

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.ТІВ.29.01.  
РАҚАМЛИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

---

**МУХАМЕДОВ БАХРАМБЕК ИЛАМАНОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ВА С БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ ДЕРМАТОЛОГИК  
ПАТОЛОГИЯЛАРНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ, КЛИНИК  
ЖИҲАТЛАРИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ**

**14.00.33 – Жамоат саломатлиги. Соғлиқни сақлаш менежменти  
14.00.11 – Дерматология ва венерология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси автореферати  
мундарижаси**

**Оглавление авторефераата диссертации доктора медицинских наук  
(DSc)**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Medical Science (DSc)**

**Мухамедов Бахрамбек Иламанович**

Сурункали вирусли гепатит В ва С билан касалланган беморларда  
жигардан ташқари дерматологик патологияларнинг эпидемиологияси,  
клиник жиҳатлари ва профилактикаси.....

3

**Мухамедов Бахрамбек Иламанович**

Эпидемиология, клинические аспекты и профилактика внепеченочной  
дерматологической патологии у больных хроническими вирусными  
гепатитами В и С.....

36

**Mukhamedov Bakhrambek Ilamanovich**

Epidemiology, clinical aspects and prevention of extrahepatic  
dermatological pathology in patients with chronic viral hepatitis B and  
C.....

70

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works.....

74

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.TIB.29.01. РАҚАМЛИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ  
КЕНГАШ  
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

---

**МУХАМЕДОВ БАХРАМБЕК ИЛАМАНОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ВА С БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ ДЕРМАТОЛОГИК  
ПАТОЛОГИЯЛАРНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ, КЛИНИК  
ЖИҲАТЛАРИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ**

**14.00.33 – Жамоат саломатлиги. Соғлиқни сақлаш менежменти  
14.00.11 – Дерматология ва венерология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси  
Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида  
B2023.1.DSc/Tib818 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.eyecenter.uz](http://www.eyecenter.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчилар:**

**Ризаев Жасур Алимжанович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Садиков Абдушукур Абдужамилевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ваисов Адҳамжон Шавкатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Искандарова Шахноза Тулкиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Охлопков Виталий Александрович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Абу Али ибн Сино номидаги Тожикистон**  
давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси «\_\_\_\_\_» 2025 й. соат \_\_\_\_ да Тошкент давлат тиббиёт университети хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли бир марталик илмий кенгаш ўйғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-йй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертацияси билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_- рақамли билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223. Тел/факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2025 йил "\_\_\_\_\_" куни тарқатилди.  
(2025 йил "\_\_\_\_\_" ) даги \_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В. Алимов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Т.А. Набиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**К.Н. Хайтов**

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

## **КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда вирусли гепатит С (ВГС) билан касалланиш халқаро миқёсдаги муаммо бўлиб, зудлик билан чора кўришни талаб қиласди. Жигар касалликларини бугунги кунда бошқа орган ва тизимлар патологияларидан ажратиб кўриб бўлмайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, “...2022-йилда гепатит В билан касалланганлар сони 254 миллионни, гепатит С билан касалланганлар эса 50 миллионни ташкил этди. 187 та давлат бўйича олинган янги маълумотларга кўра, вирусли гепатитдан вафот этганлар сони 2019-йилда 1,1 миллион кишини ташкил этган бўлса, 2022-йилда бу кўрсаткич 1,3 миллионга етиб, ушбу ўлимларнинг 83% гепатит В, 17% эса гепатит С сабабли юзага келган”<sup>1</sup>

. Сурункали вирусли гепатит С жамиятга сезиларли эпидемиологик ва иқтисодий юкни юклashi билан боғлиқ. Бу, аввало, вақтинча меҳнатга лаяқатсизликнинг узоқ давом этиши, меҳнатга лаяқатли ёшдаги аҳолининг ногиронлиги ҳамда ушбу касалликка чалинган беморлар орасида эрта ўлим ҳолатларининг юқори эканлиги билан боғлиқ.

Ҳозирги кунда бутун дунё бўйлаб вирусли гепатитларни диагностикалаш, даволаш ва олдини олиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу нуқтаи назардан, гепатитларнинг ривожланишида муҳим бўлган патогенетик омилларни аниқлаш, уларнинг биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятларини ўрганиш ҳамда касаллик кечишининг оғирлик даражасини баҳолаш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон стандартларига мослаштириш, диагностика ва даволашнинг самарали усусларини ишлаб чиқиш бўйича кенг қўламли ислохотлар амалга оширилмоқда. Бунга «... замонавий диагностика ва даволаш усусларини жорий этиш, тиббий хизмат сифати ва хавфсизлигини назорат қилиш тизимини такомиллаштириш, давлат тиббий сугуртаси тизими ва давлат томонидан кафолатланган бепул тиббий хизматлар ҳамда дори воситалари пакетини жорий этиш, санитария меъёрлари ва қоидаларини замонавий талаблар асосида янгилаш...»<sup>2</sup> каби устувор вазифалар киради. Шу муносабат билан тиббий хизмат сифатини янги босқичга кўтариш, сурункали касалликларни, жумладан, тери касалликларини замонавий юқори технологик диагностика ва даволаш усусларини ишлаб чиқиш ва уларнинг олдини олиш бўйича самарали чора-тадбирларни амалга ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Ушбу диссертацион тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 25-апрелдаги “Аҳолига бирламчи тиббий-санитария ёрдамини яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини

<sup>1</sup><https://www.who.int/ru/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day>.

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг "Соғлиқни сақлаш соҳасида ислохотларни чукурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида" 2024 йил 22 январдаги ПҚ-38-сон қарори.

ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-215-сонли қарори, 2023-йил 20-июндаги “Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқарувини самарали ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-197-сонли қарори, 2023-йил 6-сентябрдаги “Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги УП-156-сонли фармони, 2024-йил 5-сентябрдаги “Давлат тиббий сугуртаси механизмларини жорий этиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-311-сонли қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий хужжатлар доирасида белгиланган вазифаларни ҳал қилишга қисман мос келади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича ҳалқаро илмий тадқиқотлар шархи<sup>3</sup>**

Дунё бўйлаб дерматологик патологиянинг клиник-эпидемиологик хусусиятлари, сурункали В ва С гепатитлар билан боғлиқ қасалликларнинг патогенези, диагностикаси ва даволаш масалаларига бағишлиланган илмий тадқиқотлар турли йирик дерматологик марказлар томонидан олиб борилган. Жумладан: Massachusetts General Hospital (Бостон, АҚШ), David S Cassarino Department of Pathology (Stanford University, Пало Алто, АҚШ), Cochrane Library (Англия), National Institutes of Health (АҚШ), Wiley online library (АҚШ), Stanford University (АҚШ), GBU RO "TSGB им. Н.А. Семашко" (Ростов-на-Дону, Россия), All India Institute of Medical Sciences (Хиндистон, Нью-Дехли), Institute of Liver and Biliary Sciences (Хиндистон, Нью-Дехли), Soon Chun Hyang University Seoul hospital (Жанубий Корея, Сеул), Boston University (АҚШ), Биринчи Москва давлат тиббиёт университети (Россия), Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети (Н. И. Пирогов номидаги), Massachusetts General Hospital (Бостон, АҚШ).

Дунё миёсида вирусли гепатитларни диагностика қилиш ва даволаш ёндашувларига оид қатор илмий маълумотлар олинган. Сўнгти 10 йил ичida қўплаб давлатларда олимларнинг илмий ва амалий фаолияти жигар қасалликлари билан боғлиқ тери қасалликларининг патогенезини ўрганишга қаратилган. Масалан, Massachusetts General Hospital (Бостон, АҚШ), David S Cassarino Department of Pathology (Stanford University, Пало Алто, АҚШ) тадқиқотчилари ўткир вирусли гепатитларни даволаш усусларини такомиллаштириш зарурлигини таъкидлаган ва уларнинг натижасида юзага келадиган дерматологик ноўжа таъсирларни қайд этганлар (Cochrane Library, Англия).

Шунингдек, Wiley online library (АҚШ), National Institutes of Health

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шархи:

www.uni-heidelberg.de, www.univ-agadez.edu.ne, www.umb.edu.pl, www.ucl.ac.uk, www.ninds.nih.gov, www.utoronto.ca, www.aub.edu.lb, www.medline.ru, www.medscape.com/ophthalmology, visionscience.com, www.retina.org/retina, elibrary.ru, medlib.ws, www.medlit.ru, www.rmj.ru, mntk.ru, www.ophtthal.org, www.retinajournal.com, www.bjophthalmol.com, www.eyeworld.org, www.aoj.org, www.djo.harvard.edu, webofscience.com, pubmed.com, www.dissercat.com, www.elsevier.com.

(АҚШ) тадқиқотларига кўра, сурункали вирусли гепатитлар айрим сурункали тери касалликларини, хусусан, эшакемни оғирлаштириши мумкин. Stanford University (АҚШ), GBU RO "TSGB им. Н.А. Семашко" (Россия) болалар орасида вирусли гепатит билан боғлиқ дерматологик патологияларнинг намоён бўлишига алоҳида эътибор қаратган. All India Institute of Medical Sciences (Ҳиндистон), Institute of Liver and Biliary Sciences (Ҳиндистон, Нью-Дехли) олимлари эса вирусли В ва С гепатитларининг сурункали жигар касалликларига олиб келиш жараёнини ўрганган ва касалликнинг давомийлигига қараб замонавий терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқсан.

Касаллик оғир тус олиб, жигар циррозига сабаб бўладиган ҳолатларда жигар трансплантацияси масаласи Soon Chun Hyang University Seoul hospital (Жанубий Корея, Сеул), Boston University (АҚШ) тадқиқотчилари томонидан ўрганилган. Биринчи Москва давлат тиббиёт университети (Россия), Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети (Н. И. Пирогов номидаги), Massachusetts General Hospital (Бостон, АҚШ) эса жигар сиррозининг олдини олиш мақсадида профилактик тестлаш тизимини жорий қилиш натижасида касаллик ривожланиш даражасини сезиларли даражада пасайтиришга эришган.

Ҳозирги кунда дунё бўйлаб вирусли гепатитлар ва уларнинг тери шакллари билан боғлиқ диагностика ва даволаш бўйича қўйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: Вирусли гепатитдан кейин юзага келадиган дерматологик кўринишларини ривожланиш хавф омилларини аниқлаш. Ушбу беморлар орасида ирсий мойилликни аниқлаш, Вақтида ташхис кўйиш учун иммунологик ва биокимёвий маркерларни ўрганиш ва аниқлаш, Вирусли гепатитлар билан боғлиқ тери касалликларини аниқлаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш ҳамда беморларда дерматологик намояндалар сонини камайтириш учун профилактик чоратадбирларни такомиллаштириш кабилардир.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунда дунёда тиббий ва ижтимоий жиҳатдан энг муҳим бўлган сурункали вирусли гепатитлар груҳи касаликлари орасида вирусли гепатит В ва вирусли гепатит С ажralиб туради. Улар исботланган тизимли жигар ташқаридаги асоратлар билан кечувчи жигар шикастланишларига сабаб бўлади. Кўпгина беморларда СВГ-В ва СВГ-С касаликлари яширин тарзда, жигар билан боғлиқ алоҳида симптомлар сезилмасдан ёки умуман бўлмасдан кечади (R. Sacoub ва бошқ., 2016). Шу билан бирга, клиник манзарада қўпинча жигар ташқаридаги вирус локализациясига оид белгилар кузатилади, баъзан эса улар устунлик қиласи (B. Songtanin ва бошқ., 2024). Бу эса сурункали вирусли гепатитларни аниқлаш муаммоларини ҳал қилишда тармоқлараро ёндашув зарурлигини белгилайди.

Ўткир ВГ-С кўпинча яширин, симптомсиз шаклда кечади ва 55-85% ҳолатларда инфекция сурункалашишига олиб келади. Сурункали HBV ва HCV-инфекцияларининг тизимли асоратларида жигар ташқаридаги вирус репликациясининг борлиги ҳамда унинг тўғридан-тўғри ёки билвосита ситопатик таъсири муҳим аҳамиятга эга (Mazzaro C ва бошқ., 2022). Адабиёт

маълумотларига кўра, сурункали HBV-инфекциясида жигар ташқаридаги заарланишлар 25–35% ҳолатларда кузатилади. Сурункали ВГ-С билан касалланган беморларнинг 40-45%ида турли жигар ташқаридаги симптомлар, жумладан, криоглобулинемия, мембрано-пролифератив гломерулонефрит, кечиккан тери порфирияси, аутоиммун тиреоидит аниқланган (M. Aly Mokhles, 2024; L. Gragnani ва бошқ., 2016). Кўплаб тадқиқотларнинг натижалари гепатит С вирусининг нафақат жигар, қон ва суюк илий ҳужайраларида, балки бошқа орган ва тўқималарда ҳам аниқланганлигини тасдиқлайди, бу эса вирусли гепатит С касаллигини фақат жигар касаллиги сифатида эмас, балки тизимли (генераллашган) патологик жараён сифатида кўриб чиқишига имконият беради (T.I. Michalak ва бошқ., 2017). Касалликнинг клиник белгилари сезилмаслиги кўплаб беморларнинг ўзларининг инфекция борлигидан бехабар бўлишларига ва эпидемиологик хавф туғдиришларига сабаб бўлади.

Сўнгги йилларда МДХ давлатларида вирусли гепатитлар билан касалланиш муаммосини ҳал қилишда кўплаб маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар иштирок этмоқда. Сурункали ВГ-С билан касалланган беморларнинг 15-30%ида 20 йил давомида жигар сиррози ривожланади, сирроз фонида эса йилига 2-4% ҳолатда гепатоселлюляр карцинома юзага келади (Shchepina I.V. ва бошқ., 2019). HBV вирусининг жигар ташқаридаги репликация қилиши аниқлангани HBV-инфекцияда кўп тизимли шикастланишларнинг патогенезини тушунишга ва вирусли гепатитни фақат жигар инфекцияси эмас, балки тизимли генераллашган вирусли инфекция сифатида кўриб чиқишига ёрдам берди. ВГ-С учун маҳсус профилактика усули ишлаб чиқилмаган. ВГ-С антиген тузилишининг доимий ўзгариб бориши унга иммун назоратдан қочиш имконини беради. Сурункали ВГ-С билан касалланганлар орасида ёшларнинг устунлик қилиши бу касалликнинг ижтимоий аҳамиятини оширади. Вирусли гепатитлар муаммосини ҳал қилиш учун комплекс, кўп босқичли ёндашув талаб этилади. Шу сабабли вирусли гепатитларнинг олдини олиш бўйича мақсадли дастурлар ишлаб чиқилган (Y.V. Михайлов ва бошқ., 2022).

