлса, 4-гуруҳда 9 (81,8%) та беморда LKM-1 га қарши , 3 (27,3%) та беморда LC-1 га қарши антитана аниқланди.

2-гурӯҳдаги 12 та 2-турдаги АИГ билан касалланган беморлардан 9 (75,0%) та беморда LKM-1 га қарши , 2 (16,7%) та беморда LC-1 га қарши ва 1 (8,3%) та беморда ҳам LKM-1 га қарши , ҳам LC-1 га қарши антитаналари аниқланди.

4-гурӯҳдаги 11 та АИЖЦ билан касалланган беморларда ҳам аналогик ўзгариш кузатилди: 8 (72,7%) та беморда LKM-1 га қарши , 2 (18,2%) та беморда LC-1 га қарши ва 1 (9,1%) та беморда ҳам LKM-1 га қарши , ҳам LC-1 га қарши антитаналари аниқланди.

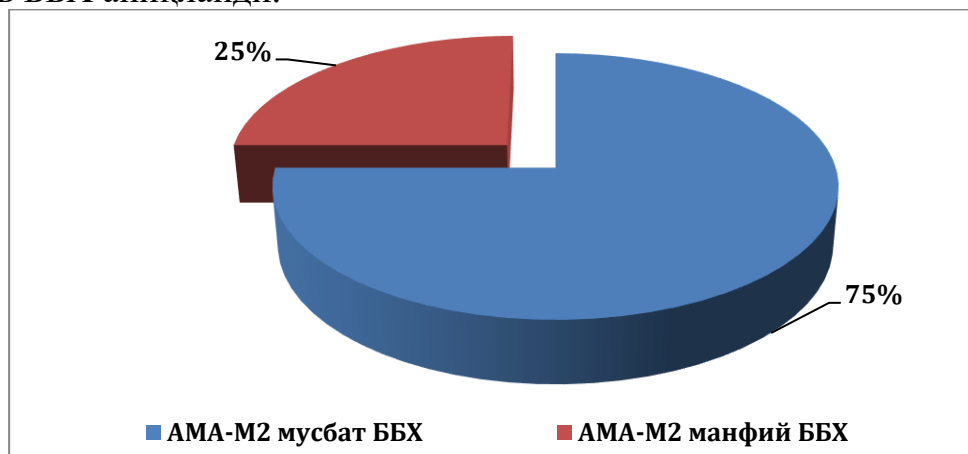
2-турдаги АИГ ва АИЖЦ билан касалланган беморларда LKM-1 га қарши антитаналари 81,8 - 83,3%, LC-1 га қарши антитаналари 25,0 - 27,3% аниқланди.

АМА (антимитохондриал антитаналар) кенг спектрдаги антитаналар бўлиб, АМА-М2, АМА-М4 ва АМА-М8 асосан жигар аутоиммун касалликларида, жумладан бирламчи билиар холангитда мусбат бўлса, АМА-М9 жигар ва жигардан бошқа аутоиммун касалликларда аниқланади. Шу билан бирга, АМА-М1 ва АМА-М7 инфекцион касалликларда, АМА-М3 ва АМА-М6 аллергия касалликларда, АМА-М5 коллаген бузилишларида, шу билан бирга АМА-М1 ва АМА-М5 антифосфолипид синдромда аниқланса, АМА-М4 ва АМА-М8 клиник аҳамиятга эга бўлмаган артефакт ҳисобланади. АМА умумий миқдорини аниқлаш жигар аутоиммун касалликларида кам маълумот беради, шунинг учун АМА-М2 фракцияси текширилади [Francesca Colapietro:166–177].

Клиник тадқиқотдаги 128 та беморлардан 16 тасида АМА-М2 мусбат чиқди ва титри $146,8 \pm 21,4$ ХБ/мл ($p < 0,001$), 111 та беморда АМА-М2 миқдори $7,4 \pm 2,3$ ХБ/мл бўлса, назорат гурӯҳида АМА-М2 миқдори $5,1 \pm 1,4$ ХБ/мл ни ташкил этди.

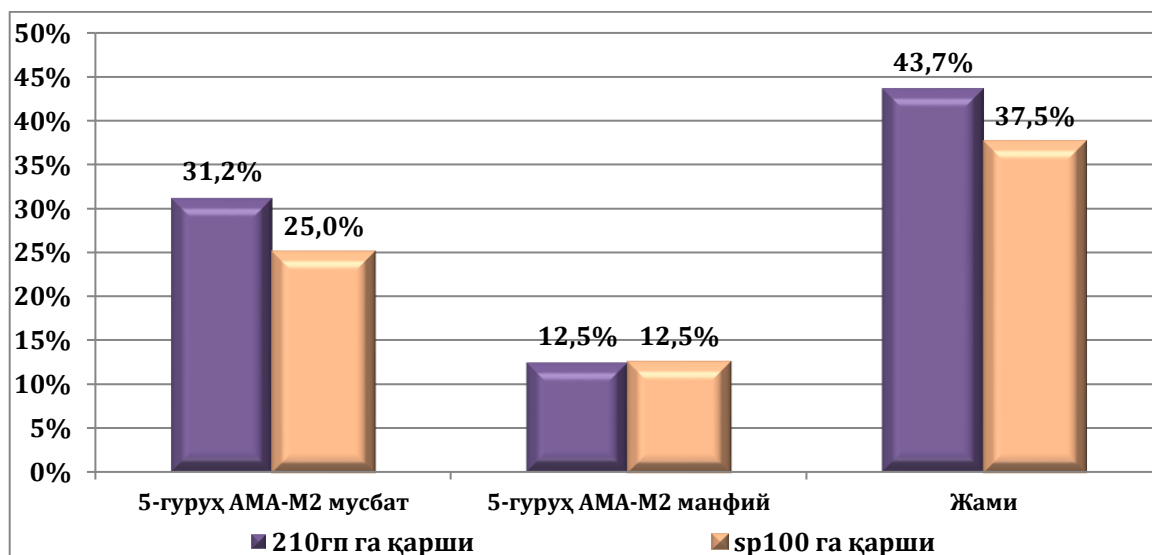
АМА-М2 позитив 4 (25,0%) та беморда 1-турдаги АИГ ташҳиси қўйилди, чунки 3 та беморларда АМА-М2 билан бирга актининга қарши ва 1 та беморда ҳам актининга ҳам Ф-актинга қарши антитана мусбат бўлди.

16 та беморларга ББХ ташҳиси қўйилди: 12 (75,0%) тасида АМА-М2 позитив бирламчи билиар холангит (ББХ) ва 4 (25,0%) та беморда АМА-М2 негатив ББХ аниқланди.



8-расм. Бирламчи билиар холангитда митохондрияга қарши антитана-М2 тури аутоиммун маркери.

210гп қарши антитана махсус антинуклеар мембрана антитанаси (ANA) IgG бўлиб, 210гп билиар эпителиал ҳужайралари ядро пораларининг комплекс оксидидир. 210гп қарши антитана ошиши ББХда ўт йўллари зарарланишини кўрсатади. 2017 йилдан 210гп қарши ББХ диагностик маркери бўлиб, 98% махсуслиги туфайли жигар биопсиясига еҳтиёж қолмайди (You Hong. Jia Jidong. Guidelines).



9-расм. Бирламчи билиар холангитда аутоиммун маркерлар.

АМА-М2 позитив ББХ ташхиси қўйилган 12 та беморлардан 5 (31,2%) тасида LC-1 га қарши, 4 (25,0%) тасида sp100 ядро оксидига қарши антитана мусбат бўлди. Шу билан бирга, АМА-М2 негатив бўлган 2 (12,5%) та беморда 210гп қарши ва 2 (12,5%) та беморда sp100 қарши антитана мусбат бўлди.

Диссертациянинг «Жигар сурункали аутоиммун касалликларида иммун маркерлар ва биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлиги» деб номлаган бешинчи бобида мазкур касалликларни Ливер-9-Лайн иммуноблот усулдан фойдаланиб беморлар организмидаги 9 хил антитаналар ва жигар биокимёвий маркерлари ўрганилди (1-жадвал).

1-жадвал

1-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозида аутоиммун ва жигар цитоллиз маркерлари

Иммун маркерлар	АЛТ, ХБ/л	АСТ, ХБ/л	Ритис коэффициенти
Назорат гуруҳи (иммун маркерлар аниқланмаган), n=20	26 ± 6	22 ± 7	1,18 ± 0,07
Ф-актинга қарши антитана, n=14	66±12**	57±8**	1,16 ± 0,08
актининга қарши, n=19	70±16**	60±9**	1,17 ± 0,09
Ф-актинга қарши антитана + актининга қарши, n=26	87±18***	74±11***	1,17 ± 0,10
Тропомииозинга қарши + Ф-актинга қарши + актининга қарши, n=30	103±28***	86±13***	1,20 ± 0,14

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$).

1-жадвалдан кўриниб турибдики, Ф-актинга қарши антитана аниқланган 14 та беморда АЛТ 66 ± 12 ХБ/л ($p < 0,01$), АСТ 57 ± 8 ХБ/л ($p < 0,01$) ва Ритис коэффиценти $1,16 \pm 0,08$ га тенг бўлди. Аналогик ўзгариш актининга қарши антитана аниқланган 19 та беморда ҳам кузатилди ва бир нечта антитана аниқланган беморларда бу кўрсаткичлар кучлироқ ўзгарди.