Сурункали вирусли гепатит В ва С касалликларида тери симптомлари энг кўп учрайдиган ва диагностик жиҳатдан муҳим жигар ташқаридаги белгилар қаторига киради. ХВГ-С билан касалланган беморларнинг 54%ида тери симптомлари кузатилган (D.A. Лиознов ва бошқ., 2019). Тери организмнинг асосий муҳофаза тизими бўлиб, унинг ҳолати жигар фаолияти билан бевосита боғлиқ. Жигар организмнинг асосий биокимёвий ва детоксикация лабораторияси ҳисобланади. Вирусли гепатитларда тери симптомлари муҳим аҳамиятга эга. Тери қичишиши (*pruritus*) гепатитнинг, жумладан, сурункали вирусли гепатитларнинг тез-тез учрайдиган клиник белгиларидан бири ҳисобланади. Вирусли этиологияли сурункали гепатитларда тери қичишишининг учраш *chastotasi* сариқликникидан сезиларли даражада юқори. Масалан, ХВГ-С билан касалланган беморларнинг 22,67% дан 58,4% гача бўлган қисмида тери қичишиши кузатилган. ХВГ-Вда эса бу кўрсаткич анча паст бўлиб, атиги 8%ни ташкид

қилган (Е.В. Супрун ва бошқ., 2015).

Мамлакатимизда вирусли гепатитларни диагностика қилиш ва даволашни такомиллаштириш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган. Ўзбекистон илмий-тадқиқот ишлари таҳлили шуни кўрсатадики, болаларда сурункали вирусли гепатит В диагностикаси, даволаш ва профилактикаси усулларини танлаш замонавий тиббиётнинг долзарб ва ҳали тўлиқ ҳал қилинмаган муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда (L.N. Туйчиев ва бошқ., 2020; Булаев З.К, 2024). Яқинда вирусли гепатитларнинг этиопатогенезида гемостаз бузилишларининг ролини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган (Z.Ch. Курбанова ва бошқ., 2019). Шунингдек, патофизиологик жараённинг босқичини ва патогенларнинг генотипик таркибини баҳолаш асосида сурункали вирусли гепатитларнинг этиологик тузилиши аниқланган (Sh.R. Юсупов ва бошқ., 2023). Бироқ вирусли гепатитларда тери симптомларининг ўзга хос хусусиятлари етарлича ўрганилмаган.

Шуни таъкидлаш лозимки, бугунги кунда ушбу патология бўйича сезиларли миқдорда тадқиқотлар олиб борилган бўлса-да, вирусли гепатитларнинг, айниқса, оғир шаклларининг клиник-иммунологик хусусиятлари билан боғлиқ кўплаб саволлар ҳали ҳам тўлиқ ўрганилмаган. Шу сабабли хавф омиллари, микробиологик хусусиятлар, вирусли гепатитларнинг иммунопатологик жиҳатларини, айниқса, тери симптомлари бўлган беморларда чуқур ўрганиш касалликнинг оғир кечиши ва нохуш оқибатларини камайтиришга имкон беради. Шу жиҳатдан олиб қаралганда, ушбу диссертация иши долзарб бўлиб, тадқиқот натижалари янги илмий маълумотларга еришиш ва уларнинг амалиётга татбиқ этилиши натижасида, аввало, жигар ташқаридаги дерматологик симптомлар билан кечувчи вирусли гепатитларнинг диагностикаси ва даволашини такомиллаштиришга хизмат қилади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Ушбу диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2020–2022 йилларга мўлжалланган илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган бўлиб, унинг тематик режа рақами №01980006703 “Худудий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда оналар ва болалар саломатлигини диагностика, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш” номли тадқиқот лойиҳасига тўлиқ мос келади.

**Тадқиқотнинг мақсади** сурункали вирусли гепатит В ва С билан касалланган беморларда эпидемиологик кўрсаткичлар, клиник белгилари ва дерматологик патологиянинг биомаркерларини ўрганиш орқали ушбу патологияни аниқ диагностика қилиш ва самарали профилактика усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

сурункали вирусли гепатит В ва С билан касалланган беморларда жигардан ташқари дерматологик белгилар билан боғлиқ касалланиш ҳолатини эпидемиологик ва ижтимоий статус таҳлили орқали аниқлаш;

ичак микробиомининг ўзгаришлари ва уларнинг дерматологик симптомларга таъсирини баҳолаш;

ацетилация фенотипи ва калликреин-кинин тизими ҳолатини ўрганиш;

вирусни элиминация қилишда иммунокомпетент ҳужайраларнинг ҳолатини баҳолаш;

томир-хужайра гемостази аҳамиятини таҳлил қилиш;

диагностика ва профилактика чора-тадбирларини диспансер кузатувида кенгайтириш заруратини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг обьекти** сифатида сурункали вирусли гепатит билан касалланган ва дерматологик белгилар кўрсатган 124 нафар бемор, шунингдек, турли дерматологик касалликлардан азият чекиши 206 нафар ва соғлом 16 нафар шахс танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида bemorlarning плазмаси, қон зардоби, солак, тери биопсиялари ҳамда нажаси таҳлил қилинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Умумий клиник ва лаборатория таҳлиллари, микробиологик, биокимёвий, иммунофермент, гемостазиологик ва статистик методлар қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қўйидагилардан иборат:

вирусли гепатит В ва С билан оғриган bemorlarда юқори даражада жигардан ташқари дерматологик касалликларда хаёт сифати мезонлари буйича, даволашнинг ташкилий-услубий жиҳатлари асосида клиник протоколларга дерматологик скринингни киритиш оркали такомиллаштирилган;

илк бор вирусли гепатит В ва С ҳамда дерматологик патологиялари билан касалланган bemorlar функционал ҳолатини баҳолашда ичак микробиомининг дисбиози, айниқса анаэроб ва факультатив флора баланси ва ацетиллаш жараёнларининг турли фенотиплар бўйича ҳамда дислипидемия курсаткичлари ( $r=0,62$ ) ўртасидаги тугри пропорционал боғлиқлик исботланган;

илк бор вирусли гепатит В ва С билан оғриган bemorlarда калликреин-кинин тизими фаоллашуви ва иммун тизимининг (ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-10, гемостаз тизими компонентлари) узгаришлари bemorлarda кислотали сфингиомиелиназа ва  $\beta$ -глюкотсерабозидаза ферментларининг тез бузилишига, натижада эпидермал тўсиқнинг ўтказувчанлиги издан чикиши сабабли дерматологик патологияларга олиб келиши исботланган;

вирусли гепатит В ва С билан оғриган bemorlarда даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга каратилган “Пробиокер-AWL” пробиотигини куллаш, ичак микрофлорасини нормаллаштириш ва дисбиозни камайтириш оркали микроб ўсиш синдромини бартараф этишда самарадорлиги исботланган;

вирусли гепатит В ва С билан оғриган ҳамда дерматологик касалликлари бор bemorларни гепатолог ва дерматолог шифокорлар биргаликда олиб бориши буйича протокол такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуидагилардан иборат:**

жигар ташқари белгиларнинг юқори учрашиш тезлиги аниқланган (мақуляр, папуловезикуляр тўшмалар, эшакими, петехиялар, пурпурা, тўғунли эритема), бу касалликнинг тизимли хусусиятга эга эканлигини тасдиқлайди;

вирусли гепатит билан боғлиқ дерматологик белгилар намоён бўлган bemорларда дисбиотик жараёнлар ривожланиши аниқланган;

клиник шароитда энг кўп стационар даволанишга муҳтож бўлган учта асосий bemор гурухи аниқланган: псoriasis (65%), дерматитлар (20%) ва экзема (15%);

тери ўтказувчанлигининг бузилишининг патогенетик механизmlари аниқланган, бу жараёнда трансепидермал сув йўқотилиши (ТЭСЙ) билан бир қаторда терининг инфекция, яллиғланиш ва контакт сенсибилизацияга мойиллиги ҳам аниқланган;

вирусли гепатит (В ва С) ва дерматологик белгилар билан кечаётган bemорларда дисбиоз мавжуд бўлганда "Пробиокер-AWL" пробиотигининг стандарт терапия билан бирга қўлланилиши асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот натижалари замонавий тасдиқланган ва бир-бирини тўлдирувчи клиник, инструментал, лаборатория ва статистик усуллар қўлланилганлиги билан тасдиқланади. Тадқиқотда етарли миқдорда bemорлар иштирок этган бўлиб, олинган натижалар назарий ва амалий хуносаларга мослиги, хорижий ва маҳаллий муаллифларнинг тадқиқот натижалари билан таққосланганлиги ҳамда ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги уларнинг ишончлилигини оширади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижалари вирусли гепатит билан касалланган bemорларда дерматологик белгилар ривожланишида муҳим рол ўйнайдиган асосий патогенетик механизmlарни очиб беради;

дисбиотик бузилишлар ва жигар ташқари клиник намоён бўлишларнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланган, шунингдек, иммунологик ва биокимёвий ўзгаришларнинг касаллик кечиши ва натижасига таъсири баҳоланган;

бу вирусли гепатитни диагностика ва даволашни такомиллаштириш имкониятини яратади;

ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инфекциялар билан касалланган bemорларни аниқлаш учун диагностика маркерлари ишлаб чиқилган, бу дерматолог шифокорлар самарадорлигини ошириш имконини беради;

тадқиқот натижалари асосида суръатли вирусли жигар касалликларига чалинган bemорларда тери касалликларининг олдини олиш бўйича комплекс ташкилий-методик тадбирлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ичакдаги микробларнинг ортиқча ўсиши синдромини бошқариш, диагностика қилиш ва қайта даволаш самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

**биринчи илмий янгилик:** вирусли гепатит В ва С билан оғриган bemорларда юқори даражада жигардан ташқари дерматологик касалликларда хаёт сифати мезонлари бўйича, даволашнинг ташкилий-услубий жиҳатлари асосида клиник протоколларга дерматологик скринингни киритиш оркали такомиллаштирилган. 2024 йил 16 февралдаги № 01/114 бўйруғи билан Самарқанд вилояти юқумли касалликлар клиник шифохонасига ва 2024 йил 12 январдаги № 374 бўйруғи билан Нуробод марказий туман шифохонасига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 15 январдаги 11-сон баённомаси). **Ижтимоий самарадорлиги:** ўтказилган таҳлил вирусли гепатитларда сурункали дерматозларнинг пайдо бўлишининг олдини олиш ва уларнинг сонини камайтиришга ёрдам беради. **Иқтисодий самарадорлиги:** олдини олиш чоралари рўйхати вирусли гепатитларда сурункали дерматозларнинг учраш частотасини камайтириш чораларини қўришга имкон берган, бу эса уларнинг терапиясини оптималлаштиришга ва 100 bemor учун 136 627 322 сўм сарфланган диагностика усули учун ортиқча харажатларни тежашга имкон берган. **Хулоса:** 1 bemor ҳисобига 1 366 273 сўм бюджет маблағлари тежалган;

**иккинчи илмий янгилик:** илк бор вирусли гепатит В ва С хамда дерматологик патологиялари билан касалланган bemорлар функционал холатини баҳолашда ичак микробиомининг дисбиози, айниқса анаэроб ва факультатив флора баланси ва ацетиллаш жараёнларининг турли фенотиплар бўйича хамда дислипидемия курсаткичлари ( $r=0,62$ ) ўртасидаги тугри пропорционал боғлиқлик исботланган ва бу 2024 йил 16 февралдаги № 01/114 бўйруғи билан Самарқанд вилояти юқумли касалликлар клиник шифохонасига ва 2024 йил 12 январдаги № 374 бўйруғи билан Нуробод марказий туман шифохонасига жорий этилган. **Ижтимоий самарадорлиги:** олинган таҳлилий натижалар вирусли гепатитларда сурункали дерматозлар кечишини баҳорат қилиш учун аниқланган бузилишлардан фойдаланиш имконини беради. **Иқтисодий самарадорлиги:** олдини олиш чоралари рўйхати орқали вирусли гепатитларда сурункали дерматозлар кечишини баҳорат қилиш ва ушбу патологикани даволашни такомиллаштиришга имкон берган, натижада 100 bemor учун 136 627 322 сўм сарфланган диагностика усулидаги ортиқча харажатлар тежалган. **Хулоса:** 1 bemor ҳисобига 1 366 273 сўм тежашга эришилган;

**учинчи илмий янгилик:** илк бор вирусли гепатит В ва С билан оғриган bemорларда калликреин-кинин тизими фаоллашуви ва иммун тизимининг (ФНО-а, IL-6, IL-10, гемостаз тизими компонентлари) узгаришлари bemорларда кислотали сфингомиелиназа ва  $\beta$ -глюкотсераброзидаза ферментларининг тез бузилишига, натижада эпидермал тўсиқнинг ўтказувчанлиги издан чикиши сабабли дерматологик патологияларга олиб келиши исботланган. 2023 йил 4 декабрдаги № 38-1 бўйруғи билан Хоразм

вилояти РИИАДВКТМ ҳудудий филиали ва 2023 йил 6 июндаги № 51/1 буйруғи билан Бухоро вилояти РИИАДВКТМ ҳудудий филиалида амалиётга жорий этилган. **Ижтимоий самарадорлиги:** беморларни диагностика ва даволашда ацетиллаш тури ва қон лиpid даражасини ҳисобга олиш орқали вирусли гепатит фонида сурункали дерматозларнинг ривожланиш эҳтимолини камайтириш ва даволаш самарадорлигини ошириш мумкин. **Иқтисодий самарадорлиги:** 62 bemor учун бюджетдан 11 872 650 сўм тежашга эришилган. **Хулоса:** 1 bemor ҳисобига 118 000 сўм бюджет ва 156 780 сўм бюджетдан ташқари маблағлар тежалган;

**тўртинчи илмий янгилик:** вирусли гепатит В ва С билан оғриган bemorларда даволаш чора- тадбирларини такомилаштиришга каратилган “Пробиокер-AWL” пробиотигини куллаш, ичак микрофлорасини нормаллаштириш ва дисбиозни камайтириш орқали микроб ўсиш синдромини бартараф этишда самарадорлиги исботланган. Ушбу илмий натижалар Самарқанд вилояти юкумли касалликлар клиник шифохонасининг 2024 йил 16 февралдаги 01/114-сонли буйруғи ва Нуробод туман марказий шифохонасининг 2024 йил 12 январдаги 374-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Ижтимоий самарадорлиги:** С вирусли гепатитлар фонидаги сурункали дерматозлар билан оғриган bemorларни даволашда теридаги белгилари оғирлашиш эҳтимолини камайтириш ва даволаш самарадорлигини оширишга ёрдам беради. **Иқтисодий самарадорлиги:** ишлаб чиқилган даволаш чора-тадбирлари вирусли гепатитлар билан оғриган 100 стационар bemorda сурункали дерматозларнинг клиник кечишини яхшилашга ёрдам бериб, 13 662 732 сўм маблағ тежашга имкон берган. Натижалар 180 кун давомида барқарор сақланган. **Хулоса:** тадқиқот сурункали дерматозларни замонавий ва иқтисодий жиҳатдан самарали усулда даволаш самарадорлигини оширган, даволаш муддатини қисқартирган ва рецидивларнинг олдини олган, натижада 1 bemor ҳисобига 1 243 000 сўм тежашга олиб келган;

**бешинчи илмий янгилик:** вирусли гепатит В ва С билан оғриган хамда дерматологик касалликлари бор bemorларни гепатолог ва дерматолог шифокорлар биргаликда олиб бориши буйича протокол такомиллаштирилган. Ушбу илмий натижалар 2023 йил 4 декабрдаги № 38-1 буйруғи билан Хоразм вилояти РИИАДВКТМ ҳудудий филиали ва 2023 йил 6 июндаги № 51/1 буйруғи билан Бухоро вилояти РИИАДВКТМ ҳудудий филиалида амалийотга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 15 январдаги 11-сон баённомаси). **Ижтимоий самарадорлиги:** С вирусли гепатитлар фонидаги сурункали дерматозлар билан оғриган bemorларни даволашда теридаги белгилари оғирлашиш эҳтимолини камайтириш ва даволаш самарадорлигини оширишга ёрдам беради. **Иқтисодий самарадорлиги:** ишлаб чиқилган даволаш чора-тадбирлари вирусли гепатитлар билан оғриган 100 стационар bemorda сурункали дерматозларнинг клиник кечишини яхшилашга ёрдам бериб, 13 662 732 сўм маблағ тежашга имкон берган. Натижалар 180 кун давомида барқарор сақланган. **Хулоса:** тадқиқот сурункали дерматозларни замонавий

ва иқтисодий жиҳатдан самарали усулда даволаш самарадорлигини оширган, даволаш муддатини қисқартирган ва рецидивларнинг олдини олган, натижада 1 бемор ҳисобига 1 243 000 сўм тежашга олиб келган.

**Тадқиқот натижаларини аprobацияси.** Тадқиқот натижалари жами 4 та илмий-амалий конференцияда муҳокама қилинган. Улардан 3 таси халқаро миқёсда, 1 таси эса республика даражасида ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларини эълон қилинганилиги.** Диссертация материаллари асосида жами 22 та босма иш чоп этилган. Жумладан, 12 та мақола ОАК (Олий Аттестация Комиссияси) томонидан тасдиқланган илмий журналларда, 2 та услубий қўлланма ва 2 та республика миқёсидаги тезислар мавжуд.

#### **Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми:**

Диссертация таркиби кириш қисми, етита боб, хуроса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация 178 бетни ташкил қилади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва талабгирлиги асосланади, мақсад, вазифалар, тадқиқот обьекти ва предмети шакллантирилади, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасининг фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, илмий янгилик ва ишнинг амалӣ натижалари баён этилади, илмий ва амалӣ аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилмаси ҳақида маълумот берилади.

Диссертациянинг биринчи бўлими **«Адабиётлар шарҳи»** 4 бўлимдан иборат: суръатли вирусли гепатит В ва Снинг жигар ташқари намоён бўлишларининг этиопатогенези бўйича умумий тушунчалар; вирусли этиологияли сурункали гепатитларнинг иммунопатогенез хусусиятлари; вирусли гепатит В ва Снинг эпидемиологик жиҳатлари; вирусли этиологияли суръатли касалликлар фонида тери касалликларини олдини олишнинг замонавий жиҳатлари.

Диссертациянинг **«Материал ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида эпидемиологик кўрсаткичлар миллий касалликлар ҳисоби тизими ва архив тиббий карталари асосида ўрганилди. Сўнгги 5 йил давомида касалланиш ҳолатлари бўйича статистик таҳлил усуллари қўлланилди. Таҳлил доирасида касалликнинг тарқалиши, ёши ва жинси бўйича касалланиш кўрсаткичлари, шунингдек, тадқиқот давридаги динамика ўрганилди.

Тадқиқотга икки асосий bemорлар гуруҳи киритилди: суръатли вирусли гепатит ва дерматологик намоёналар билан бўлган 124 нафар bemор; 206 дерматологик патология билан (136 псoriasis, 30 экзема, 40 дерматит) bemор.

Тадқиқотга киритиш мезонлари:

- суръатли вирусли гепатит В ёки С ташхисининг тасдиқланган

- бўлиши;
- дерматологик белгилар мавжудлиги (қичишиш, терида тошмалар, темиратки ва бошқалар);
- ёши 18 дан 65 ёшгача бўлиши;
- сўнгги 5 йилга оид архив тиббий маълумотлар мавжуд бўлиши.

Тадқиқотдан чиқариш мезонлари:

- гепатитнинг ўткир шакллари;
- терига таъсир қилувчи бошқа тизимли касалликлар мавжудлиги;
- сўнгги 6 ой ичida дерматологик касалликлар бўйича маҳсус даволаниш олган bemорлар.

Тадқиқот материалларини ташкил этган bemорларнинг клиник хусусиятлари баён қилинган. Суръатли вирусли гепатит билан кечувчи дерматологик намоён бўлишларга эга 124 нафар bemор, 206 дерматологик патология билан (136 psoriаз, 30 экзема, 40 дерматит) bemор текширилган.

Тадқиқотлар биотиббиёт этикаси талаблари бўйича қаттиқ равища, инсон ҳукуқлари бўйича Женева конвенцияси (1997 йил) ва Бутунжаҳон тиббиёт accotsatsiyasining Хелсинки декларациясига (2000 йил) мувофиқ равища, маҳаллий этика қўмитасининг руҳсатига асосан ўтказилган.

Сурункали гепатит гуруҳи таркибида bemорлар жинс бўйича қўйидагича тақсимланган: эркаклар – 58%, аёллар – 42%, ўртacha ёш  $35,6 \pm 10,7$  йил.

Гемостаз тизимининг ўрганилаётган параметрларининг назорат қийматларини аниқлаш мақсадида 25-45 ёшдаги 16 нафар амалда соғлом шахслар текширилган, улар текширувга онгли розилик берган, жинс ва ёш бўйича bemорлардан фарқ қилмаган ва анамнез бўйича вирусли гепатитга эга бўлмаган.

Жигар касалликларининг вирусли этиологияси анамнез маълумотлари ва қон таркибидаги маҳсус маркерлар – NSU (анти-NSU ва NSU-PHK) аниқланиши асосида тасдиқланган.

Вирусли гепатит С билан касалланган bemорларда микробиологик тадқиқотлар билан параллел равища оғиз бўшлиғида маҳаллий ҳимоя омиллари ўрганилган.

Оғиз суюқлиғидаги лизоцим фаоллиги Ш.Р. Алиев (2006 йил) томонидан таклиф қилинган усул ёрдамида аниқланган.

Секретор иммуноглобулин A (sIgA) даражаси Манчини усули асосида баҳоланган.

Шунингдек, соғлом шахсларда ва суръатли вирусли гепатит С билан оғриган bemорларда оғиз бўшлиғининг турли соҳаларидаги колонизацион резистентлик (милк, тил юзаси, ёноқ ва танглай) ўрганилган.

Микробиологик тадқиқотлар юз-жағ жарроҳлиги маркази клиник микробиология лабораториясида ўтказилган.

Гликемия кўрсаткичларини, липид спектрини (умумий холестерин (ХЧ), юқори зичликдаги липопротеидлар холестерини (ЛПЛЧ), паст зичликдаги липопротеидлар холестерини (ЛППЧ), жуда паст зичликдаги липопротеидлар (ЖПЛ), триглицеридлар (ТГ)), аполипопротеин А (АроA1) ва В (АроB) даражасини аниқлаш.

Тадқиқотлар иммунофермент усули ёрдамида «HUMAN» фирмасининг реагентлари ва ускуналаридан фойдаланиб ўтказилган.

Атерогенлик коэффициенти қуйидаги формула бўйича ҳисобланган: (ХЧ - ЛПЛЧ)/ЛПЛЧ.

Ацетилланиш даражасини ўрганишда беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар оч қоринга 0,5 г сулфадимезин қабул қилган. Эркин ва умумий сулфадимезин (SD) даражаси 400 нм тўлқин узунлигига спектрофотометрия усули билан аниқланган. Ацетилланиш SD даражаси қуйидаги формула бўйича ҳисобланган:  $AChS = OChS - EChS$ , бу ерда AChS – ацетилланиш SD, OChS – умумий SD, EChS – эркин SD.

М-ацетилланиш фенотипи SD ацетилланиш тезлиги бўйича баҳоланган ва AChS нинг OChS га нисбати % ҳисобланган. Ацетилланиш турини баҳолашда асосий мезон сифатида эркин дори воситасининг сўлак орқали ажралиб чиқиш фракцияси олинган. Бу мақсадда тест препаратининг эркин чиқарилувчи миқдори дори воситаси қабул қилинганидан кейин 7 соат давомида ҳар соатлик сўлак намуналарида аниқланган.

Сўлакда сулфадимезин даражасини BFO реагентидан фойдаланган ҳолда аниқлашда 1 мл сўлак олиниб, унга 1 мл сув, кейин 1 мл 10% ли рух сульфат ертмаси ва 1 мл 0,75 М натрий гидроксид қўшилган. 10 дақиқа давомида 9000 айланиш/дақиқада центрифугатсия қилинган. Сўнгра, 3 мл устки қатлам суюклиги ажратилиб, унга 1 мл фосфат буфери (рН 6,86) ва 0,5 мл BFO реагент қўшилган. Оптик зичлик 500 нм тўлқин узунлигига ўлчангандан.

Ацетилланиш фенотипи (тез ва секин ацетилляторлар) Б. Еванс (1969) усули ва Л.Н. Буловская (1982) томонидан модификация қилинган усул бўйича аниқланган. Беморларнинг қонида сулфадимезин қабул қилинганидан 5 соат ўтгач, ацетилланиш сулфадимезиннинг фоиз миқдори ўлчангандан. Тез ацетилляторлар – 5 соатда 50% ёки ундан ортиқ сулфадимезин ацетилланиши кузатилган. Секин ацетилляторлар – 5 соатда 50% дан кам сулфадимезин ацетилланишан.

Комплекс иммунологик тадқиқотлар гемограммарни, неутрофилларнинг фаготситар фаоллигини, периферик қондаги лимфоцитларнинг фенотипланишини ўз ичига олди: CD4+, CD8+, CD3+, CD5+, CD16+, CD10+, CD71+, CD25+, HLA-DR+, CD22, CD95+, шунингдек, зардобдаги IgA, IgM, IgG, IgE, айланиб юрувчи иммун комплекслари (АИК), ситокинлар (IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ), комплементар оқсиллар (пропердин-фактор В, C3 ва C4), шунингдек, трансферрин ва рак-эмбрионал антигени (РЕА).

Ситокинлар концентрацияси иммунофермент таҳлил усули ёрдамида ЗАО "ВЕКТОР-БЕСТ" (Новосибирск шаҳри) реагентларидан фойдаланган ҳолда аниқланган.

Қонда айланиб юрувчи иммун комплекслари (АИК) даражасини аниқлаш "Реакомплекс" (Чита шаҳри) кимё компаниясининг тест-тўплами ёрдамида амалга оширилди.

Градиент зичлигига ажратилган лимфоцитларни фенотиплаш учун моноклонал антитаначалар билан билвосита иммунопероксидаза реакцияси (НПЗ "МедБиоСпектр", Москва шаҳри) ишлатилди.

Зардобдаги иммуноглобулинлар миқдори эса "Bender MedSystems" (Австрия) реагентлари ёрдамида рақобатли иммунофермент таҳлил усули билан аниқланди.

Калликреин-кинин тизими ҳолати плазмадаги калликреин (К), прекалликреин (ПК) ва  $\alpha$ 2-макроглобулин ( $\alpha$ 2-МГ) даражалари бўйича баҳоланди, бу Т.С. Пасхина ва ҳаммуаллифлари томонидан тасвирланган хроматографик усул ҳамда "Mindray" анализатори ва "HUMAN" тўпламларидан фойдаланган ҳолда иммунофермент усули ёрдамида ўрганилди.

Қон плазмасидаги калликреин ва калликреиноген фаоллигини аниқлаш Калликреин (КФ 3.4.4.14) гидролаза ферментлари синфиға мансуб серин протеазалар гурухи ёрдамида бажарилди.

Томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз бўғинлари кўрсаткичларини стандартлаштирилган гемостаз баҳолаш усуллари ёрдамида ўрганилди.

Барча текширилган беморларда тромбоцитлар сони гематологик анализатор ёрдамида ҳисобланди, тромбоцитларнинг ёпишиш ва агрегатсия хусусиятлари ADP индуктори ёрдамида фазоконтраст микроскоп орқали Т.А. Шитикова (1997) усули билан визуал баҳоланди.