Хам LKM-1 га қарши , ҳам LC-1 га қарши аниқланган 2 та беморда бу кўрсаткичлар кескин баланд бўлди: АЛТ 164 ± 35 ХБ/л ($p < 0,001$), АСТ 198 ± 41 ХБ/л ($p < 0,001$) ва Ритис коэффиценти $0,83 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

2-тур аутоиммун гепатит ва аутоиммун жигар циррозида аутоиммун ва жигар цитоллиз маркерлари

Иммун маркерлар	АЛТ, ХБ/л	АСТ, ХБ/л	Ритис коэффиценти
Назорат гуруҳи (иммун маркерлар аниқланмаган), n=20	26 ± 6	22 ± 7	$1,18 \pm 0,07$
LKM-1 га қарши, n=17	$122 \pm 22^{***}$	$144 \pm 28^{***}$	$0,85 \pm 0,05^{***}$
LC-1 қарши , n=4	$113 \pm 19^{***}$	$136 \pm 25^{***}$	$0,83 \pm 0,05^{***}$
LKM-1 га қарши + LC-1 қарши, n=2	$164 \pm 35^{***}$	$198 \pm 41^{***}$	$0,83 \pm 0,04^{***}$

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли (*- $p < 0,05$, ***- $p < 0,01$, ****- $p < 0,001$).

АМА-М2 позитив ББХ ташхиси қўйилган 12 та беморлардан 5 (31,2%) тасида 210гп га қарши, 4 (25,0%) тасида sp100 ядро оксигида қарши антитана мусбат бўлса, АМА-М2 негатив бўлган 2 (12,5%) та беморда 210гп га қарши ва 2 (12,5%) та беморда sp100 га қарши антитана мусбат бўлди. Бу гуруҳ антитаналар аниқланган беморларда АЛТ ва айниқса АСТ миқдори кескин ошганлиги, Ритис коэффиценти эса ишончли тушиши аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

Бирламчи биллиар холангитда аутоиммун ва жигар цитоллиз маркерлари

Иммун маркерлар	АЛТ, ХБ/л	АСТ, ХБ/л	Ритис коэффиценти
Назорат гуруҳи (иммун маркерлар аниқланмаган), n=20	26 ± 6	22 ± 7	$1,18 \pm 0,07$
АМА-М2, n=3	$160 \pm 42^{**}$	$192 \pm 28^{***}$	$0,83 \pm 0,06^{***}$
210гп га қарши антитана, n=2	$238 \pm 49^{***}$	$278 \pm 28^{***}$	$0,86 \pm 0,05^{***}$
sp100 га қарши антитана, n=2	$241 \pm 22^{***}$	$285 \pm 28^{***}$	$0,85 \pm 0,06^{***}$
АМА-М2+ 210гп га қарши антитана, n=5	$248 \pm 19^{***}$	$306 \pm 25^{***}$	$0,81 \pm 0,05^{***}$
АМА-М2 + sp100 га қарши антитана, n=4	$255 \pm 35^{***}$	$319 \pm 41^{***}$	$0,80 \pm 0,07^{***}$

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли (*- $p < 0,05$, ***- $p < 0,01$, ****- $p < 0,001$).

1-тур АИГ ва АИЖЦ бўлган 63,0% беморларда Ф-актинга қарши ва актининга қарши маркерлари мусбат бўлса, 15,7% беморда фақат Ф-актинга қарши ва 21,3% беморда фақат актининга қарши маркер мусбат бўлди. Ф-

актинга қарши ёки актининга қарши маркер аниқланган беморларда АЛТ ва АСТ назорат гуруҳига нисбатан 2,7 баробаргача ошган бўлса, Ф-актинга қарши ва актининга қарши аниқланган беморларда АЛТ ва АСТ 3,4 баробаргача ошди.

LKM-1 га қарши ёки LC-1 га қарши антитана аниқланган 2-тур АИГ ва АИЖЦда АЛТ 4,7 баробаргача, АСТ 6,5 баробаргача ошган бўлса, 2 маркер аниқланган беморларда цитолитик белгилар кўпроқ ошди. АМА-М2, анти-210гп га қарши ва sp100 га қарши антитаналар аниқланган беморларда асосан холестатик ўзгаришлар кучли бўлганлиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. 1-тур АИГ ва АИЖЦ бўлган 89 нафар бемордан 56 (63,0%) нафарида Ф-актинга қарши ва актининга қарши антитаналар маркерлари мусбат бўлса, 14 (15,7%) нафар беморда фақат Ф-актинга қарши ва 19 (21,3%) нафар беморда фақат актининга қарши антитаналар мусбат бўлди. Тропомииозинга қарши антитана 1-тур АИГ ва АИЖЦ бўлган жами 30 нафар беморда мусбат натижа берди, ушбу беморларнинг барчасида бошқа СМҚА гуруҳидаги Ф-актинга қарши ва актининга қарши антитаналар маркерлари ҳам мусбат бўлди.

2. Ф-актинга қарши ёки актининга қарши антитаналар аниқланган 1-тур АИГ ва АИЖЦ бўлган беморларда АЛТ назорат гуруҳига нисбатан 2,5 - 2,7 баробар, АСТ 2,6 – 2,7 баробар ошган бўлса, ҳам Ф-актинга қарши, ҳам актининга қарши антитаналар аниқланган беморларда АЛТ 3,3 марта, АСТ 3,4 марта, тропомииозинга қарши, Ф-актинга қарши ва актининга қарши антитаналар бирга аниқланган беморларда эса АЛТ 4,0 баробар, АСТ 3,9 баробар ошди.

3. LKM-1 ёки LC-1 га қарши антитана аниқланган 2-тур АИГ ва АИЖЦда АЛТ 4,3 - 4,7 баробар, АСТ 6,2-6,5 баробар ошган бўлса, ҳам LKM-1, ҳам LC-1 га қарши антитана аниқланган беморларда АЛТ 6,3 марта, АСТ 9,0 марта кескин баланд бўлиб, бу антитаналар аниқланганда цитолитик белгилар кучлироқ намоён бўлди.

4. АМА-М2, 210гп ва sp100 га қарши антитана аниқланган беморларда холестатик ўзгаришлар кучли бўлиб, ИФ 7,6-7,9 марта, УБ 18 марта, ББ 44,8 марта ва ЭБ 13,8 марта ошганлиги аниқланди.

5. Жигар аутоиммун касаллигида биокимёвий маркерларнинг ўзгаришларининг даражаси беморда аниқланган антитаналар сони ва титрига тўғридан-тўғри боғлиқ бўлди. LKM-1 ёки LC-1 га қарши антитана аниқланган беморларда цитолитик синдром устунлик қилган бўлса, АМА-М2, 210гп ва sp100 га қарши антитана аниқланган беморларда холестатик синдром устун бўлди.

6. Иммуноблот усулида аутоиммун жигар касалликларини эрта ташхислаш самарадорлиги анаъанавий иммунофермент усулига нисбатан 25% юқори бўлди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТАИРОВА ГУЗАЛ БАБАКУЛОВНА

**УЛУЧШЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА**

14.00.25 – Клинико–лабораторная и функциональная диагностика

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

ТАШКЕНТ - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2023.1.PhD/Tib3403.

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:

Курбонова Зумрад Чутбаевна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Усманова Дурдона Джурабаевна
доктор медицинских наук

Ахмедова Нилуфар Шариповна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Разового Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. 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 «____» _____ 2025 год.

(Протокол рассылки № ____ от «____» _____ 2025 года)

А.Г. Гадаев

Председатель Разового научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Разового научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

А.Н. Арипов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире среди случаев смерти, не связанных с опухолями органов желудочно-кишечного тракта, заболевания печени занимают первое место. Аутоиммунный гепатит — одно из хронических диффузных заболеваний печени, этиология которого до конца не установлена. При аутоиммунном гепатите (АИГ) вырабатываются аутоантитела против антигенов печени, что приводит к некротическим и аутоиммунным воспалениям. Из-за того, что долгое время не ставится правильный диагноз, на начальной стадии диагностики у 50% пациентов обнаруживается фиброз, а у 20% — цирроз печени. За последние 40 лет разработаны новые методы диагностики АИГ, однако они крайне редки, а последние методические рекомендации датируются 70-ми годами¹. Согласно работам ряда ученых, через портальную вену в печень поступают различные антигены, и она их нейтрализует. Однако нарушение баланса Т-хелперов приводит к развитию аутоиммунных процессов против антигенов печени. У 70-80% пациентов выявляются антитела против ядерных антигенов, у 50-70% — против гладкой мускулатуры, актина, у 10-15% — против микросом печени и почек 1-го и 3-го типов, а также против антигена цитозоля печени. У 2-5% обнаруживаются антитела против растворимого антигена печени и антигена печени-панкреатического соединения.

В мире проводятся многочисленные научные исследования с целью достижения высокой эффективности в диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний печени. В частности, исследуются частота возникновения аутоиммунного гепатита, этиологические факторы его происхождения, значение генов, обеспечивающих участие иммунологических факторов в патогенезе заболевания, роль кишечной микрофлоры, вирусы гепатита, токсические лекарственные средства для печени и их метаболиты, а также влияние гормональных изменений. Важным является создание диагностических алгоритмов с целью улучшения диагностики, а также изучение повторного развития заболевания после трансплантации печени, степени повреждения печени в экспериментальном аутоиммунном гепатите, медикаментозной терапии и дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита.

В нашей республике поставлены ряд задач, направленных на развитие медицины, адаптацию её к мировым стандартам, совершенствование системы здравоохранения и социальную защиту населения. «Увеличение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, а также формирование системы медицинского стандартизирования, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажного обслуживания и диспансеризации, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»² — такие задачи определены. Эффективная реализация этих задач, в частности, ранняя

¹ «International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)» (2024).

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

и точная диагностика аутоиммунных заболеваний печени в лабораторных условиях, вывод медицинского обслуживания на новый уровень, а также широкое внедрение высокотехнологичных медицинских решений создаст возможности для снижения рисков различных клинических осложнений.

Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», указ от 6 сентября 2023 года ПФ-156 «Меры по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения», постановление от 20 июня 2017 года ПК-3071 «Меры по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Узбекистана в 2017-2021 годах», а также другие нормативно-правовые акты, касающиеся данной деятельности, ставят перед собой задачи, выполнение которых будет способствовать решению, в том числе, и посредством данного диссертационного исследования.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением VI «Медицина и фармакология» в области развития науки и технологий Республики Узбекистан.