Фаоллаштирилган қайта кальцификация вақти (АВР), плазмадаги фибриноген (ФГ) даражаси Клаус усули бўйича DiaMed CD 4 (Швейцария) аппаратида баҳоланди.

Протеин S (PS) ва антитромбин-III (АТ-III) билан боғлиқ антикоагулянт фаоллик 405 нм тўлқин узунлигига автоматик рақамли фотометрда ўрганилди [Баркаган З.С., 2001].

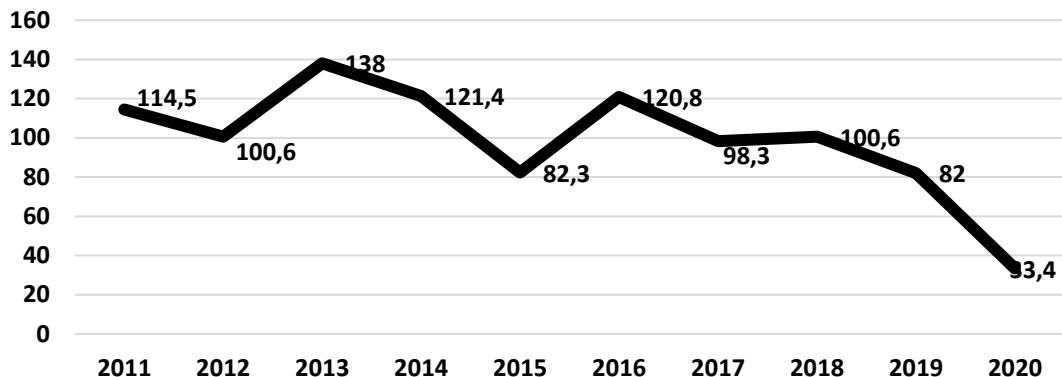
Вилебранд омилининг функционал фаоллиги эса НПЗ "Ренам" (Москва) фирмасининг тўпламидан фойдаланган ҳолда аниқланган.

HCV-РНК индикатсияси, вирус генотипи ва вирус юклами даражаси полимераза занжир реакцияси (ПЗР) усули билан аниқланди.

Таҳлил натижаларини баҳолаш ва сифат назорати диагностик тўплам таркибига кирувчи назорат зардолари, стандарт нормалар ва диагностик тизимнинг референс имкониятлари ёрдамида амалга оширилди.

Статистик натижалар IBM SPSS Statistics 21.0 ва Microsoft Excel 2010 дастурий таъминотининг статистик модулидан фойдаланиб қайта ишланган. Айрим маълумотларнинг фоиз ифодаси, арифметик ўртача қиймати ва арифметик ўртачанинг стандарт хатоси аниқланган. Корреляцион таҳлил учун Спирмен ва Пирсон усуллари қўлланилган. Статистик ишончлилик даражаси  $p < 0,05$  деб қабул қилинган.

Диссертациянинг учинчи боби «Ўзбекистон Республикасида сўнгги 10 йил ичида вирусли гепатит В ва С касалланишининг ретроспектив таҳлили» мавзусига бағишлиланган бўлиб, унда Ўзбекистон Республикасида турли йилларда вирусли гепатитларнинг этиологик тузилиши ўрганилган ва таҳлил қилинган.



1-расм. Ўзбекистон Республикасида 2011-2020 йилларда вирусли гепатит билан касалланиш динамикаси (100 000 аҳолига)

Диссертациядаги таҳлил натижалари қўйидагиларни кўрсатди, жумладан, вирусли гепатитлар билан касалланиш даражаси Ўзбекистонда сўнгги йилларда 3,5 баробар камайган. Ўртacha йиллик касалланиш даражаси ҳар 100 000 аҳолига 8,1 га тушган. Бироқ, касалланиш даражасининг умумий тенденцияси аниқ эмас — графикларда кўринишича, у зигзаг шаклида, яъни айрим йилларда кўрсаткичлар 1,2-1,5 баробар ошган ёки пасайган. Барқарор пасайиш фақат 2018 йилдан бошланган ва икки йил ичида касалланиш даражаси 3 баробар камайган. 2020 йилда касалланиш даражаси 33,4 дан 100 000 аҳолига тушиши COVID-19 пандемияси сабабли bemорларни аниқлашнинг камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Вирусли гепатит В касалланишининг нисбий камайиши эмлаш дастурларининг самараси билан изоҳланади.

Сўнгти 10 йилда гепатит В билан бирламчи касалланиш даражаси 0,2 дан 2,1 гача ўзгариб турган. Вирусли гепатит С билан касалланиш даражаси сўнгги 5 йилда ҳар 100 000 аҳолига ўртacha 0,18 ни ташкил қилган. Гепатит Снинг юқори касалланиши Қорақалпоғистон, Тошкент шаҳри, Бухоро ва Навоийда кузатилган; Андижон, Сурхондарё ва Фарғонада эса паст даражада. Охирги 5 йил ичида касалланиш худудларга қараб нотенг тақсимланган, энг юқори даражалар Навоий (122,6) ва Сирдарё (116,7) вилоятида қайд этилган.

#### 1-жадвал 2016-2020 йиллар давомида вилоятлар бўйича вирусли гепатит (ВГ) касалланиши динамикаси (100 000 аҳоли ҳисобида)

Минтақалар номи	2016 yil	2017 yil	2018	2019	2020	Ўртacha беш йил даражаси
Ўзбекистон Республикаси	120.8	98.3	100.6	82,0	33.4	87,0
Қорақалпоғистон Республикаси	92.7	71.6	80.2	57.5	15.6	63.5
Андижон	109.9	111.3	100.7	75.9	30.7	85.7
Бухоро	38.9	23.9	40.2	41.3	18.0	32.4
Жиззах	120.7	83.6	81.5	70.4	32.3	77.7

Қашқадарё	108.4	115.2	121.7	64.2	21.2	86.1
Навои	110.4	73.2	122.9	98.4	28.8	86.7
Наманган	176.3	131.6	146.3	122.1	36.8	122.6
Самарканд	1Ўзбек	105.8	129.3	115.5	49.7	78.8
Сурхондаре	180.3	82.1	65.1	108.8	57.8	98.8
Сирдаре	199.2	123.1	118.6	104.1	38.7	116.7
Тошкент вил	132.8	110.8	122.1	70.6	35.5	94.3
Фарғона	125.5	103.2	93.4	92.3	36.1	90.1
Хоразм	54.9	50.4	49.6	38.2	10.0	33.0
Тошкентт	134.6	128.8	95.5	62.2	32.2	90.6

Мазкур худуддаги 100 000 аҳоли ҳисобида касалланиш даражаси ўртача республика кўрсаткичидан 1,4-1,3 баробар юқори бўлган. Бухоро ва Хоразм вилоятларида эса аксинча ҳолат кузатилган, яъни турли йилларда вирусли гепатит билан касалланиш даражаси ўртача республика кўрсаткичидан 2-4 баробар паст бўлган.

Шундай қилиб, вирусли гепатитларнинг тарқалишини таҳлил қилиш натижасида касалликнинг динамикасида ҳам, худудлар бўйича тақсимланишида ҳам аниқ қонуният йўқлиги аниқланган. Бироқ, вирусли гепатитларнинг ижтимоий-гиgienик аҳамиятини унутмаслик керак, чунки турли экзоген ва эндоген хавф омилларининг таъсирининг ортиши, шунингдек, касалликнинг сурункали шаклларининг ривожланиши уларнинг ногиронлик ва ўлим ҳолатларидаги улушкини оширмоқда. Шу сабабли, вирусли касалликларнинг олдини олиш, касалланиш, ногиронлик ва ўлим даражасини камайтириш соғлиқни сақлаш тизимининг асосий ўналишлари ҳисобланади. Бу муаммони муваффақиятли ҳал қилиш учун фақат касалланиш даражаси ва динамикаси ҳақида эмас, балки унинг этиологик ва эпидемиологик тузилиши бўйича ҳам аниқ маълумотлар талаб этилади.

Тадқиқот доирасида сўнгги 5 йил (2018–2022 йиллар) давомида сурункали вирусли гепатит В (СВГ-В) ва С (СВГ-С) ташхиси тасдиқланган беморларнинг диспансер ҳисоби ва архив тиббий карталаридағи маълумотлари ретроспектив ўрганилди. Маълумотлар таркибига янги аниқланган ҳолатлар, диспансер кузатувида бўлган беморлар ҳамда ташқарипачка (экстракхепатик) дерматологик белгилари аниқланган беморлар киритилган.

Умумий ўрганилган ҳолатлар сони 380 нафар беморни ташкил этди, шундан: биринчи марта аниқланган беморлар — 150 нафар (39,5%), уларда ташхис архив маълумотлари таҳлили асосида биринчи бор қўйилган. Диспансер назоратида бўлган беморлар — 230 нафар (60,5%), уларда ташхис илгари тасдиқланган ва доимий тиббий кузатув олиб борилган.

Сурункали гепатит В ва С билан касалланган беморларда қуйидаги дерматологик касалликлар аниқланган: Қизил яssi темиратки (ҚЙТ) — 72 нафар (18,9%) беморда; улардан 45 нафарида (12%) биринчи марта аниқланган, қолганлари диспансер ҳисобида бўлган.

Терида қичишиш — 102 нафар (26,8%) беморда; 60 нафари (15,8%) биринчи марта аниқланган, 42 нафари (11,0%) илгари ташхисланган. Папула ва эритематоз доғлар күринишидаги тери тошмалари — 65 нафар (17,1%) беморда. Томир юлдузчалари ва телеангиоэкстракциялар пайдо бўлиши — 48 нафар (12,6%) беморда.

Мазкур гуруҳдаги беморларнинг диспансер ҳолати: Янги аниқланган ҳолатлар — 45 нафар (11,8%). Диспансер назоратидаги беморлар — 335 нафар (88,2%).

**Диссертациянинг «Дерматологик кўринишга эга сурункали вирусли гепатит билан оғриган беморларда ошқозон-ичак тракти микробиоценозининг хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида ўрганилади.**

Тадқиқот натижаларига кўра, маданий диагностика асосида олиб борилган тадқиқотларда устун бўлган микроорганизмлар *Staphylococcus epidermidis* ва *Staphylococcus aureus* ҳисобланган. Бироқ, 16S рибосомал РНК тадқиқотлари шуни кўрсатадики, бу турлар одатий бўлишига қарамай, улар тери бактерияларининг атиги 5% ини ташкил этади. Тери юзасидаги шароитларнинг хилма-хиллиги кўпроқ бактериялар учун бой ва турли хил яшаш муҳитини таъминлайди. Тўрта асосий тур вакиллари устунлик қиласди: актинобактериялар (51,8%), фирмикутлар (24,4%), протеобактериялар (16,5%) ва Bacteroidetes (6,3%) [4].

## 2-жадвал

### Энг кўп ўрганилган тери бактерияларининг частотаси

№	Микроорганизмлар	Кузатишлар	патогенлик
1.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Хамма жойда	Камдан-кам холларда
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	Камдан-кам холларда	Патоген
3	<i>Staphylococcus warnert</i>	Камдан-кам холларда	Камдан-кам холларда
4	<i>Streptococcus pyogens</i>	Камдан-кам холларда	Патоген
5	<i>Streptococcus mitis</i>	Тез-тез	Камдан-кам холларда
6	<i>Cutibact. Acnae</i>	Тез-тез	Камдан-кам холларда
7	<i>Acinetobact. Jonsoni</i>	Тез-тез	Камдан-кам холларда
8	<i>Corinebact. Spp</i>	Тез-тез	Камдан-кам холларда
9	<i>Pseudomonas aerogenesa</i>	Камдан-кам холларда	Патоген

Тадқиқот натижаларига кўра, маданий диагностика асосида олиб

борилган тадқиқотларда устун бўлган микроорганизмлар *Staphylococcus epidermidis* ва *Staphylococcus aureus* ҳисобланган. Бироқ, 16S рибосомал РНК тадқиқотлари шуни қўрсатадики, бу турлар одатий бўлишига қарамай, улар тери бактерияларининг атиги 5% ини ташкил этади. Тери юзасидаги шароитларнинг хилма-хиллиги кўпроқ бактериялар учун бой ва турли хил яшаш муҳитини таъминлайди. Тўртта асосий тур вакиллари устунлик қиласди: актинобактериялар (51,8%), фирмикутлар (24,4%), протеобактериялар (16,5%) ва Bacteroidetes (6,3%) [4].

### 3-жадвал

#### Дерматопатология билан оғриган bemorlararda ofiz mikroflorasining xolati M+m/CFU/ml

№	Микроблар гурухлари	1 ml сўлақдаги микроблар сони			
		назорат (n=16)	беморларда		
			псориаз (n=136)	дерматит (n=30)	Экзема (n=40)
1	Анаэробларнинг умумий сони	7,65±0,43	6,30±0,3*	6,0±0,3*	5,65±0,2*
2	Laktobakteriya	5,85±0,15	4,10±0,2*	5,11±0,2	3,60±0,1*
3	Peptostreptokokk	6,10±0,35	6,45±0,4	6,10±0,3	7,0±0,4
4	Аэробларнинг умумий сони	6,15±0,31	7,60±0,4*	7,0±0,3	8,10±0,5*
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	2,11±0,1	2,30±0,1	3,10±0,2
6	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,10±0,25	4,30±0,1	5,30±0,2*	4,60±0,1*
7	<i>Strept salvarius</i>	4,80±0,3	4,10±0,1	5,0±0,2	4,0±0,1
8	<i>Strept mutans</i>	3,10±0,2	3,0±0,1	4,0±0,1	5,0±0,2*
9	<i>Strept Mitis</i>	2,60±0,2	2,30±0,1	2,10±0,1	3,0±0,1
10	<i>Escherichia coli</i>	0	1,60±0,1	1,30±0,1	1,30±0,1
11	<i>Proteus</i>	1,30±0,1	1,35±0,1	2,0±0,1	2,10±0,1*
12	<i>Candida</i> типидаги замбуруглар	1,60±0,2	2,85±0,1	3,0±0,2	2,30±0,1

\* -  $P \leq 0,05$  назорат маълумотларига нисбатан фарқларнинг ишончлилиги.

Дерматит билан касалланган bemorlararda олинган микробиологик маълумотларни таҳлил қилиш шуни қўрсатадики, уларда псориаз билан касалланган bemorlarга хос ўзгаришлар кузатилади, бироқ бу ўзгаришлар камроқ ифодаланган. Шу билан бирга, оғиз бўшлиғи микрофлораси бўйича энг яққол миқдорий ўзгаришлар экзема билан касалланган bemorlarда қайд этилди. Хусусан, анаэроб флора сезиларли даражада камайган бўлиб, айниқса лактобактерияларнинг ажратиб олиниши кескин камайди. Уларнинг миқдори  $3.60 \pm 0.1$  КОЕ/мл ни ташкил этди.

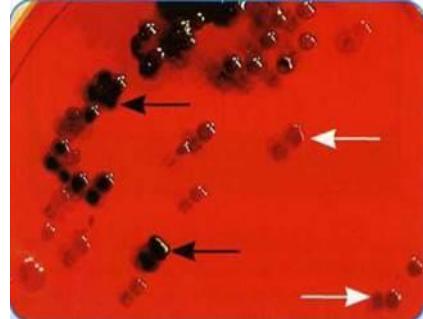
Экзема билан касалланган bemorlar гуруҳида факультатив микробларнинг ажратиб олиниши ишончли даражада ортиб, улар орасида *Str. mitis* ва *Str. mutans* нинг ўсиш тенденцияси энг юқори бўлди. Бундан ташқари, энг хавфли томони шундаки, патоген стафилококклар ва грам-

манфий флора сезиларли даражада ортиб, бу эса касалликнинг сурункали шаклга ўтишга сабаб бўлувчи асосий омиллардан бири ҳисобланади (Расм №2,3).

Дерматопатология билан касалланган беморларнинг қўпчилигига микробиологик тадқиқотлар билан бир қаторда иммунологик тестлар ҳам ўтказилди.



**2-расм. Экзема билан оғриган беморларда қонли агарда патоген стафилококкларнинг ўсиши**



**3-расм. Экземаси бўлган беморларда эндо мұхитда эшерихия ўсиши**

#### **4-жадвал**

#### **Дерматопатологияси бўлган беморларда маҳаллий оғиз бўшлиғини ҳимоя қилувчи омилларнинг кўрсаткичлари**

№	Кўрсаткич	норма	дерматопатология		
			Псориаз	дерматит	экзема
1	Лизоцим титри	18,6±0,5	16,0±0,3	14,0±0,2*	12,0±0,2*
2	Фагоцитоз индекси	56,5±2,3	52,0±2,1	46,0±2,0*	48,1±2,0*
3	sIgA иммуноглобулин даражаси	2,0±0,2	1,80±0,1	1,70±0,1	1,65±0,1*

\* -  $P \leq 0,05$  назорат маълумотлариiga нисбатан фарқларнинг ишончлилиги.

Ушбу тадқиқотларда оғиз бўшлиғининг маҳаллий ҳимоя омиллари, жумладан лизозим даражаси, лейкоцитларнинг фагоцитар кўрсаткичи ва оғиз суюқлигидаги секретор фракция А синф иммуноглобулин (s Ig A) титри алоҳида эътибор билан ўрганилди.

Ушбу тадқиқот материаллари 4-жадвалда келтирилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, учала касаллик гурухида ҳам иммунитет танқислиги (иммунодефицит) кузатилган, бироқ у энг юқори даражада **экзема** билан касалланган беморларда қайд этилган, псoriаз билан касалланган беморларда эса энг кам ифодаланган.

Шундай қилиб, псoriаз, дерматит ва экзема билан касалланган беморларда ўтказилган микробиологик ва иммунологик тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқариш мумкин:

- Барча дерматопатология билан касалланган беморларда дисбиотик жараёнларнинг ривожланиши аниқланди. Унинг ўзига хос жиҳати –

анаэроб микроорганизмлар микдорининг камайиши ва факультатив микрофлоранинг ортиши билан намоён бўлди.

- Ўтказилган иммунологик тадқиқотлар натижалари шуни қўрсатдики, барча текширилган беморларда ўрганилган барча параметрларга кўра иккиламчи иммунодефицит ривожланган.
- Шунингдек, псoriasis, дерматит ва экзема билан касалланган беморларда микробиологик ва иммунологик тадқиқот натижалари ўртасида ижобий корреляция кузатилди.

Бундан ташқари, биз вирусли гепатит С билан касалланган беморларнинг оғиз бўшлиғидаги микрофлоранинг микдорий ва сифат таркибини ҳамда маҳаллий ҳимоя омиллари қўрсаткичларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказдик.

#### 5-жадвал

#### **Вирусли гепатит С билан оғриган беморларда оғиз микрофлорасининг ҳолати $Lg (M \pm m)$ КОЕ / мл.**

№	Микроблар гурухлари	1 ml сўлакдаги микроблар сони		
		норма	HCV билан касалланган беморларда	P
1	Анаэробларнинг умумий сони	7.70±0.2	3.30±0.2	P≤0,001
2	Laktobakteriya	4.30±0.1	2.15±0.1	P≤0,05
3	Peptostreptokokk	5.0±0.1	5.10±0.2	P≤0,05
4	Аэробларнинг умумий сони	5.0±0.1	8.30±0.4	P≤0,01
5	Staphylococcus aureus	0	2.30±0.1	P≤0,05
6	Staphylococcus epidermidis	4.10±0.2	3.30±0.2	P≤0,05
7	Strept salvarius	2.30±0.1	4.30±0.2	P≤0,01
8	Strept mutans	0	3.0±0.1	P≤0,05
9	Strept Mitis	4.30±0.2	3.65±0.1	P≤0,05
10	Escherichia coli	2.15±0.1	5.60±0.3	P≤0,001
11	Proteus	2.30±0.1	6.10±0.2	P≤0,001
12	Candida типидаги замбуруглар	3.15±0.2	5.15±0.2	P≤0,01

Жадвалдан кўриниб турибдики, ушбу гурухга кирадиган микробларнинг аксарияти 2 поғонага ошган, бу айниқса сапрофит стафилококклар, эшерихиялар ва замбуруғларга тааллуқли. Фақатгина эпидермал стафилококклар ва энтерококклар бироз камайган. Таъкидлаш жоизки, бу микроблар кучлироқ агрессив хусусиятларга эга штаммлар бўлиб, стоматолог-шифокорлар бундай беморларга тиббий ёрдам қўрсатишда бу ҳолатни албатта ҳисобга олишлари лозим (Расм №4,5).

Маълумки, аксарият патоген вируслар организмга иммуносупрессив таъсир қўрсатади. Ўз тадқиқотларимизда биз бу постулатларни тўлиқ тасдиқладик, шунингдек, организм гомеостазининг ягона тизим эканлигига яна бир бор ишонч ҳосил қилдик.



**4-расм. Оғиз суюқлигидан HCV билан касалланган беморларда қонли агарда Staphylococcus epidermidisнинг ўсиши**



**5-расм. Оғиз суюқлигидан HCV билан касалланган беморларда Сабуро мұхитида замбуруғ ўсиши**

#### **6-жадвал**

#### **Вирусли гепатит С билан оғриган беморларда маҳаллий оғиз бўшлиғини ҳимоя қилиш омилларининг кўрсаткичлари**

№.	Кўрсаткичлар	норма	HCV билан касалланган беморларда	P
1	Лизоцим титри mg/%	$18,0 \pm 0,61$	$11,5 \pm 0,25$	$P \leq 0,05$
2	Fagotsit. кўрсаткич %	$54,2 \pm 1,30$	$38,5 \pm 1,5$	$P \leq 0,01$
3	Immunoglobulin sIgA g/l	$2,10 \pm 0,11$	$0,61 \pm 0,12$	$P \leq 0,01$

Шунингдек, ўтказилган микробиологик тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқариш мумкин: вирусли гепатит С билан касалланган беморларда оғиз бўшлиғида дисбиоз ривожланади, унинг асосий хусусияти анаэроблар сонининг ишончли даражада камайиши, бироқ факультатив флора сонининг ошиши билан тавсифланади.

Вирусли гепатит С организмга иммунодепрессив таъсир кўрсатади, натижада биринчи навбатда оғиз бўшлиғида маҳаллий ҳимоя омилларининг сезиларли даражада пасайиши кузатилади, бу эса, айниқса, иммуноглобулин А – секретор фракцияси (sIgA) ва фагоцитоз кўрсаткичларининг энг паст даражаси билан намоён бўлади.

Ўрганилган барча параметрлар – дисбиоз, иммунодефицит, колонизацион резистентлик ва вирусли гепатит С нинг клиник кечиши ўртасида ижобий корреляция мавжуд, бу эса инсон организми гомеостазининг яхлитлигини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Вирусли гепатитнинг дерматологик намоён бўлишлари билан кечувчи беморларнинг клинико-лаборатор хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида қоннинг липид таркиби ва вирусли гепатитнинг дерматологик намоён бўлишларига эга беморларда ацетиллятор статусининг хусусиятлари ўрганилган.

Тадқиқот натижаларга кўра, 7-жадвалда келтирилган маълумотларга

асосланиб, вирусли гепатитнинг дерматологик намоён бўлишларига эга бўлган 62 нафар bemордан 24 нафари (38,7%) тез ацетилляторлар бўлиб (ацетилланиш интенсивлиги  $>50\%$ ), 40 нафари (64,5%) эса секин ацетилляторлар (ацетилланиш интенсивлиги  $<50\%$ ) сифатида аниқланган.

## 7-жадвал

### Текширилаётган bemорларда сўлакдаги ацетилланиш жараёнлари интенсивлигининг қиёсий тавсифлари

Кўрсаткич	Тез ацетилланиш n=24	Секин ацетилланиш n=38
Ацетилланиш интенсивлиги, %	38,58+3,24	61,42+5,26

Серологик диагностика натижалари ва ацетилланиш турини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, bemорларнинг сўлагида юқори даражадаги ацетилланиш даражаси асосан ўткир вирусли гепатит билан касалланган bemорларда аниқланган. Шу билан бирга, ўткир вирусли гепатит ташхиси фақат уч bemорда тасдиқланган бўлиб, уларда анамнезда сариқлик қайд этилган.

Таъкидлаш жоизки, олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, ацетиллятор фенотипининг паст кўрсаткичларига эга bemорларда касалликнинг клиник кўриниши анча яққол ифодаланган бўлиб, бу нафақат клиник белгилар, балки лаборатор таҳлиллар асосида аниқланган жигар шикастланиши ва дерматологик белгилар билан ҳам тавсифланади.

Шунингдек, секин ацетиллятор турига эга bemорларда жигар ташқарисидаги касалликлар ривожланиш хавфи ишончли даражада юқори бўлиб, вирусли гепатит билан боғлиқ бўлган кўплаб дерматологик шикоятлар кузатилади, аксинча, юқори ацетилланиш даражасига эга bemорларда жигар ташқарисидаги клиник белгилар камроқ учрайди.

Маълумки, шох қатламишининг липид матрикси серамиidlар, холестерин ва ёғ кислоталаридан иборат бўлиб, у транс-эпидермал нам йўқотилишини камайтирувчи ва терига бегона моддалар кириб келишининг олдини олевучи ўзига хос ламелляр тузилишга эга.

Липидларга бой бўлмаган тўсиқ, айниқса, шох қатlam иммунологик жиҳатдан инерт модда эмас, унга гаптеллар кириб, шох қатlam антителалари билан ўзаро таъсирга кириши мумкин.

2-жадвалдаги маълумотларга кўра, тез ацетиллятор фенотипига эга bemорларнинг қондаги липид таркибида дислипидемия кузатилган. Бунда назорат гурухи билан солиштирганда умумий холестерин, паст зичликдаги липопротеидлар (ЛЗЛП) ва триглицеридларнинг миқдори бироз ошган.

Аксинча, ушбу гуруҳ bemорларида юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) даражаси пасайган. Секин ацетиллятор фенотипига эга bemорлар гурухида эса бошқа динамик ҳолат кузатилган. Уларнинг қондаги холестерин миқдори 27% га, ЮЗЛП 17% га ва ЛЗЛП 7% га камайган.

Аксинча, ушбу гуруҳ bemорларида жуда паст зичликдаги

липопротеидлар (ЖПЗЛП) 63% га ошган ва қондаги триглицеридлар концентрацияси 2,2 бараварга ортган.

Бизнинг фикримизча, **NAT2** генининг мутацияси секин ацетиллятор фенотипига олиб келиб, холестерин синтези жараёнини бузади. NAT2 генидаги секин аллелик варианtlар **N-ацетилтрансфераза** ферменти даражасининг пасайишига сабаб бўлиб, ацетил-КоА нинг ацетоацетил-КоА га айланиш реакциясини секинлаштиради ва холестерин синтетикасининг кўп босқичли занжирини бузади [12].

Бундан ташқари, холестерин метаболизми билан боғлиқ ген полиморфизмлари холестерин ва ЖПЗЛП даражасининг ўзгаришига муҳим омил бўлиши мумкин, бу эса ўз навбатида, тери юзасида холестериннинг иммунорегулятор таъсирига таъсир қилиши мумкин.

## **8-жадвал**

### **Вирусли гепатит ва дерматологик белгилар билан кечайдан беморларда липид алмашинуви кўрсаткичлари**

Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар n=16	Вирусли гепатит билан оғриган беморлар n = 62	
		Тез ацетилляторлар	Секин ацетилляторлар
холестерин mmol/l	4,68±0,27	4,72±0,21	3,42±0,25*
YZLP mmol/l	1,23±0,12	1,18±0,11	1,02±0,11
LZLP mmol/l	2,19±0,14	2,35±0,21*	2,03±0,17
JPZLP mmol/l	0,71±0,05	0,94±0,07*	1,16±0,08*
триглецириidlар mmol/l	1,12 ±0,13	1,49±0,13*	2,48±0,22*

Сурункали вирусли гепатит ва дерматологик белгилар билан кечайдан bemорларда ацетилланиш жараёнларининг фаоллиги турлича бўлиб, айниқса секин ацетиллатувчи турга эга bemорларда касалликнинг тарқалиши кўпроқ кузатилади.

Бу грухда триглицеридлар даражаси юқори, аммо умумий холестерин ҳамда юқори ва паст зичликдаги липопротеидларнинг концентрацияси пасайган.