Степень изученности проблемы. В последние годы в мире проводятся научные исследования, направленные на своевременное выявление хронического гепатита, эффективное лечение и профилактику осложнений. Тем не менее, исследования, посвященные аутоиммунным заболеваниям печени и их последствиям, недостаточны, а диагностика в основном основывается на инвазивных гистологических исследованиях печени после развития тяжелых осложнений, что показывает необходимость проведения исследований с использованием современных неинвазивных лабораторных методов для раннего выявления заболевания.

В патофизиологии аутоиммунных заболеваний печени лежат нарушения в иммунной системе, снижение толерантности печени к иммуномодуляторам и разрушение гепатоцитов Т-лимфоцитами (Arndtz K. и др., 2016). Лимфоциты, макрофаги и стромальные клетки накапливаются в печени и, благодаря выработке γ -интерферона, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 и других воспалительных цитокинов, наблюдается аутоиммунное воспаление печени (Choi J. и др., 2016). Эти цитокины активируют CD8⁺ клетки, что приводит к экспрессии HLA 1-го и 2-го типа на гепатоцитах, в результате чего активируются макрофаги, В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, вырабатывающие антитела, и вырабатывается иммуноглобулин G против антигенов печени (Moу L. и др., 2014). С другой стороны, генетические изменения играют важную роль в патогенезе аутоиммунного гепатита. Множество исследований, проводимых в этой области, позволят выявить патогенетические механизмы заболевания, изучить влияние генетических, иммунологических и экологических факторов, а также осуществить своевременную диагностику и применение принципов сопоставимого лечения (Bastian Engel и др., 2021).

За последние двадцать лет в Узбекистане под руководством Т.О. Даминова, И.Р. Мавлянова, Х.Я. Каримова, Р.А. Ибадова и Б.З. Хамдамова были изучены такие вопросы, как роль изоформ цитохрома P450 в формировании адаптивности гепатоцитов под воздействием факторов окружающей среды, клинико-иммунологические критерии спонтанного бактериального перитонита при вирусном циррозе печени, состояние нитрергической системы в клетках печени, слизистых оболочках желудка, кишечника и легких при различных патологиях. Однако система клинико-лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний печени не была разработана. Нет надежных данных о нарушениях в иммунной системе при аутоиммунном гепатите и связи с аутоантителами против антигенов печени. Многие патогенетические механизмы хронических аутоиммунных заболеваний печени и лабораторные изменения в них до конца не изучены.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Научные исследования по тематике диссертационной работы проводились в Ташкентской медицинской академии в соответствии с плановыми научно-исследовательскими работами №01.1800233 на тему: «Клинико–биохимические и молекулярно-биологические аспекты заболеваний системы крови. Проблемы донорства» (2018-2024).

Цель исследования: В диагностике диффузных хронических заболеваний печени выявление аутоиммунных маркеров и совершенствование диагностики аутоиммунного гепатита с использованием современных лабораторных методов исследования.

Задачи исследования:

изучение иммуноблот-показателей антител к Ф-актину, актину и тропомиозину при аутоиммунном гепатите и аутоиммунном циррозе печени;

изучение ферментативной и холестатической активности печени у пациентов с 1-м типом аутоиммунного гепатита и аутоиммунным циррозом печени, у которых были выявлены антитела против Ф-актина, актина и тропомиозина;

изучение лабораторных маркеров цитолиза и холестаза в печени у пациентов с аутоиммунным гепатитом и циррозом печени, у которых выявлены антитела против микросом печени и почек, а также против цитозольного антигена печени;

изучение антител к митохондриям печени (тип M2), антител к растворимому ядерному белку гепатоцитов и антител к антигену ядерных трещин гепатоцитов в аутоиммунных заболеваниях печени, а также их влияние на функцию печени;

изучение биохимических показателей крови при аутоиммунных заболеваниях печени и оценка их связи с антителами против клеток печени;

Объект исследования как многопрофильная клиника Ташкентской медицинской академии гематология и гепатобилиарная патология в его отделениях было получено 128 пациентов с аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным циррозом печени. Ретроспективные исследования были

проведены у 64 пациентов, получавших лечение в период с 2010 по 2019 год, и проспективные исследования у 64 пациентов, получавших лечение в период с 2020 по 2024 год.

Предметом исследования являются материалы из венозной крови больных.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

было доказано, что у пациентов с аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным циррозом печени 1-го типа выявляются антитела к F-актину в 15,7% случаев, антитела к актину у 21,3%, а антитела к F-актину и актину в 63,0% случаев;

обосновано преобладание цитолитического синдрома при аутоиммунном гепатите и аутоиммунном циррозе печени 2-го типа, сопровождающемся наличием антител к микросомам печени и почек, а также к цитозольному антигену печени;

установлена взаимосвязь между выраженными холестатическими изменениями и наличием антител к митохондриальному антигену M2-типа, антител к растворимому ядерному белку гепатоцитов и антигену ядерных пор гепатоцитов, что коррелирует с резким повышением уровня щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций;

выявлено преимущество метода иммуноблоттинга ЛИВЕР-9-ЛАЙН над иммуноферментным методом в выявлении антител при аутоиммунных заболеваниях печени.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

определена частота встречаемости клинико-лабораторных синдромов поражения печени при хроническом аутоиммунном гепатите и циррозе печени;

показана эффективность обнаружения аутоиммунных маркеров методом иммуноблота ЛИВЕР-9-ЛАЙН при аутоиммунном гепатите и циррозе печени;

клиническая лабораторная диагностика аутоиммунного гепатита улучшена с помощью метода иммуноблота ЛИВЕР-9-ЛАЙН.

разработан алгоритм ранней диагностики аутоиммунного гепатита и цирроза печени.

Достоверность результатов исследований подтверждается примененными в исследованиях теоретическими подходами и методами, совпадением теоретических данных с полученными результатами, методической обоснованностью проведенных исследований, достаточным количеством больных, современными клиническими, гематологическими, гемостазиологическими, биохимическими, иммунологическими, молекулярно-генетическими также статистическими исследованиями, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что с помощью метода иммуноблота ЛИВЕР-9-ЛАЙН у больных аутоиммунным гепатитом и циррозом печени выявлена значимость аутоиммунных маркеров, выявлены специфические клинико-лабораторные признаки аутоиммунного поражения печени, разработан новый диагностический алгоритм хронических аутоиммунных заболеваний печени.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при хронических аутоиммунных заболеваниях печени выявлены специфические клинико-лабораторные признаки аутоиммунных маркеров с помощью метода иммуноблота ЛИВЕР-9-ЛАЙН своевременная диагностика заболевания на основе разработанного диагностического алгоритма, позволяющего избежать осложнений, улучшить качество жизни пациента, объясняется применением практических рекомендаций и диагностического алгоритма, сформулированных на основе результатов исследований.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по разработке методов совершенствования лабораторной диагностики аутоиммунного гепатита:

первая научная новизна: Установлено, что у 15,7% больных с аутоиммунным гепатитом 1-го типа и аутоиммунным циррозом печени выявляются антитела к F-актину, у 21,3% — антитела к актинину, а в 63,0% случаев выявляются маркеры к F-актину и актинину. Данные результаты были внедрены в практику на основании приказа многопрофильного медицинского центра Навоийской области №61 от 14.11.2024, приказа многопрофильного медицинского центра Андижанской области №82 от 15.11.2024, а также заключения научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 15 февраля 2025 года №12. Социальная эффективность: лабораторный анализ методом иммуноблоттинга позволяет на ранних стадиях выявлять аутоиммунный гепатит 1-го типа и аутоиммунный цирроз печени, что предотвращает прогрессирование заболевания, улучшает качество жизни, увеличивает продолжительность жизни пациентов и снижает риск осложнений. Экономическая эффективность: раннее исследование данных антител позволяет своевременно диагностировать аутоиммунную патологию печени, проводить лечение и предотвращать тяжелые осложнения, что сокращает срок госпитализации на 2 дня. Вывод: внедрение метода иммуноблоттинга для раннего выявления антител в сыворотке крови при аутоиммунных патологиях печени привело к сокращению сроков госпитализации.

Вторая научная новизна: Обосновано преимущество цитолитических признаков у больных с аутоиммунным гепатитом 2-го типа и аутоиммунным циррозом печени, у которых выявлены антитела к микросомальным антигенам печени и почек, а также к цитозольному антигену печени. Результаты внедрены на основании приказов многопрофильных медицинских центров Навоийской области №61 от 14.11.2024, Андижанской области №82 от 15.11.2024, а также заключения научно-технического совета при Минздраве от

15 февраля 2025 года №12. Социальная эффективность: применение иммуноблоттинга у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени 2-го типа способствовало повышению показателей здоровья, а разработанный диагностический алгоритм помог в выявлении аутоиммунного процесса и предотвращении осложнений. Экономическая эффективность: внедрение результатов позволило сократить стационарное лечение аутоиммунных заболеваний печени на 2 дня, что снизило затраты на медицинские мероприятия. Вывод: использование данного метода способствует экономии средств, расходуемых на лечение пациентов.

Третья научная новизна: Установлено, что у больных с выявленными антителами типа M2 к митохондриям, антителами к растворимому ядерному антигену гепатоцитов и антителами к антигенам ядерных пружинки гепатоцитов выражены холестатические изменения, которые коррелируют с резким повышением щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций. Результаты внедрены в практику согласно приказам многопрофильных медицинских центров Навоийской области №61 от 14.11.2024, Андижанской области №82 от 15.11.2024 и заключению научно-технического совета при Минздраве от 15 февраля 2025 года №12. Социальная эффективность: внедрение предложенного метода ранней диагностики позволяет выявлять аутоиммунное повреждение и дисфункцию печени, своевременно применять эффективные лечебные меры, что улучшает функцию печени и качество жизни пациентов. Экономическая эффективность: раннее лабораторное выявление 9 типов антител методом иммуноблоттинга при аутоиммунных гепатитах 1-го и 2-го типов и аутоиммунном циррозе печени предотвращает развитие аутоиммунных холестатических осложнений и сокращает госпитализацию на 2 дня. Вывод: применение данного метода сокращает ежегодный период временной нетрудоспособности пациентов.