Сурункали яллиғланиш касалликлари, жумладан жигар яллиғланиши жараёнларида калликреин-кинин тизими (ККТ) муҳим ўрин тутади.

ККТ организмнинг физиологик ва ҳимоя механизmlарини тартибга соловчи каскад протеолитик тизимларни бошқаради, шу жумладан қон иваши, фибринолиз, комплемент тизими ва бошқалар.

Ушбу тизимларнинг асосий синтез ва метаболизми жигарда бўлиб, жигар зарар кўрганда ККТ фаолияти ўзгаради ва бу гепатит патогенезига таъсир қиласи.

## **9-жадвал**

### **Вирусли гепатит ва дерматологик белгилар билан кечайдан беморларда калликреин-кинин тизимининг фаолияти**

№.		Соғлом шахслар	Вирусли гепатит
			26

	Күрсаткичлар	n=16	билинг оғриган беморлар n = 62
1	Kallikrein nmol /min/ml	$71,56 \pm 5,68$	$207,52 \pm 11,58^*$
2	Prekallikrein nmol /min/ml	$358,24 \pm 13,45$	$223,91 \pm 12,72$
3	Alfa-2-makroglobulin ( mg/ dl )	$147,34 \pm 8,43$	$40,93 \pm 3,21^*$

Шундай қилиб, калликреиннинг юқори фаоллиги ва унинг олдинги шакли – прекалликреиннинг қон таркибида сезиларли даражада камайиши, сўрункали вирусли гепатитнинг дерматологик намоён бўлишлари билан кечувчи bemорларда калликреин-кинин тизимининг фаоллашганлигини кўрсатади. Ушбу жараён кўпинча қон илиш тизимининг фибринолитик фаоллигининг сезиларли даражада ортиши билан кузатилади.

Бундан ташқари, калликреиннинг асосий ингибитори – алфа2-макроглобулиннинг концентрацияси кўпчилик bemорларда 3,6 баробар камайган, бу эса «протеаза – ингибитор» комплексининг ортиқча ҳосил бўлиши ва натижада уни қон оқимидан чиқарилишига олиб келади.

Маълумки, кератиноцитлар интерлейкин-1 ишлаб чиқариш қобилиятига эга. Кератиноцитлар томонидан ишлаб чиқарилган интерлейкин-1 эпидермал тимоцит-фаолловчи омил деб номланади. Кератиноцитлар фагоцитоз ва иммунорегулятор омиллар, биринчи навбатда интерлейкин-1 ва интерлейкин-8 ишлаб чиқариш хусусиятига эга бўлиб, бу уларнинг специфик иммунитет реакцияларида иштирок этишини кўрсатади.

Интерлейкин-1 ва TNF фибробластларнинг бўлинишини фаоллаштиради, макрофаглар томонидан ситотоксик кислород шаклларининг ҳосил бўлишини рағбатлантиради, нейтрофилларнинг дегрануляциясини кучайтиради. Ушбу медиатор фибробластларга ҳам таъсир кўрсатиб, уларнинг ўсишини кучайтиради, коллагеназа ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, коллаген генларининг транскрипциясини ингибитсия қиласи ва фибробластлар томонидан коллаген синтезини пасайтиради.

10-жадвалдаги рақамли маълумотлар шуни кўрсатадики, вирусли гепатитнинг дерматологик намоён бўлишлари билан кечувчи bemорларда иммунологик бузилишлар назорат гурухининг иммунологик кўрсаткичларига нисбатан анча яққол ифодаланган.

## 10-жадвал

### Вирусли гепатит билан касалланган ва дерматологик белгилари билинг оғриган bemорларда қоннинг айланма иммун комплекслари ва цитокинлари кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар n=16	Вирусли гепатит билинг оғриган беморлар n = 62
AIK, g/l	$2,58 \pm 0,21$	$4,32 \pm 0,29^*$
TNF - pg / ml	$7,43 \pm 0,64$	$13,48 \pm 1,04^*$
IL-6 pg /ml	$2,31 \pm 0,24$	$6,51 \pm 0,57^*$

IL-10 pg / ml

6,53 + 0,51

3,49 ± 0,31\*

Шундай қилиб, вирусли гепатит ва дерматологик белгилари билан кечаётган беморларда айланма иммун комплекслари миқдори назорат гурухи маълумотларига нисбатан 1,7 бараварга ошган, ФНО-а даражаси 81% га, IL-6 эса 2,8 бараварга кўпайган, аксинча, IL-10 кўрсаткичлари назорат гурухи билан солиштирганда 47% га камайган.

Маълумки, эркин холестерин ва унинг эфирлари эпидермис липидларининг асосий компонентлари ҳисобланади. Эркин холестерин шох қатлам хужайралари мемранасининг парчаланиши натижасида ҳосил бўлади ва муҳим физиологик аҳамиятга эга. У гидрофилик ОН-гурҳи туфайли зичлик ҳосил қилувчи хусусиятларга эга. Шох қатламнинг кўплаб функциялари унинг тўсиқ хусусиятлари билан боғлиқ. Ўртача иқлим шароитида намликни сақлаб қолиш, унинг ички қатламлардан ташқи қатламларга ўтишини таъминлаш ушбу функциянинг намоён бўлишларидан биридир.

Бундан ташқари, липидларга бой бўлмаган тўсиқ, хусусан, тери шох қатлами иммунологик жиҳатдан инерт модда эмас, унга гаптеллар кириб, шох қатлам антитаналар билан ўзаро таъсирга кириши мумкин.

2-жадвалдаги маълумотларга кўра, вирусли гепатит ва дерматологик белгилари билан кечаётган беморларда дислипидемия кузатилган. Таъкидлаш жоизки, паст зичликдаги липопротеидлар (ЛЗЛП) холестерин, триглицеридлар, каротиноидлар ва ёғда эрувчан витаминлар миқдорининг юқори бўлиши билан ажralиб туради.

Шунингдек, қонда ЛЗЛПнинг юқори даражаси туғма иммун жавобни рағбатлантиришда иштирок этиши эҳтимолдан холис эмас. ЛЗЛП (паст зичликдаги липопротеидлар) NSY-инфекциянинг суръатли шаклга ўтиши олдини олувчи эҳтимолий механизмлардан бири вируснинг гепатоцит мемранасидаги липорецепторларга бирикши ва кириб бориши билан бевосита рақобатга кириши бўлиши мумкин, асосан JR3L (жуда паст зичликдаги липопротеидлар) орқали.

Ниҳоят, холестерин метаболизми билан боғлиқ ген полиморфизмлари холестерин ва ЛЗЛП даражасининг ўзгаришига муҳим таъсир кўрсатиши мумкин. Бу эса ўз навбатида, холестериннинг иммунорегулятор таъсирига ҳам таъсир қилиш эҳтимоли мавжуд.

## 11-жадвал

### Вирусли гепатит ва дерматологик белгилар билан кечаетган беморларда липид алмашинуви индекслари

№	Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар n=16	Вирусли гепатит билан оғриган беморлар n = 62
1	ApoA1 g/l	1,62±0,23	0,92±0,08*
2	Apo B g/l	1,23±0,11	0,76±0,06*
3	Холестерин mmol/l	3,68±0,27	4,94±0,31*
4	YZLP mmol/l	1,23±0,12	1,02±0,13

5	LZLP mmol/l	2,19±0,14	3,85±0,32*
6	JPZLP mmol/l	0,71±0,05	0,94±0,07*
7	LZLP + JPZLP mmol/l	2,90±0,24	4,79±0,41
8	Триглицеридлар mmol/l	1,12 ±0,13	1,79±0,13*

Шундай қилиб, вирусли гепатит С билан касалланган беморларда дерматологик белгилар күзатылғанда, юқори даражадаги яллиғланиш жараёнларини рағбатлантирувчи (ФНО- $\alpha$  ва IL-6) ҳамда паст даражадаги яллиғланишга қарши (IL-10) ситокинлар мавжуд бўлиб, бу умумий холестерин, триглицеридлар ва паст зичликдаги липопротеидларнинг қондаги миқдорининг ортиши билан бирга кечди. Шу билан бирга, атероген дислипидемия шаклланиши юқори вирусли юклама билан боғлиқ бўлиб, бу эса аполипопротеин A1 ва Аро-В миқдорининг камайиши билан ассотсиацияланган.

Маълумки, гемостаз тизими физиологияси жигар фаолияти билан чамбарчас боғлиқ. Жигар паренхиматоз хужайралари қон илиш ва фибринолитик тизимининг аксарият омилларини, шунингдек, мегакариоцитлардан тромбоцитлар ҳосил бўлишига жавоб берувчи тромбопоэтинни ишлаб чиқаради. Жигар касалликларининг ўткир ёки сурункали шакллари кўпинча гемостаз тизимининг жиддий бузилишларига олиб келади. Вирусли гепатит С ва дерматологик белгилари мавжуд бўлган беморларда соғлом донорлар билан солиширилганда тромбоцитларнинг ўртача сони камайганлиги қайд этилган.

Маълумки, вирусли гепатит билан касалланган беморлар тиш олиб ташланганда, тромбоцитлар эндотелий қатлами йўқолган жойларга фаол тарзда адсорбцияланади, бу эса қон пластинкаларининг фаоллашишига олиб келади. Дерматологик белгилари бўлган сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларда тромбоцитопенияга қарамай, фаол шаклдаги тромбоцитларнинг умумий сони соғлом одамларга нисбатан ўртача 1,7 баробар ошиши тенденцияси күзатилди.

Эндотелийнинг шикастланиши ва дисфункцияси тромбоцитларнинг ёпишув жараёнини фаоллаштиради ҳамда қон пластинкалари ситоплазмасидан эндотелий ўсиш омилларининг ажралишига олиб келади. Келтирилган натижалардан кўринадики, ушбу жараён вирусли гепатит С билан касалланган беморларда муҳим ўзгаришларга сабаб бўлади.

## 12-жадвал

### Вирусли гепатит ва дерматологик белгилар билан кечаётган беморларда тромбоцитларнинг функционал фаоллиги кўрсаткичлари

№	Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар n=16	Вирусли гепатит билан оғриган беморлар n = 62
1	Фаол шаклдаги тромбоцитлар йифиндиси (%)	12,42±0,79	16,15±0,94*
2	Тромбоцитларнинг ёпишувчанлик индекси (%)	42,17±2,12	56,93±4,12*

3	Тромбоцитларнинг ADP ( $1\times10^{-3}$ М) стимулясига агрегатсияси (Тма, %)	$34,18\pm2,47$	$45,78\pm3,67^*$
4	Фаоллаштирилган қайта кальсификация вақти (секунд)	$57,81\pm 5,21$	$72,14\pm 6,53^*$
5	Қон плазмасидаги фибриноген миқдори (g/l)	$3,03\pm0,18$	$4,17\pm0,39^*$

Маълумки, про- ва антикоагулянт тизимларининг мувозанати сурўнкали вирусли гепатит билан касалланган беморларда қон кетиш ёки тромбоз ривожланиш хавфини белгилайди. Ғарчи қон кетиш ҳоллари анча кўп учраса ҳам, вирусли этиологияга эга жигар касалликларида гемостатик дисбаланс ўлимга олиб келувчи тромбозларнинг ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Тромботик фаолликнинг ошиши аввало табиий антикоагулянтларнинг етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиб, у жигар шикастланишининг оғирлик даражаси билан бевосита корреляция қиласди. Табиий антикоагулянтлар қаторига протеин S киради.

Олинган тадқиқот натижаларининг таҳлили протеин S миқдорининг текширилган беморларнинг қонида ишончли даражада камайганлигини (33% га пасайганлигини) кўрсатди, бу эса тромбин ингибициясининг пасайишини англатади.

Бундан ташқари, вирусли жигар патологиясида протеин S синтезининг бузилиши билан бир қаторда, С-карбоксилланиш жараёни бузилган, тўлиқ шаклланмаган протеин S молекулаларининг синтези ҳам истисно қилинмайди. Бу ҳолат организмга витамин K нинг етарлича тушмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

### 13-жадвал

#### Вирусли гепатит ва дерматологик белгилар билан кечётган беморларда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар n=16	Вирусли гепатит билан оғриган беморлар n = 62
Antitrombin - III ( % )	$88,35\pm6,12$	$71,03\pm5,71$
Geparan sulfat va boshqalar	$2,75\pm0,19$	$1,45\pm0,11^*$
Protein C	$105,23\pm 7,54$	$71,13\pm5,85^*$

Шундай қилиб, сурункали вирусли жигар патологияси ва дерматологик белгилар билан кечётган беморларда турли хил гемостатик бузилишлар кузатилади, улар қон томир-тромбоцит боғини (сувор-васкуляр компонент) таъсир қиласди. Бундай беморларда гемостатик мувозанатни сақлаш диапазони жуда тор бўлиб, мавжуд мувозанат гипо- ёки гиперкоагуляцияга осонликча ўтиши мумкин.

Эндотелий дисфункциясининг асосий намоён бўлишларидан бири: Антитромбин III етишмовчилиги, Гепарансулфатнинг камайиши, Виллебранд омилнинг юқори кўрсаткичлари, Тромбоцитлар тизимининг фаоллашуви хисобланади.

Диссертациянинг «Сурункали вирусли гепатит С да ичак микробиотсеноэзи хусусиятлари ва уни мультипробиотик билан коррекциялаш самарадорлиги» деб номланган олтинчи боби сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларнинг ичак флораси ҳолати бўйича натижалар келтирилган, улар пробиотиклар ёрдамида тузатишдан олдин ва кейин баҳолангандан.

Сурункали вирусли гепатит С ва ичак дисбиози мавжуд беморларни даволашда "Пробиокер-AWL" пробиотигидан фойдаланиш юқори самарадорлик кўрсатган. Шу билан бирга, ичак дисбиози кўрсаткичларининг аста-секин пасайиши ва узқ муддатли кузатув натижаларида, яъни 180 кун ёки 6 ой давомида ижобий натижаларнинг сақланиши кузатилган. Микробиологик тадқиқотлар доирасида ичак флорасини анъанавий усулда микдорий ва сифат жиҳатдан ўрганиш билан бирга, сурункали вирусли гепатит С билан касалланган бир хил bemорларда Хиндистон олимлари томонидан ишлаб чиқилган Xай Хром махсус озиқлантирувчи мухитлардан фойдаланиб тадқиқотлар ўтказилди. Ушбу хромоген мухитлардан оғиз бўшлиғидаги микроорганизмларни ажратиш ва ҳисоблаш учун фойдаланиш дисбиозни аниқлашда микробиологик тадқиқотлар муддатини қисқартириш имконини берди. Расм № 6,7.