Четвертая научная новизна: Установлено превосходство иммуноблоттинга Ливер-9-Лайн над иммуноферментным методом при выявлении антител при аутоиммунных заболеваниях печени. Результаты внедрены согласно приказам многопрофильных медицинских центров Навоийской области №61 от 14.11.2024, Андижанской области №82 от 15.11.2024 и заключению научно-технического совета при Минздраве от 15 февраля 2025 года №12. Социальная эффективность: использование разработанного алгоритма оценки аутоиммунных маркеров печени методом иммуноблоттинга повышает эффективность диагностики и прогнозирования аутоиммунного процесса у пациентов. Экономическая эффективность: применение данного метода при аутоиммунном гепатите и циррозе печени позволяет правильно проводить лечение, сокращать неэффективные медицинские процедуры, снижать риск развития побочных эффектов в различных органах и системах, что уменьшает срок госпитализации и позволяет экономить бюджетные средства на одного пациента. Вывод: использование иммуноблоттинга Ливер-9-Лайн в аутоиммунных заболеваниях печени способствует применению эффективных лечебных мероприятий, уменьшению побочных эффектов, сокращению времени

лечения и госпитализации, предотвращению смертельных исходов и сохранению качества жизни пациентов.

Апробация результатов исследовательской работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научных конференциях, в частности 2 республиканских и 2 международных научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из которых 9 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций. Из них 6 статей опубликованы в республиканских журналах и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объём диссертации 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении актуальность и необходимость проводимого исследования, обоснованность цели и задач исследования, объект и предмет исследования в описании указывается соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики, приводится информация о научной новизне и практической значимости исследования, научно-практической значимости полученных результатов, практическом применении результатов исследования, структуре опубликованных работ и диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Распространение, этиология, патогенез и клинико-лабораторная диагностика аутоиммунного гепатита (обзор литературы)»**, подробно исследованы вопросы распространения, этиологии и патогенеза хронического аутоиммунного гепатита и цирроза печени, клиническая и лабораторная диагностика, а также значение иммунологических лабораторных маркеров.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Клиническое описание больных аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным циррозом печени и методы исследования»**, приведены объекты и методы исследования. Клинические исследования проводились в период с 2020 по 2024 годы в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии в отделениях гематологии и гепатобилиарной патологии. В основном исследуемой группе участвовало 128 пациентов, из которых 108 (84,4%) женщин и 20 (15,6%) мужчин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих хроническим аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным циррозом печени. В качестве контрольной группы было отобрано 20 здоровых человек. Все пациенты приняли участие в исследовании по собственному желанию.

Диагноз хронического аутоиммунного гепатита ставился на основе жалоб пациентов, анамнеза, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований. Все пациенты приняли участие в исследовании по собственному желанию.

Пациенты, у которых были выявлены маркеры вирусов гепатита А, В, С, D, Е с использованием метода иммунохемилюминесценции и полимеразной цепной реакции, пациенты, регулярно употребляющие алкоголь, а также пациенты, которые постоянно принимали гепатотоксичные препараты, не были включены в основную группу исследования.

Диагноз хронического гепатита и цирроза печени был поставлен на основе рекомендаций ВОЗ (2008) и диагностических факторов классификации Чайлд-Пью.

Пациенты основной группы, страдающие аутоиммунными заболеваниями печени, были разделены на 5 групп:

- 1-я группа — 50 пациентов с аутоиммунным гепатитом 1 типа,
- 2-я группа — 12 пациентов с аутоиммунным гепатитом 2 типа,
- 3-я группа — 40 пациентов с аутоиммунным циррозом печени 1 типа,
- 4-я группа — 11 пациентов с аутоиммунным циррозом печени 2 типа,
- 5-я группа — 15 пациентов с первичным биллиарным холангитом (Рис. 1).

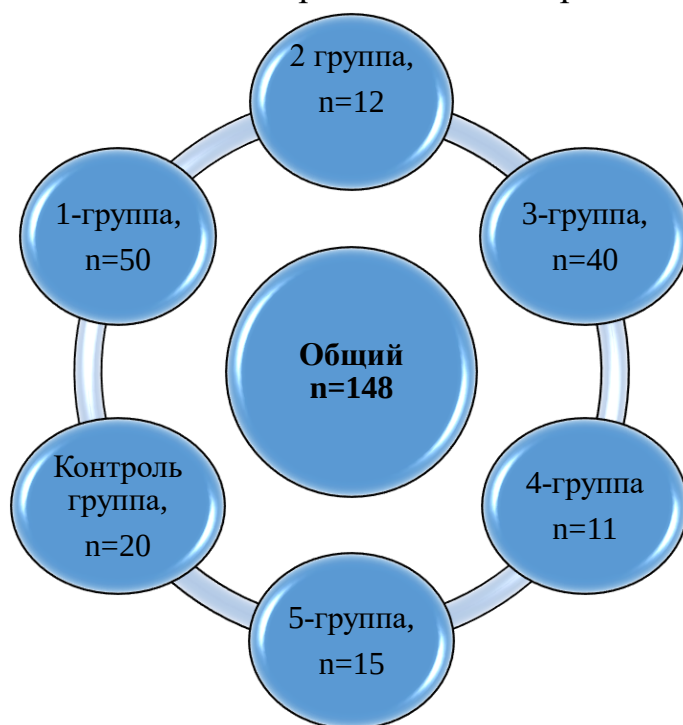


Рисунок 1. Материалы исследования.

Гематологические исследования проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BS 20 (Китай) с использованием реагентов Mindray (Китай). Устройство Mindray BS 20 обладает возможностью проводить анализ по 23 показателям крови и формировать 3 гистограммы. Измерения осуществлялись по следующим методам: для определения количества эритроцитов (RBC) и тромбоцитов (PLT) использовался метод импеданса, для оценки уровня гемоглобина (Hb) — колориметрический метод, а для определения количества лейкоцитов (WBC) и их морфологии — метод поточной лазерной цитометрии.

Гемостазиологические исследования выполнялись на коагулометре COAX 2 Biosistems (Испания) с применением реагентов Human (Германия).

Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Mindray BC 200 (Китай) с использованием реагентов HUMAN (Германия), а иммунохемилюминесцентные исследования — на анализаторе Snibe (Китай) с применением реагентов Snibe (Китай).

Иммуноблот-анализы проводились на иммуноблот-анализаторе BIO-RAD Trans-Blot Turbo с использованием реагентов фирмы Orgentec Diagnostika (Германия).

Статистическая обработка исследовательских материалов проводилась с помощью специального программного обеспечения для статистического анализа, установленного на персональном компьютере. При этом рассчитывались среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ) и относительные показатели (частота) (m). Для оценки статистической значимости различий средних значений применялся t -критерий Стьюдента. Различия с уровнем значимости $P < 0.05$ считались статистически значимыми. При анализе клинических и лабораторных результатов учитывались рекомендации по статистической обработке данных.

В третьей главе диссертации под названием «Особенности биохимических показателей при аутоиммунном гепатите и циррозе печени» были изучены ферменты, отражающие цитолиз, характерные изменения при синдроме холестаза, а также изменения синдрома мезенхимального воспаления при данных заболеваниях.

Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), являющейся ферментом, указывающим на цитолитический синдром печени, варьировал в зависимости от типа аутоиммунного цирроза печени АИЗП. (рис.2).

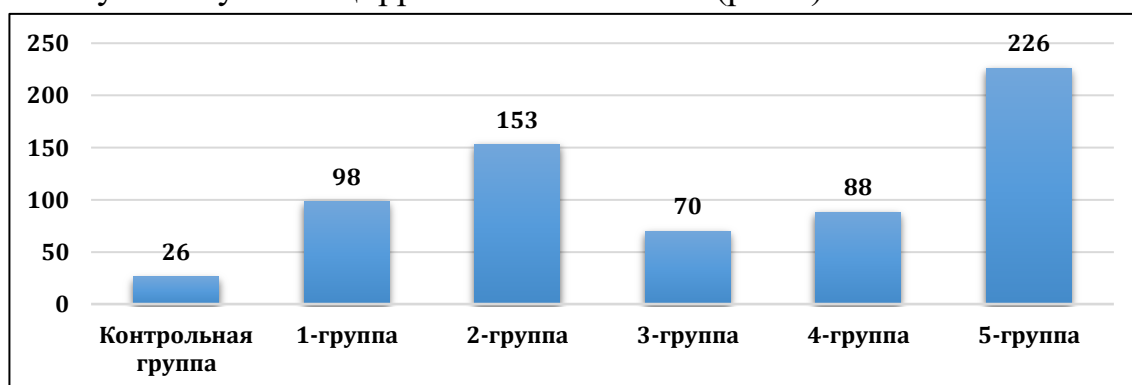


Рисунок 2. Количество аланинаминотрансфераза при аутоиммунных заболеваниях печени, ХБ/л.

Как видно из рисунка 2, при анализе уровня АЛТ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени было установлено, что у больных с АИГ 1-го типа уровень АЛТ превышал аналогичный показатель в контрольной группе в 3,8 раза, при АИГ 2-го типа в 5,9 раза, при АИЖЦ 1-го типа в 2,7 раза, при АИЖЦ 2-го типа в 3,4 раза, а при первичном билиарном холангите в 8,7 раза.

При изучении уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), еще одного фермента, отражающего цитолиз гепатоцитов, было выявлено, что этот показатель при АИГ 1-го типа превышал норму в 3,6 раза, при АИГ 2-го типа в 8,5 раза, при АИЖЦ 1-го типа в 2,9 раза, при АИЖЦ 2-го типа в 4,7 раза, а при ПБХ в 12,8 раза (рис. 3).