**Расм №6. HCV билан касалланган беморларнинг ичак мухитида Xай Хром озуқа мухитида замбуруқларнинг ўсиши**



**Расм №7. HCV билан касалланган беморларнинг ичак мухитида Xай Хром озуқа мухитида стафилококкларнинг ўсиши**

Диссертациянинг «Вирусли гепатит В ва С билан оғриган bemорларни диспансер кузатуви давомида диагностик ва профилактик тадбирларни такомиллаштириш йўллари» деб номланган еттинчи бобида дерматологик кўринишларга эга бўлган сурункали гепатит В ва С билан касалланган bemорлар учун ташкилий чора-тадбирлар ишлаб чиқилган. Бизнинг маълумотларимиз қатор тадқиқотчилар маълумотларини тасдиқлайди, улар вирусли жигар касалликларини аниқлаш бошланғич босқичларининг дифференциал диагностикаси қийинлиги, шифокорларнинг малака даражаси ва замонавий лаборатория-клиник ҳамда функционал

тадқиқотларнинг етарли даражада ўтказилмаслиги билан боғлиқ эканлигини кўрсатган. Шу муносабат билан сурункали вирусли гепатитни аниқлаш поликлиникаларда текширув ўтказиш жараёнида, режалаштирилган тиббий кўриклар давомида амалга оширилиши лозим. Бунда замонавий лаборатория-клиник текширувлардан кенг фойдаланиш, гепатолог мутахассисни жалб қилиш, шунингдек, касаллик ривожланишига сабаб бўлувчи хавф омилларини хисобга олиш керак. Шу билан бирга, поликлиника шифокорлари касалликнинг бошлангич босқичлари дерматологик, ревматологик, гематологик, неврологик, нефрологик ва бошқа кўринишлар билан намоён бўлиши мумкин бўлган шахсларни алоҳида эътиборга олишлари лозим. Хавф омиллари қаторига заарли одатлар (гиёхвандлик, алкоголизм), ёшга оид хусусиятлар, олдин ўтказилган касалликлар, шунингдек, тиббий муолажалар (коп марталик игна ва шприцлардан фойдаланган ҳолда венага инъекция қилиш, стоматолог, гинеколог қабулларига бориши), қон ва унинг ўрнини босувчи препаратларни қуиши, тери ва шиллиқ қаватларнинг шикастланиши (пирсинг, татуировка, маникюр, игнатерапия ва х.к.), кўп сонли жинсий ҳамкорлар киради.

## ХУЛОСАЛАР:

1. Сўнгги 10 йил ичида ўтказилган касаллик тарихи бўйича ретроспектив таҳлил натижалари сурункали вирусли гепатит В ва С нинг дерматологик кўринишлари тери ва шиллиқ қаватларнинг заарланиши хилма-хиллигини ҳамда патогенетик жиҳатдан нотекслигини кўрсатди. Сурункали гепатит В ва С билан боғлиқ дерматологик патология клиник моҳиятига кўра тизимли намоён бўлиб, ушбу нозологик ҳолатларнинг мухим жигар ташқари симптомларидан бири ҳисобланади. Шунингдек, айrim тери симптомларининг юқори ўзигасослиги билан ажралиб туради.

2. Гепатит В ва С билан касалланган беморларда экстрагепатик дерматологик белгилар билан касалланиш кўрсаткичлари қуидагича: Гепатит В гурухи бўйича — 18,9% (380 bemордан 72 нафари); Гепатит С гурухи бўйича — 26,8% (380 bemордан 102 нафари); Умумий касалланиш даражаси — 22,4% бўлиб, бу икки гуруҳ бўйича ўрганилган давр мобайнида қайд этилган. Ижтимоий ҳолати: bemорларнинг катта қисми 20–40 ёшдаги ёшлар бўлиб, улар умумий таркибнинг 65 фоизини ташкил этади; bemорлар орасида эркаклар устун — 70%. Таълим даражаси — асосан ўрта маҳсус ёки олий (65%), бу эса уларнинг ижтимоий фаоллигини кўрсатади. Иқтисодий ҳолат — bemорларнинг кўпчилиги паст ва ўрта даромадли қатламга мансуб бўлиб, бу ҳолат кечиккан ташхис қўйилишига ва етарли даволанишга тўсқинлик қилади. Гепатит ва дерматологик белгилар ўртасидаги боғлиқлик: Гепатит В гурухида дерматологик белгилар биринчи марта 45 (12%) bemорда аниқланган, бу янги ҳолатлар борлигини кўрсатади. Гепатит С гурухида бундай ҳолатлар 60 (15,8%) bemорда қайд этилган. Дерматологик белгиларга эга бўлган bemорларнинг 27 фоизида автоиммун бузилишлар каби қўшимча

тизимли асоратлар аниқланган, бу эса мутахассисларо (мультидисциплинар) ёндашувни талаб этади.

3. Сурункали гепатит В ва С билан касалланган bemorlarning 10-20% ида дерматологик намоёнлар билан кечувчи сурункали вирусли инфекциянинг муҳим эпидемиологик белгилар кузатилади. Ушбу белгиларга кенг доирадаги тери шикастланишлари киради: макулляр, макулопапулляр, папуловезикуляр тошмалар, қайталанувчи эшакеми, петехиялар, пурпурা, тугунли эритема, скарлатинаага ўхшаш тошмалар, гангреноз пиёдермия, витилиго, гиперпигментация, қизишиш (18,7%) ва аралаш криоглобулинемия (3-17%). Клиник шароитда учта асосий гуруҳ bemorlar стационар даволанишга муҳтоҷ бўлиб, улардан псориаз (65%), дерматитлар (20%) ва экзема (15%) ташкил қиласди. Вирусли гепатит С нинг жигар ташқари кўринишлари тўғри верификациация қилиш ва терапевтик аралашувларни оптималлаштириш учун мультидисциплинар ёндашувни талаб қиласди.

4. Вирусли гепатитнинг дерматологик кўринишлари билан кечувчи bemorlarда ацетилланиш тури ўрганилди. Bemorlarning 24% ида тез ацетилланиш (ацетилланиш интенсивлиги >50%) кузатилган бўлса, 40% bemorlarда эса секин ацетилланиш (ацетилланиш интенсивлиги <50%) аниқланган. Тез ацетилляторларда дислипидемия кузатилган бўлиб, қон таркибидаги умумий холестерин миқдори 27% га, юқори зичликдаги липопротеидлар (YZLP) 17% га, паст зичликдаги липопротеидлар (PZLP) 7% га камайгани қайд этилган. Бу NAT2 гендаги мутация билан боғлиқ бўлиб, секин ацетилланиш жараёнига ва холестерин синтезининг бузилишига сабаб бўлади.

5. Калликреин фаоллигининг юқори бўлиши ва унинг прекурсор моддаси — прекалликреиннинг сезиларли даражада камайиши калликреин-кинин тизимининг фаоллашганини кўрсатди. Бу эса bemorlarда керамида ҳосил қилувчи ферментлар, кислотали сфинтомиелиназа ва  $\beta$ -глюкотсерабозидаза ферментларининг тез бузилишига олиб келади, натижада эпидермал тўсиқнинг ўтказувчанлиги бузилади.

6. Сурункали вирусли гепатитнинг дерматологик кўринишларида яллиғланишга қарши ва яллиғланиш жараёnlарини қўзғатувчи цитокинлар орасида номутаносиблиқ мавжуд бўлиб, гуморал иммунитет компонентлари устуворлигини кўрсатади. Шу билан бирга, тери ва қоннинг иммунозаҳира тизими молекуляр жиҳатдан таҳлил қилинганда иммун комплекслар концентрациясининг 1,7 баробар ошиши, TNF- $\alpha$  нинг 81% га кўтарилиши, IL-6 нинг 2,8 баробар ортиши аниқланди. IL-10 кўрсаткичлари эса 47% га камайган. Шунингдек, цитотоксик реакцияларнинг сусайиши вирус заррачаларининг елиминациясини бузади, бу эса сурункали яллиғланиш жараёнининг ривожланишига олиб келади ва патология жараёнини тўғрилаш мақсадида кўп компонентли гепатопротекторларни қўллаш заруратини кўрсатади.

7. Гемостаз тизимининг томир-тромбоцитар ва плазматик бўғинлари кўрсаткичлари ўрганилганида, фаоллаштирилган рекалцификация вақти (AVR) 13% га узайгани, қон ифиш тизимининг XII, XI, XIII плазматик

факторларида етишмовчилик, тромбоцитопения, Виллебрандт омилнинг фаоллашуви ва эндотелиал дисфункция кузатилди. Бу эса фибриноген истеъмоли билан боғлиқ коагулопатияга сабаб бўлиши мумкин.

8. Тадқиқотлар давомида ижтимоий аҳамиятга эга инфекцияларни ташхислаш маркерлари ишлаб чиқилди. Бу эса дерматологларнинг иш самарадорлигини оширишга имконият яратади. Тадқиқот натижалари асосида сурункали вирусли жигар патологиялари бўлган bemорлар орасида тери касалликларининг олдини олиш учун ташкилий-методик чора-тадбирлар мажмуаси ишлаб чиқилди.

9. Тадқиқотда сурункали вирусли гепатит В ва С билан касалланган bemорларнинг меъда-ичак микрофлорасидаги микдорий ва сифат ўзгаришлари кенг ёритилди. Беморларда асосан тўрт турдаги микроблар сонининг сезиларли камайиши аниқланди: *Bifidobacteria*, *Lactobacteria*, *Escherichia* ва *Enterococci*. Ушбу ўзгаришларни инобатга олган ҳолда, муаллиф Ўзбекистон Республикасида илк бор "Probiocare – AWL" пробиотигини қўллади. Ушбу пробиотик Ўзбекистон Фанлар академияси Микробиология институти томонидан ишлаб чиқилган. Тадқиқот натижалари ушбу пробиотикнинг сурункали вирусли гепатит В ва С билан касалланган bemорларда ортиқча микроб ўсиш синдромини бартараф этишда юқори самарадорлигини кўрсатди. Бу эса ушбу bemорларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қиласди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**МУХАМЕДОВ БАХРАМБЕК ИЛАМАНОВИЧ**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И  
ПРОФИЛАКТИКА ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ  
ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ  
ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С**

**14.00.33-Общественное здоровье. Менеджмент в здравоохранении  
14.00.11 – Дерматология и венерология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в  
Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и  
инноваций Республики Узбекистан за № B2023.1.DSc/Tib818**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.eyecenter.uz](http://www.eyecenter.uz)) и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Научные консультанты:**

**Ризаев Жасур Алимжанович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Садиков Абдушукур Абдужамилевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ваисов Адхамжон Шавкатович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Искандарова Шахноза Тулкиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Охлопков Виталий Александрович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

Таджикский государственный медицинский  
университет имени Абуали ибн Сино

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_» 2025 г. в \_\_ часов на заседании  
Разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском государственном  
медицинском университете (Адрес: 100140. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом  
223. Тел.:/факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского  
государственного медицинского университета (зарегистрирована за №\_\_\_\_). Адрес: 100140,  
г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел.:/факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_» 2025 года  
(регистр протокола рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_\_\_» 2025 года)

**А.В. Алимов**

Председатель Научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Т.А. Набиев**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук

**К.Н. Хайтов**

Председатель научного семинара при Научном  
совете по присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, профессор



## **ВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc.))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире заболеваемость вирусным гепатитом С (ВГС) является проблемой международного масштаба, требующей безотлагательных действий. Болезни печени в настоящее время невозможно рассматривать изолированно, в отрыве от патологии других органов и систем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...в 2022 г. число больных гепатитом В составляло 254 миллиона, а больных гепатитом С – 50 миллионов,...новые данные по 187 странам показывают, что предполагаемое число смертей от вирусного гепатита увеличилось с 1,1 миллиона в 2019 г. до 1,3 миллиона в 2022 г., причем 83% из них вызваны гепатитом В, а 17% - гепатитом С....»<sup>1</sup>. Хронический ВГС накладывает на общество существенное эпидемиологическое и экономическое бремя, обусловленное повышенной длительностью временной нетрудоспособности, инвалидизацией в трудоспособном возрасте и преждевременной смертностью в данной когорте больных.

Во всем мире проводится целый ряд научных исследований, направленных на совершенствование диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов. В этом отношении определение значимых патогенетических факторов развития гепатитов, выявление биохимических и иммуногенетических особенностей, а также оценка степени тяжести их течения, представляют важное значение.

В нашей стране проводятся широкомасштабные реформы по повышению качества медицинских услуг населению, приведению системы здравоохранения в соответствие с мировыми стандартами, разработке эффективных методов диагностики и лечения, включая совершенствование комплексной терапии хронических дерматозов и инфекционных болезней «...внедрение современных методов диагностики и лечения, совершенствование системы контроля за качеством и безопасностью медицинских услуг, внедрение системы государственного медицинского страхования и пакета гарантированных государством бесплатных медицинских услуг и лекарственных средств, обновление санитарных норм и правил на основе современных требований..»<sup>2</sup> определены как приоритетные задачи. В связи с этим целесообразно проведение исследований по повышению качества медицинских услуг на новый уровень, разработка и совершенствование современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения хронических заболеваний, в том числе кожных и разработать эффективные методы их профилактики.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует решению задач, предусмотренных в ПП-215 Президента

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day>

<sup>2</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан от 22.01.2024 г. № ПП-38 «О дополнительных мерах по углублению реформ в сфере здравоохранения»

Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», ПП-197 от 20 июня 2023 года

«О мерах по эффективной организации государственного управления в сфере здравоохранения в рамках административных реформ», УП-156 от 6 сентября 2023 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения», ПП-311 от 5 сентября 2024 года «О мерах по внедрению механизмов государственного медицинского страхования», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

#### **Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.**

В мире, научные исследования, направленные на клинико-эпидемиологические особенности дерматологической патологии при хронических гепатитах В и С, патогенетические аспекты заболевания, вопросы диагностики и лечения проводились различными крупными специализированными центрами дерматологического профиля, в частности: (Massachusetts General Hospital, Boston, USA), (David S Cassarino Department of Pathology, Stanford University, Palo Alto, USA), Cochrane Library (Англия), National Institutes of Health (США), (Wiley online library, США), Stanford University (USA), ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко» Ростов-на-Дону, Россия), India Institute Of Medical Sciences, New Delhi (Индия), Institute of Liver and Biliary Sciences New Delhi, India), Soon Chun Hyang University Seoul hospital (Сеул), Boston University (США), (Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Россия), Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Massachusetts General Hospital (Boston, USA).