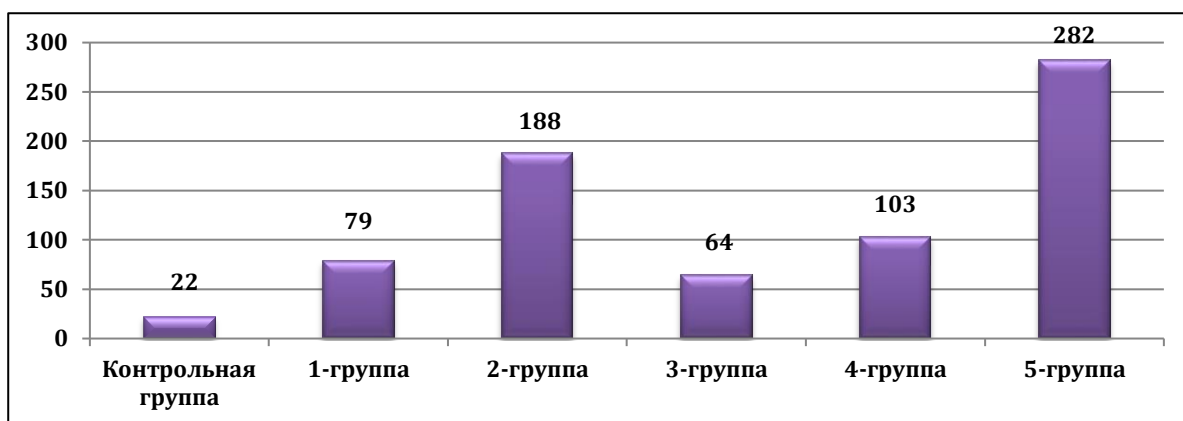


Рисунок 3. Количество аспартатаминотрансфераза при аутоиммунных заболеваниях печени, ХБ/л.

Выявлено повышение билирубина и его фракций, отражающих синдром холестаза, при АИГ, АИЖЦ и особенно при ПБХ (рис. 4).

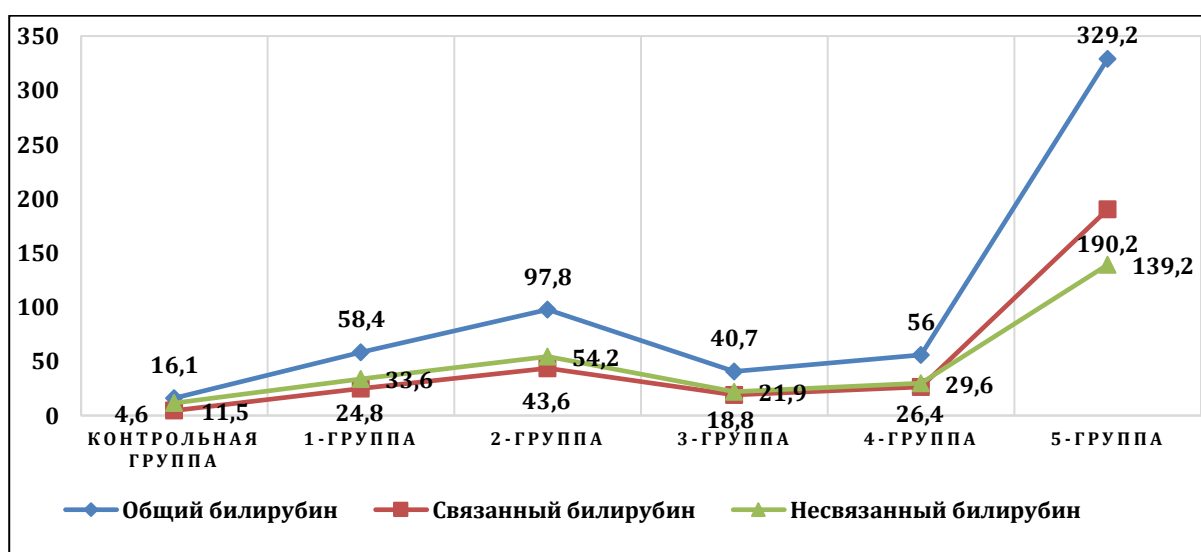


Рисунок 4. Билирубин и его фракции при аутоиммунных заболеваниях печени, мкмоль/л.

При изучении фракций билирубина связанного и несвязанного билирубина также наблюдались аналогичные изменения. У пациентов 1-й группы с аутоиммунным гепатитом (АИГ) общий билирубин был повышен в 3,6 раза, связанный билирубин в 5,4 раза, несвязанный билирубин в 2,9 раза. Во 2-й группе эти показатели были значительно выше: общий билирубин повысился в 6,1 раза, связанный в 9,5 раза, несвязанный в 4,7 раза.

У пациентов с циррозом печени показатели отличались: у больных 3-й группы с АИЖЦ 1-го типа общий билирубин повысился в 2,5 раза, а у больных 4-й группы с АИЖЦ 2-го типа в 3,5 раза. Связанный билирубин повысился в 3-й группе в 4,1 раза, в 4-й группе в 5,7 раза. Несвязанный билирубин повысился в 3-й группе в 1,9 раза, в 4-й группе в 2,6 раза.

У пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) эти показатели были резко повышены: общий билирубин в 20,4 раза, связанный в 41,3 раза, несвязанный в 12,1 раза.

В четвертой главе диссертации, под названием «Изменения иммунологических маркеров при хронических аутоиммунных заболеваниях

печени», изучены указанные патологии с применением иммуноблот-метода LIVER-9-LINE. В ходе исследования были выявлены следующие аутоантитела в организме пациентов: AMA-M2 — антитела к митохондриям типа M2 клеток печени, SLA/LP — антитела к растворимому антигену печени и поджелудочной железы, LKM-1 — антитела к микросомам 1-го типа печени и почек, LC1 — антитела к цитозольному антигену печени, антитела к F-актину, актанину, тропомиозину, а также специфические антитела к растворимому ядерному белку гепатоцитов SP100 и к антигену ядерных пор 210гп.

Иммуноблоттинг ЛИВЕР-9-ЛАЙН был проведён у 128 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (рис.5).

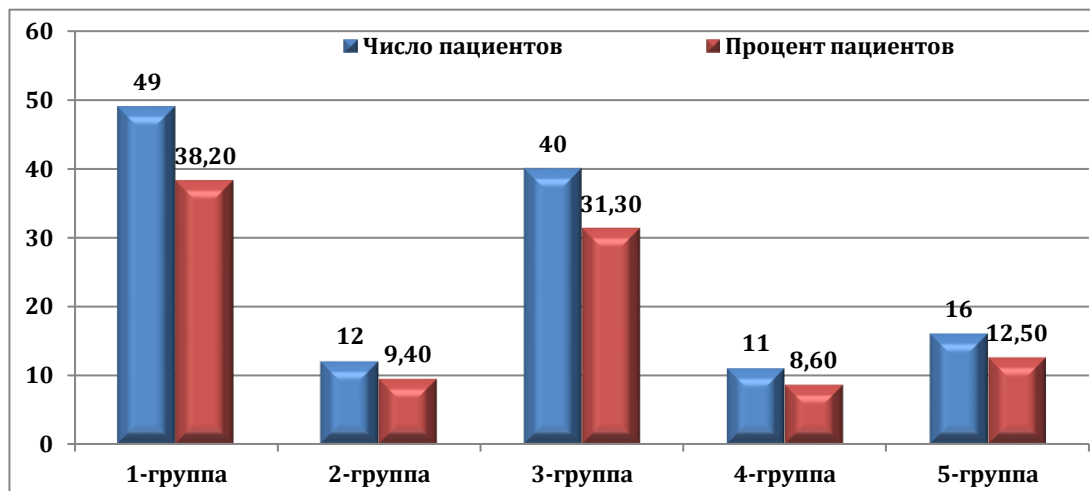


Рисунок 5. ЛИВЕР-9-ЛАЙН анализ подтверждено в аутоиммунные заболевания печени.

Из рисунка 5 видно, диагноз 1-го типа АИГ был установлен у 49 (38,2%) пациентов из первой группы, 2-го типа АИГ у 12 (9,4%) пациентов второй группы, 1-го типа АИЖЦ у 40 (31,3%) пациентов третьей группы, 2-го типа АИЖЦ у 11 (8,6%) пациентов четвёртой группы, и ПБХ у 16 (12,5%) пациентов пятой группы. При постановке диагноза учитывались жалобы пациентов, анамнестические данные, объективные результаты осмотра, подтверждённые узким специалистом-гепатологом.

Антитела к гладким мышцам (СМҚА), обнаруживаемые при АИГ 1 типа, были обнаружены у 89 пациентов при тестировании на антитела против актинина, Ф-актина, тропомиозина, и этим пациентам был поставлен диагноз АИГ 1 типа и АИЦП.

Антитела к Ф-актину, представляющие собой аутоантитела к фибриллярному актину гладких мышц, оказались положительными у 38 из 49 (78,2%) пациентов первой группы с АИГ 1-го типа и у 32 из 40 (80,0%) пациентов третьей группы с АИЖЦ 1-го типа (рис.6).

Актинин, являющийся вторым антителом в группе СМҚА, также считается лабораторным диагностическим маркером АИГ 1-го типа и АИЖЦ. Положительный результат на антитела к актину был выявлен у 41 из 49 пациентов первой группы (83,7%) и у 34 из 40 пациентов третьей группы (85,0%).

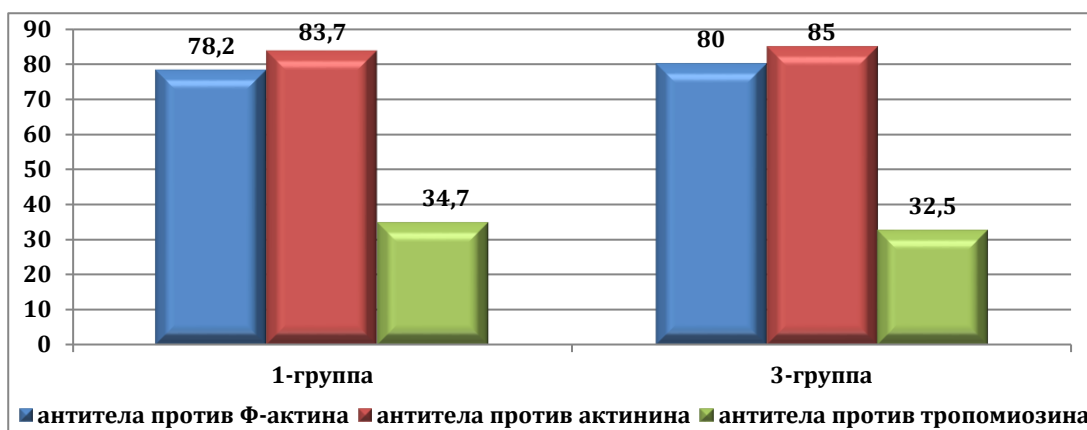


Рисунок 6. При аутоиммунных заболеваниях печени аутоантитела против Ф-актина, актина и тропомиозина находятся в процентах.

У 56 пациентов (63,0%) с АИГ 1-го типа и АИЖЦ были выявлены положительные маркеры как к Ф-актину, так и к актинину. У 14 пациентов (15,7%) были положительные антитела только к Ф-актину, а у 19 пациентов (21,3%) только к актинину (рис.7).

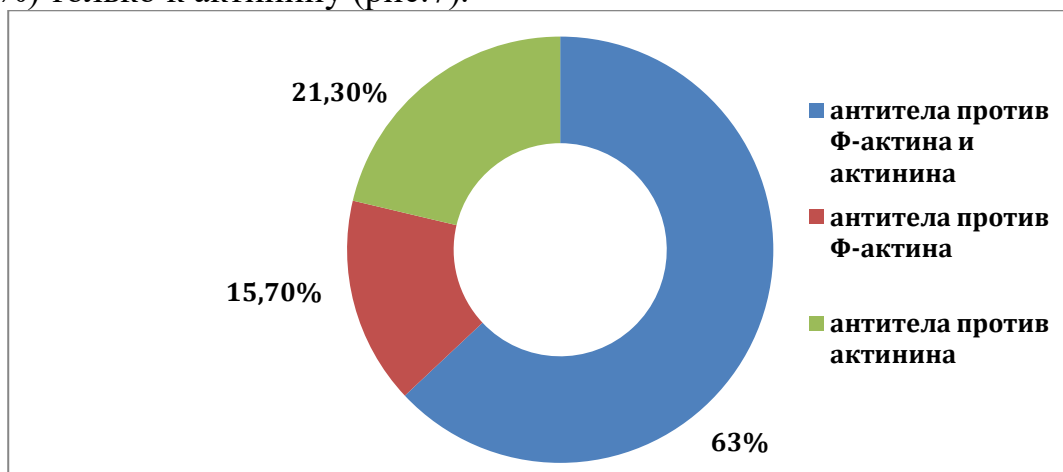


Рисунок 7. Аутоиммунным циррозом печени содержит антитела против Ф-актина, актинина и антитела тропомиозина.

Третьим лабораторным маркером 1-го типа АИГ и АИЖЦ являются антитела к тропомиозину. У 17 (34,7%) пациентов 1-й группы и у 13 (32,5%) пациентов 3-й группы были выявлены положительные результаты на антитела к тропомиозину. Всего у 30 пациентов с АИГ-1 и АИЖЦ антитела к тропомиозину оказались положительными, причём у всех этих пациентов также были положительные маркеры из группы СМҚА — к ф-актину и актинину.

В качестве вывода следует отметить, что обследование 128 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени с помощью теста ЛИВЕР-9-ЛАЙН показало, что у 89 пациентов выявлены антитела к гладкомышечным волокнам (СМҚА), характерные для АИГ-1: к актинину — в 83,7–85,0% случаев, к ф-актину — в 78,2–80,0% случаев, к тропомиозину — в 32,5–34,7% случаев. Этим пациентам был установлен диагноз АИГ-1 и АИЖЦ.

Кроме того, у 63,0% пациентов с АИГ 1-го типа и АИЖЦ были одновременно положительные маркеры к ф-актину и актинину. Антитела к тропомиозину были положительными у 67,2% пациентов с АИГ 1-го типа и АИЖЦ, и у всех этих пациентов также были положительными маркеры из группы СМҚА — антитела к Ф-актину и актинину.

У пациентов с АИГ 2-го типа диагностическими маркерами служили антитела к LKM-1 и LC-1. В 2-й группе у 10 (83,3%) пациентов были выявлены антитела к LKM-1, у 3 (25,0%) — антитела к LC-1. В 4-й группе у 9 (81,8%) пациентов были выявлены антитела к LKM-1 и у 3 (27,3%) — антитела к LC-1.

У 12 пациентов с АИГ 2-го типа из 2-й группы у 9 (75,0%) пациентов были выявлены антитела к LKM-1, у 2 (16,7%) — антитела к LC-1, и у 1 (8,3%) пациента были выявлены антитела как к LKM-1, так и к LC-1.

У 11 пациентов с АИЖЦ из 4-й группы были зафиксированы аналогичные изменения: у 8 (72,7%) пациентов были выявлены антитела к LKM-1, у 2 (18,2%) — антитела к LC-1, и у 1 (9,1%) пациента были выявлены антитела как к LKM-1, так и к LC-1.

У пациентов с АИГ и АИЖЦ 2-го типа антитела против LKM-1 были выявлены в 81,8 - 83,3% случаев, а антитела против LC-1 — в 25,0 - 27,3%.

АМА (анти-митохондриальные антитела) представляют собой антитела с широким спектром. АМА-M2, АМА-M4 и АМА-M8 чаще всего обнаруживаются при аутоиммунных заболеваниях печени, в том числе при первичном билиарном холангите, а АМА-M9 — при аутоиммунных заболеваниях печени и других органах. В то же время АМА-M1 и АМА-M7 встречаются при инфекционных заболеваниях, АМА-M3 и АМА-M6 — при аллергических заболеваниях, АМА-M5 — при коллагенозах. АМА-M1 и АМА-M5 также могут быть обнаружены при антифосфолипидном синдроме, а АМА-M4 и АМА-M8 считаются клинически незначимыми артефактами. Определение общего уровня АМА дает мало информации при аутоиммунных заболеваниях печени, поэтому в этих случаях исследуется фракция АМА-M2 [Франческа колапьетро:166-177].

В клиническом исследовании у 16 из 128 пациентов был обнаружен положительный результат на АМА-M2 с титром $146,8 \pm 21,4$ Ед/мл ($p < 0,001$). У 111 пациентов уровень АМА-M2 составил $7,4 \pm 2,3$ Ед/мл, а в контрольной группе уровень АМА-M2 составил $5,1 \pm 1,4$ Ед/мл.

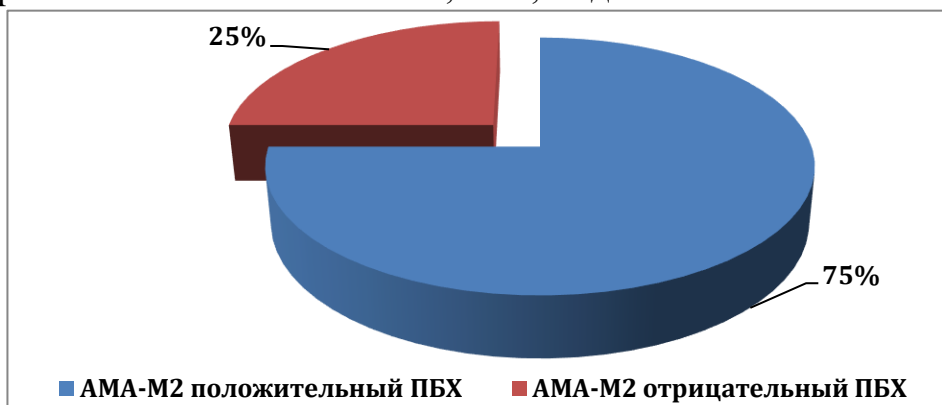


Рисунок 8. Аутоиммунный маркер антимитохондриальные антитела-M2 при первичном билиарном холангите.

АМА-M2 был положительным у 4 (25,0%) пациентов с диагнозом 1-го типа АИГ, поскольку у 3 пациентов с АМА-M2 были также антитела против актинина, а у 1 пациента — антитела против актинина и Ф-актина.

16 пациентам был поставлен диагноз ПБХ: у 12 (75,0%) из них был положительный АМА-M2, что указывает на ПБХ, и у 4 (25,0%) пациентов АМА-M2 был отрицательным, что также подтверждает диагноз ПБХ.

Антитела к 210гп являются специфическими антинуклеарными мембранными антителами (АНА) класса IgG и представляют собой антитела к комплексному белку ядерных пор билиарных эпителиальных клеток. Повышение уровня антител к 210гп свидетельствует о поражении желчных путей при ПБХ. С 2017 года антитела к 210гп признаны диагностическим маркером ПБХ, и благодаря их 98% специфичности отпадает необходимость в проведении биопсии печени (You Hong. Цзя Jidong. Направляющие).