В мире получены ряд научных данных о подходах к диагностике и лечению вирусных гепатитов. Научная и практическая деятельность исследователей многих стран направлена на изучение патогенеза внепеченочных заболеваний кожного покрова у больных вирусным заболеванием печени за последние 10 лет (Massachusetts General Hospital, Boston, USA), (David S Cassarino Department of Pathology, Stanford University, Palo Alto, USA), исследователи указывают на необходимость совершенствования лечебных мер в отношении острых вирусных гепатитов и наличию дерматологических побочных эффектов в результате их лечения

<sup>4</sup>Обзор международных научных исследований по теме диссертации:

[www.uni-heidelberg.de](http://www.uni-heidelberg.de), [www.univ-agadez.edu.ne](http://www.univ-agadez.edu.ne), [www.umb.edu.pl](http://www.umb.edu.pl), [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk), [www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.aub.edu.lb](http://www.aub.edu.lb), [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.medscape.com/ophthalmology](http://www.medscape.com/ophthalmology), [visionscience.com](http://visionscience.com), [www.retina.org/retina](http://www.retina.org/retina), [elibrary.ru](http://elibrary.ru), [medlib.ws](http://medlib.ws), [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru), [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru), [mntk.ru](http://mntk.ru), [www.ophtal.org](http://www.ophtal.org), [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com), [www.bjophthalmol.com](http://www.bjophthalmol.com), [www.eyeworld.org](http://www.eyeworld.org), [www.aoj.org](http://www.aoj.org), [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu), [webofscience.com](http://webofscience.com), [pubmed.com](http://pubmed.com), [www.dissercat.com](http://www.dissercat.com), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com).

(Cochrane Library (Англия), обнаружено, что хронические вирусные гепатиты могут усугблять некоторые хронические кожные заболевания, в том числе крапивницу (Wiley online library, США), National Institutes of Health (США), также уделено особое внимание манифестации кожной патологии у детей с вирусными гепатитами (Stanford University (USA), ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко» Ростов-на-Дону, Россия), проведены исследования о влиянии вирусного гепатита В и С в развитии хронических заболеваний печени, а также разработаны новые современные подходы к терапии вирусных гепатитов в зависимости от давности заболевания (All India Institute of Medical Sciences (Индия), Institute of Liver and Biliary Sciences New Delhi, India), а при тяжелых формах приводящих к циррозу, проблемы пересадки печени Soon Chun Hyang University Seoul hospital (Сеул), Boston University (США) и наконец исследователи разработали ряд мер по профилактике развития необратимых изменений в печени, введя профилактическое тестирование, что в разы снизило заболеваемость циррозом печени (Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Россия), Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Massachusetts General Hospital (Boston, USA).

На сегодняшний день в мире проводятся исследования по следующим приоритетным направлениям диагностики и лечения вирусных гепатитов с кожными проявлениями после перенесенного вирусного гепатита, включая определения факторов риска развития дерматологических проявлений у данной категории пациентов, выявление наследственной предрасположенности, изучение и выявление нарушения иммунологических и биохимических маркеров способствующей ранней диагностике возникновения вирусных гепатитов, а также развития их осложнений, разработка алгоритмов диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами с кожными проявлениями и совершенствование профилактических мер для снижения частоты случаев возникновения дерматологических проявлений у пациентов с вирусными гепатитами.

**Степень изученности проблемы.** В мире на сегодняшний день наиболее значимыми в медицинском и социальном аспекте заболеваниями из группы хронических вирусных гепатитов являются гепатиты В и С, поражения печени с доказанными системными внепеченочными проявлениями. У многих пациентов с ХВГ-В и ХВГ-С характер течения заболевания — латентный, с отсутствием или клинической невыраженностью специфических «печеночных» симптомов (P. Sacoub and al. 2016). Наряду с этим в клинической картине часто присутствует, а иногда доминирует симптоматика экстрагепатической локализации вируса (B. Songtanin. et al. 2024). Это обуславливает необходимость использовать междисциплинарный подход к решению проблем диагностики хронических вирусных гепатитов. Острый ВГС чаще всего протекает в латентной, бессимптомной форме, которая в 55-85% случаев приводит к хронизации инфекции. Особое внимание в развитии системных проявлений хронической

HBV и HCV-инфекции придают значение также внепеченочной репликации вирусов гепатита и их прямому или опосредованному цитопатическому действию (Mazzaro C et all, 2022). По данным литературы, внепеченочные поражения при хронической HBV-инфекции наблюдаются в 25 – 35% случаев. В 40-45% случаев у больных хроническим ВГС наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления, среди которых криоглобулинемия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит (M. Aly Mokhles 2024, L. Gragnani et al. 2016). Результаты большого количества исследований, в которых обнаружен генетический материал вируса гепатита С не только в клетках печени, крови и костного мозга, но и в других органах и тканях, доказывают существование активной внепеченочной репликации вируса гепатита С (T.I. Michalak et al. 2017). Это позволяет рассматривать ХВГ-С не как хроническое заболевание печени, а как системный (генерализованный) патологический процесс. Отсутствие значимых клинических проявлений ведёт к тому, что больные часто даже не подозревают о том, что инфицированы, и представляют эпидемиологическую опасность.

В странах СНГ в последние годы большой ряд отечественных и зарубежных исследователей принимают участие в решении проблемы заболеваемости вирусными гепатитами. У лиц с хроническим ВГС в течение 20 лет в 15-30% случаев развиваются цирроз и у 2-4% в год на фоне цирроза печени возникает гепатоцеллюлярная карцинома (Щепина И.В. и др. 2019). Установление факта внепеченочной репликации HBV способствовало пониманию патогенеза многосистемности поражения при HBV-инфекции и рассмотрению вирусного гепатита не только как инфекционного заболевания печени, но и как системной генерализованной вирусной инфекции. Специфической профилактики ВГС не разработано. Постоянно меняющаяся антигенная структура ВГС позволяет ему «ускользать» из-под иммунного надзора. Преобладание среди больных хроническим ВГС молодого населения обусловливает социальную значимость данной патологии. Для решения проблемы вирусных гепатитов требуется комплексный, многоуровневый подход. В связи с чем разработаны целевые программы по профилактике вирусных гепатитов (Ю.В. Михайлов и др. 2022). Кожные проявления хронических вирусных гепатитов В и С относятся к группе наиболее частых и диагностически значимых внепеченочных симптомов. Так, при ХВГ-С они встречаются в 54 % случаев (Д.А. Лиознов и др. 2019). Состояние кожных покровов как главной барьерной системы организма тесно взаимосвязано с функциональной активностью печени — главной биохимической и детоксицирующей лаборатории организма человека. Немаловажны кожные проявления при вирусных гепатитах. Зуд кожи (*pruritus*) — частое клиническое проявление заболеваний печени, в том числе хронических вирусных гепатитов. Частота выявления зуда кожи у больных с хроническими гепатитами вирусной этиологии в целом значительно выше, чем желтухи. Так, у пациентов с ХВГ-С она составляла от 22,67 % до 58,4 %.

При ХВГ-В зуд кожи встречался намного реже — в 8 % случаев (Е.В. Супрун и др. 2015).

В нашей стране проведен ряд научных исследований по совершенствованию диагностики и лечения вирусных гепатитов. Анализ научно-исследовательских работ Узбекистана показывает, что выбор методик диагностики, лечения и профилактики детей с хроническим вирусным гепатитом В остается одной из актуальных и нерешенных проблем современного здравоохранения (Л.Н. Туйчиев и др. 2020, Буляев З.К, 2024). Относительно недавно было изучено влияние роли нарушения гемостаза в этиопатогенезе вирусных гепатитов (З.Ч. Курбанова и др. 2019). Также были установлены этиологические структуры хронических вирусных гепатитов с учётом оценки стадии патологического процесса и генотипической принадлежности возбудителей (Ш.Р. Юсупов и др. 2023). Однако не была изучена специфика кожных проявлений при вирусных гепатитах.

Стоит отметить, что несмотря на то, что на сегодняшний день имеется значительное количество исследований по этой патологии, многие вопросы, касающиеся клинико-иммунологических особенностей течения в особенности тяжёлых форм вирусных гепатитов, остаются до конца не выясненными. В связи с этим, изучение факторов риска, микробиологических особенностей, иммунопатологических аспектов развития вирусных гепатитов у пациентов с кожными проявлениями даст возможность снизить развитие его тяжелого течения и неблагоприятного исхода. Принимая это во внимание, представленная диссертационная работа является актуальной, так как исследование ориентировано на достижение новых научных результатов, а их внедрение будет способствовать решению клинических задач, прежде всего, совершенствованию диагностики и лечения вирусных гепатитов с различными внепеченочными проявлениями дерматологического характера.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандинского государственного медицинского университета в соответствии с тематическим планом №01980006703 «Разработка мер по диагностике, лечению и профилактике здоровья матерей и детей с учетом региональных особенностей» (2020-2022 гг.).

**Цель исследования** на основе изучения эпидемиологии, клинических аспектов и маркеров дерматологической патологии у больных хроническими вирусными гепатитами В и С, разработать методы диагностики и профилактики данной патологии.

#### **Задачи исследования:**

определить заболеваемость хроническими гепатитами В и С внепеченочными проявлениями дерматологического характера по результатам эпидемиологического исследований и социального статуса;

оценить роль влияния изменения микробиома кишечника у больных

хроническими вирусными гепатитами В и С на проявления дерматологического характера;

оценить особенности ацетиляторного фенотипа и состояние калликреин-кининовой системы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами с проявлениями дерматологического характера;

оценить состояние иммунокомпетентных клеток, ответственных за элиминацию вируса у больных хроническими вирусными гепатитами В и С с проявлениями дерматологического характера;

оценить значение сосудисто-клеточного гемостаза у больных хроническими вирусными гепатитами В и С с проявлениями дерматологического характера;

разработать и оценить необходимость расширения диагностических и профилактических мероприятий при диспансерном наблюдении за больными вирусными гепатитами В и С с проявлениями дерматологического характера.

**Объектом исследования** явились 124 больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера, 206 пациентов с различными дерматологическими заболеваниями (136 псориаз, 30 экзема, 40 дерматит) и 16 практически здоровых лица.

**Предметом исследования** явились плазма и сыворотка крови, слюна, биоптаты кожи, кал пациентов.

**Методы исследования.** Использованы общеклинические и лабораторные методы обследования: микробиологические, биохимические, иммуноферментные, гемостазиологические методы исследования, а также статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

у больных с вирусным гепатитом В и С при выраженных внепечёночных дерматологических заболеваниях по критериям качества жизни, на основе организационно-методических аспектов лечения, усовершенствовано включение дерматологического скрининга в клинические протоколы;

впервые доказана прямая пропорциональная связь между дисбиозом кишечного микробиома (особенно балансом анаэробной и факультативной флоры), процессами ацетилирования по различным фенотипам и показателями дислипидемии ( $r=0,62$ ) при оценке функционального состояния у больных с вирусным гепатитом В и С и дерматологической патологией;

впервые установлено, что у больных вирусным гепатитом В и С активация калликреин-кининовой системы и изменения в иммунной системе (ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-10, компоненты системы гемостаза) приводят к быстрому разрушению ферментов кислой сфингомиелиназы и  $\beta$ -глюкоцереброзидазы, в результате чего нарушается проницаемость эпидермального барьера и формируются дерматологические патологии;

доказана эффективность применения пробиотика «Пробиокер-AWL» у больных вирусным гепатитом В и С для совершенствования лечебных мероприятий: за счёт нормализации кишечной микрофлоры и уменьшения дисбиоза достигается устранение синдрома избыточного бактериального роста;

усовершенствован протокол совместного ведения больных с вирусным гепатитом В и С и сопутствующими дерматологическими заболеваниями гепатологом и дерматологом.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: обоснована выявляемость высокой частоты внепеченочных проявлений (макулярные, папуловезикулярные высыпания, крапивница, петехии, пурпур, узловатая эритема), доказывающая системный характер заболевания;

обосновано развитие дисбиотических процессов у пациентов с дерматологическими проявлениями при вирусных гепатитах;

обосновано, что в клинических условиях наиболее часто находятся на стационарном лечении три группы больных: псориаз (65%), дерматиты (20%) и экзема (15%);

обоснованы патогенетические механизмы нарушения проницаемости кожи, проявляющиеся как в трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), так и в восприимчивости кожи к инфекции, воспалению и контактной сенсибилизации;

обоснована схема применения пробиотиком "Probioker-AWL" у пациентов с дерматологическими проявлениями при вирусных гепатитах (В и С) с наличием дисбиоза вместе с стандартной терапией.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованными в исследовании современными апробированными взаимодополняющими клиническими, инструментальными, лабораторными и статистическими методами; достаточным количеством больных в исследовании, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с исследованиями зарубежных и отечественных авторов, утверждением полученных результатов полномочными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что результаты исследования раскрывают основные патогенетические механизмы, играющие важную роль в развитии дерматологических проявлений у больных с вирусным гепатитом;

установлена взаимосвязь между дисбиотическими нарушениями и внепечёночными клиническими проявлениями, а также оценено влияние иммунологических и биохимических изменений на течение и исход заболевания;

это создаёт возможность совершенствования диагностики и лечения вирусных гепатитов;

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны диагностические маркеры для выявления пациентов, страдающих социально значимыми инфекциями, что позволяет повысить эффективность работы дерматологов