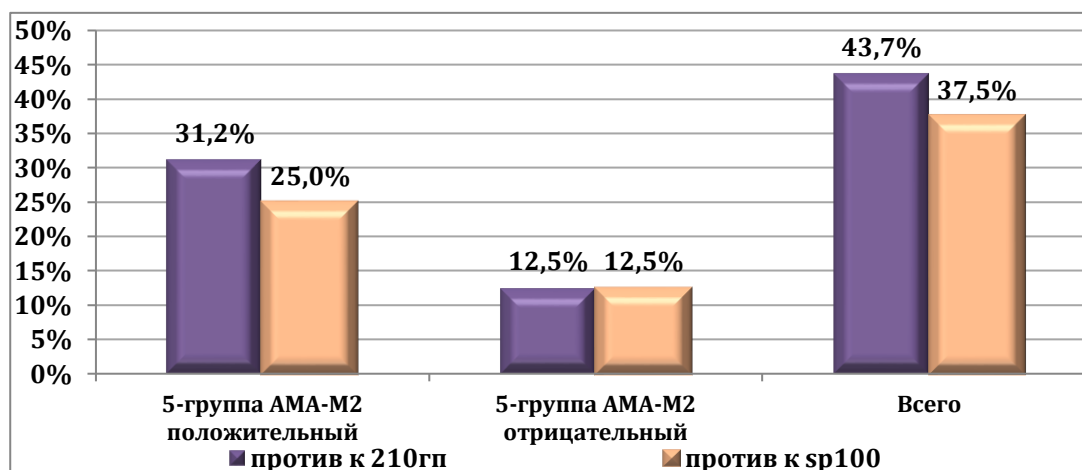


Рисунок 9. Аутоиммунные маркеры при первичном билиарном холангите.

У 5 (31,2%) из 12 пациентов с диагнозом ПБХ с положительным AMA-M2 были выявлены положительные антитела к LC-1, и у 4 (25,0%) антитела к ядерному белку sp100. В то же время у 2 (12,5%) пациентов с отрицательным AMA-M2 были обнаружены положительные антитела к 210гп и у 2 (12,5%) к sp100.

В пятой главе диссертации под названием «Взаимосвязь иммунологических маркеров и биохимических показателей при хронических аутоиммунных заболеваниях печени» изучались девять типов антител и биохимические маркеры печени у пациентов с данными заболеваниями с использованием метода иммуноблоттинга ЛИВЕР-9-ЛАЙН (табл.1).

Таблица 1

Аутоиммунные и печеночные маркеры цитолиза в аутоиммунном гепатите и аутоиммунным циррозом печени типа 1

Иммунные маркеры	АЛТ, U/L	АСТ, U/L	Коэффициент Ритиса
Контрольная группа (иммунные маркеры не определены), n=20	26 ± 6	22 ± 7	1,18 ± 0,07
антитела к Ф-актин, n=14	66±12**	57±8**	1,16 ± 0,08
антитела к актинин, n=19	70±16**	60±9**	1,17 ± 0,09
антитела к Ф-актин + антитела к актинин, n=26	87±18***	74±11***	1,17 ± 0,10
антитела к тропомиозин+ антитела к Ф-актин + антитела к актинин, n=30	103±28***	86±13***	1,20 ± 0,14

Примечание: *- контрольная группа относительно надежных (*- p<0,05, **-p<0,01, ***- p<0,001).

Как видно из таблицы 1, у 14 пациентов с выявленными антителами к F-актину уровень АЛТ составил 66±12 Ед/л (p<0,01), АСТ — 57±8 Ед/л (p<0,01), а коэффициент де Ритиса — 1,16 ± 0,08. Аналогичные изменения наблюдались и у 19 пациентов с антителами к актину, причём у пациентов с несколькими типами антител данные показатели были выражены более значительно.

У двух пациентов, у которых одновременно были выявлены антитела как к LKM-1, так и к LC-1, показатели были резко повышены: уровень АЛТ составил 164 ± 35 Ед/л ($p < 0,001$), АСТ — 198 ± 41 Ед/л ($p < 0,001$), а коэффициент де Ритиса — $0,83 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) (табл.2).

Таблица 2

Аутоиммунные маркеры и маркеры цитолиза печени при типе 2 аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным циррозом печени

Иммунные маркеры	АЛТ, U/L	АСТ, U/L	Коэффициент Ритиса
Контрольная группа (иммунные маркеры не определены), n=20	26 ± 6	22 ± 7	$1,18 \pm 0,07$
антитела к LKM-1, n=17	$122 \pm 22^{***}$	$144 \pm 28^{***}$	$0,85 \pm 0,05^{***}$
антитела к LC-1, n=4	$113 \pm 19^{***}$	$136 \pm 25^{***}$	$0,83 \pm 0,05^{***}$
антитела к LKM-1 + антитела к LC-1, n=2	$164 \pm 35^{***}$	$198 \pm 41^{***}$	$0,83 \pm 0,04^{***}$

Примечание: *- контрольная группа относительно надежных (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

У 12 пациентов с диагнозом ПБХ с положительным АМА-M2 у 5 (31,2%) были выявлены положительные антитела к 210гп, а у 4 (25,0%) — к ядерному белку sp100. В то же время у 2 (12,5%) пациентов с отрицательным АМА-M2 были обнаружены антитела против 210гп и у 2 (12,5%) — против sp100. У пациентов с выявленными антителами из данной группы отмечалось резкое повышение уровня АЛТ и особенно АСТ, при этом коэффициент де Ритиса достоверно снижался (Таблица 3).

У 63,0% пациентов с АИГ 1 типа и АИЦП были положительными маркеры к Ф-актину и актинину; у 15,7% пациентов — только к Ф-актину, и у 21,3% — только к актинину. У пациентов с выявленными антителами к Ф-актину или актинину уровни АЛТ и АСТ повышались до 2,7 раза по сравнению с контрольной группой, тогда как при наличии обоих маркеров (антитела к Ф-актина и актинина) АЛТ и АСТ увеличивались до 3,4 раза.

Таблица 3

Аутоиммунные маркеры и маркеры цитолиза печени в первичный билиарный холангитом

Иммунные маркеры	АЛТ, U/L	АСТ, U/L	Коэффициент Ритиса
Контрольная группа (иммунные маркеры не определены), n=20	26 ± 6	22 ± 7	$1,18 \pm 0,07$
АМА-M2, n=3	$160 \pm 42^{**}$	$192 \pm 28^{***}$	$0,83 \pm 0,06^{***}$
антитела к 210гп, n=2	$238 \pm 49^{***}$	$278 \pm 28^{***}$	$0,86 \pm 0,05^{***}$
антитела к sp100, n=2	$241 \pm 22^{***}$	$285 \pm 28^{***}$	$0,85 \pm 0,06^{***}$
АМА-M2 + антитела к 210гп, n=5	$248 \pm 19^{***}$	$306 \pm 25^{***}$	$0,81 \pm 0,05^{***}$
АМА-M2 + антитела к sp100, n=4	$255 \pm 35^{***}$	$319 \pm 41^{***}$	$0,80 \pm 0,07^{***}$

Примечание: *- контрольная группа относительно надежных (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Антитела к LKM-1 или антитела к LC-1 выявляли АИГ 2 типа и АИЦП повышали АЛТ до 4,7 раз, АСТ до 6,5 раз, цитолитические маркеры повышались больше у пациентов с выявленными 2 маркерами. У пациентов с АМА-M2, антитела к 210гп и антитела к sp100 наблюдались преимущественно холестатические изменения.

ВЫВОДЫ

1. Из 89 пациентов с АИГ 1 типа и АИЦП у 56 (63,0%) были выявлены положительные антитела к Ф-актину и актинину, у 14 (15,7%) — только к Ф-актину, и у 19 (21,3%) — только к актинину. Антитела к тропомиозину были положительными у 30 пациентов с АИГ 1 типа и АИЦП, при этом у всех этих пациентов также были положительными маркеры из группы СМҚА — антитела к Ф-актину и актинину.

2. У пациентов с АИГ 1 типа и АИЦП, у которых были выявлены антитела к Ф-актину или актинину, уровень АЛТ превышал показатели контрольной группы в 2,5–2,7 раза, а АСТ — в 2,6–2,7 раза. У пациентов с антителами как к Ф-актину, так и к актинину, АЛТ повышался в 3,3 раза, АСТ — в 3,4 раза, а при одновременном выявлении антител к тропомиозину, Ф-актину и актинину уровень АЛТ возрастал в 4,0 раза, АСТ — в 3,9 раза.

3. У пациентов с АИГ 2 типа и АИЦП, у которых были выявлены антитела к LKM-1 или LC-1, уровень АЛТ повышался в 4,3–4,7 раза, а АСТ в 6,2–6,5 раза. У пациентов с антителами к обоим маркерам (LKM-1 и LC-1) АЛТ увеличивался в 6,3 раза, АСТ — в 9,0 раз, что свидетельствует о выраженном цитолитическом синдроме при наличии этих антител.

4. У пациентов с антителами к АМА-M2, 210гп и sp100 преобладали холестатические изменения: щелочная фосфатаза (ЩФ) увеличивалась в 7,6–7,9 раза, общий билирубин (ОБ) — в 18 раз, прямой билирубин (ПБ) — в 44,8 раза и общий желчный пигмент (ОЖП) — в 13,8 раза.

5. Степень изменений биохимических маркеров при аутоиммунных заболеваниях печени находилась в прямой зависимости от количества и титра выявленных у пациента антител. При наличии антител к LKM-1 или LC-1 преобладал цитолитический синдром, а при наличии антител к АМА-M2, 210гп и sp100 — холестатический синдром.

6. Эффективность ранней диагностики аутоиммунных заболеваний печени методом иммуноблоттинга была на 25% выше по сравнению с традиционным методом ИФА (иммуноферментный анализ).

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TAIROVA GUZAL BABAKULOVNA

**IMPROVEMENT OF LABORATORY DIAGNOSTICS
OF AUTOIMMUNE HEPATITIS**

14.00.25 – Clinic–laboratory and functional diagnostics

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2023.1.PhD/Tib3403.

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:

Kurbonova Zumrad Chutbaevna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Official opponents:

Usmanova Durdona Djurabaevna
Doctor of Medical Sciences

Akhmedova Nilufar Sharipovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Center for the development of professional qualification of medical workers

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2025 y., at _____ at the meeting of the One-Time 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 «____» _____ 2025 year.

(mailing report №.____ on «____» _____ 2025 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-Time Scientific
Council awarding scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

A.N. Aripov

Chairman of the Scientific Seminar under the One-
Time Scientific Council awarding scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

Objective of the study: In the diagnosis of diffuse chronic liver diseases, identification of autoimmune markers and improvement of the diagnosis of autoimmune hepatitis using modern laboratory research methods.

The object of the study as a multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy of Hematology and Hepatobiliary Pathology in its departments received 128 patients with autoimmune hepatitis and autoimmune cirrhosis of the liver. Retrospective studies were conducted in 64 patients treated between 2010 and 2019, and prospective studies in 64 patients treated between 2020 and 2024.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proven that in patients with autoimmune hepatitis and autoimmune cirrhosis of the liver type 1, antibodies to F-actin are detected in 15.7% of cases, antibodies to actinin in 21.3%, and antibodies to F-actin and actinin in 63.0% of cases;

the prevalence of cytolytic syndrome in autoimmune hepatitis and autoimmune cirrhosis of the liver type 2, accompanied by the presence of antibodies to liver and kidney microsomes, as well as to the cytosolic liver antigen, has been substantiated;

a relationship has been established between pronounced cholestatic changes and the presence of antibodies to the mitochondrial antigen M2-type, antibodies to the soluble nuclear protein of hepatocytes and the antigen of nuclear pores of hepatocytes, which correlates with a sharp increase in the level of alkaline phosphatase, bilirubin and its fractions;

the advantage of the LIVER-9-LINE immunoblotting method over the enzyme immunoassay method in detecting antibodies in autoimmune liver diseases was revealed.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the development of methods for improving laboratory diagnostics of autoimmune hepatitis:

the first scientific novelty: It was found that 15.7% of patients with autoimmune hepatitis type 1 and autoimmune cirrhosis of the liver have antibodies to F-actin, 21.3% have antibodies to actinin, and in 63.0% of cases, markers for F-actin and actinin are detected. These results were put into practice on the basis of the order of the multidisciplinary medical center of the Navoi region No. 61 dated 11/14/2024, the order of the multidisciplinary medical center of the Andijan region No. 82 dated 11/15/2024, as well as the conclusion of the scientific and technical council under the Ministry of Health dated February 15, 2025 No. 12. Social efficiency: laboratory analysis by the immunoblotting method allows for early detection of autoimmune hepatitis type 1 and autoimmune cirrhosis of the liver, which prevents disease progression, improves quality of life, increases life expectancy of patients and reduces the risk of complications. Economic efficiency: early study of these antibodies allows for timely diagnosis of autoimmune liver pathology, treatment and prevention of severe complications, which reduces the hospitalization period by 2 days. Conclusion: the introduction of the immunoblotting method for early detection

of antibodies in the blood serum in autoimmune liver pathologies has led to a reduction in the hospitalization period.

The second scientific novelty: The advantage of cytolytic signs in patients with autoimmune hepatitis type 2 and autoimmune cirrhosis of the liver, in whom antibodies to microsomal antigens of the liver and kidneys, as well as to the cytosolic antigen of the liver, is substantiated. The results are implemented on the basis of orders of multidisciplinary medical centers of the Navoi region No. 61 dated November 14, 2024, Andijan region No. 82 dated November 15, 2024, as well as the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated February 15, 2025 No. 12. Social efficiency: the use of immunoblotting in patients with autoimmune liver diseases of the 2nd type contributed to the improvement of health indicators, and the developed diagnostic algorithm helped in identifying the autoimmune process and preventing complications. Economic efficiency: the implementation of the results made it possible to reduce inpatient treatment of autoimmune liver diseases by 2 days, which reduced the costs of medical measures. Conclusion: the use of this method helps to save money spent on treating patients.

The third scientific novelty: It was found that patients with detected M2 antibodies to mitochondria, antibodies to soluble nuclear antigen of hepatocytes and antibodies to antigens of nuclear springs of hepatocytes have expressed cholestatic changes that correlate with a sharp increase in alkaline phosphatase, bilirubin and its fractions. The results were put into practice according to the orders of multidisciplinary medical centers of Navoi region No. 61 dated 11/14/2024, Andijan region No. 82 dated 11/15/2024 and the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated February 15, 2025 No. 12. Social efficiency: the implementation of the proposed method of early diagnosis allows to identify autoimmune damage and liver dysfunction, timely apply effective therapeutic measures, which improves liver function and the quality of life of patients. Cost-effectiveness: early laboratory detection of 9 types of antibodies by immunoblotting in autoimmune hepatitis types 1 and 2 and autoimmune liver cirrhosis prevents the development of autoimmune cholestatic complications and reduces hospitalization by 2 days. Conclusion: the use of this method reduces the annual period of temporary disability of patients.

The fourth scientific novelty: The superiority of Liver-9-Line immunoblotting over the enzyme immunoassay method in detecting antibodies in autoimmune liver diseases has been established. The results have been implemented in accordance with the orders of multidisciplinary medical centers of the Navoi region No. 61 dated November 14, 2024, Andijan region No. 82 dated November 15, 2024 and the conclusion of the scientific and technical council under the Ministry of Health dated February 15, 2025 No. 12. Social efficiency: the use of the developed algorithm for assessing autoimmune liver markers by the immunoblotting method increases the efficiency of diagnosis and prognosis of the autoimmune process in patients. Economic efficiency: the use of this method in autoimmune hepatitis and liver cirrhosis allows for proper treatment, reduction of ineffective medical procedures, reduction of the risk of side effects in various organs and systems, which reduces the

duration of hospitalization and allows for budget savings per patient. Conclusion: The use of Liver-9-Line immunoblotting in autoimmune liver diseases promotes the use of effective treatment measures, reduces side effects, shortens treatment and hospitalization time, prevents deaths and maintains the quality of life of patients.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Таирова Г.Б., Курбонова З.Ч. Аутоиммун гепатит лаборатор диагностикасини такомиллаштириш. // Назарий ва Клиник тиббиёт журнаלי. – 2022. – №5. – 141-143-б. (14.00.00; №3)
2. Kurbonova Z.Ch., Tairova G.B. Autoimmun gepatitning etiopatogenetik mexanizmi va klinik ko‘rinishi. // Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali. – 2024. – №15(10). – 246-248-b. (14.00.00;)
3. Таирова Г.Б., Курбанова З.Ч. Аутоиммун гепатит ва аутоиммун гепатитли жигар циррозини лаборатор диагностикасида иммуноблот усулни ахамияти. // Ёш олимлар тиббиёт журнаלי. – 2024. – №12(12). – 48-51-b. (14.00.00;)
4. Tairova G.B., Kurbonova Z.Ch. Autoimmun gepatit va autoimmun gepatitli jigar sirrozi kasalligida immunoblot usulda aniqlangan LKM-1/LC1, sp100, gp210, AMA-M2 autoantitanalarini ahamiyati. // Tibbiyotda yangi kun. – 2024. – №12(74). – 859-862-b. (14.00.00; №22)
5. Tairova G.B. Autoimmun gepatitning davolash prinsiplarini takomillashtirish. // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. – 2023. – №11(02). – 443-445-b. (14.00.00; (23) SJIF 2023: 3.761)
6. Tairova G.B., Kurbonova Z.Ch. Improvement of laboratory diagnosis of autoimmune hepatitis. // Galaxy international interdisciplinary research journal. – 2022. – Vol.10. – Iss.12. – P.1667-1671. (14.00.00; (23) SJIF 2022: 7.718)
7. Tairova G.B., Kurbonova Z.Ch. The Interrelation Between Immune Markers and Cytolysis Indicators in Chronic Liver Diseases. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – №15(1). – P.173-176. (14.00.00; №2)
8. Tairova G.B., Kurbonova Z.Ch. Autoimmun jigar kasalliklagida ana, anca, ama markerlarning ahamiyati. // Infeksiya, immunitet va farmakologiya. – 2025. – №2. – 278-283-b. (14.00.00; №15)
9. Tairova G.B. Improving the principles of treatment of autoimmune hepatitis. // Eurasian Medical Research Periodical. – November – 2023. – Vol. 26. – P. 110-112. (14.00.00; (23) SJIF 2023: 6.611)

II бўлим (II часть; II part)

10. Таирова Г.Б. Клиническая оценка биохимических показателей крови больных аутоиммунным гепатитом. // Научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные подходы к диагностике и лечению в гематологии и трансфузиологии, проблемы устойчивости к противомикробным препаратам». – Ташкент, 19-20 октября 2023 года.

11. Tairova G.B., Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Sayfutdinova Z.A. Enhancing Diagnosis: Clinical Applications of the Liver Line 9 Assay. // MedForum: International Conference on Patient Centered Approaches to Medical Intervention. – London. – September 27&28, 2024. – P.206-208.

12. Tairova G.B., Umirov S.Y. Autoimmun gepatitning davolash prinsiplarini takomillashtirish. // “Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar” Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – Toshkent, 18 aprel 2023 yil. – 416-418-b.

13. Tairova G.B., Tojiboyev M.M. Jigar sirrozida turmush tarzi. // “Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar” Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – Toshkent, 18 aprel 2023 yil. – 418-420-b.

14. Tairova G.B. Autoimmun gepatitda immunoferment tahlillar. // Образование наука и инновационные идеи в мире. – №18. – часть 1. – 2023. – С.49-50.

15. Tairova G.B. Jigar sirrozida sog‘lom turmush tarzini shakllantirish. // “Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar” Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – Toshkent, 18 aprel 2023 yil. Doklad.

16. Таирова Г.Б. Аутоиммун гепатитни аниқлашда маркерларнинг ахамияти. // “Замонавий клиник лаборатор таъхиси долзарб муаммолари” Халқаро илмий-амалий анжуман. – Тошкент, 27 декабр 2022 йил. – 162-163-б.

17. Kurbonova Z.Ch., Kurbonova G.B. Autoimmun gepatit va jigar sirrozining laborator diagnostik usuli. // Uslubiy tavsiyanoma. – Toshkent, 2024. – 24-b.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 24 июня 2025 года

Объем – 2,3 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»

Заказ № 4832 - 2025. Отпечатано РИО ТМА

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru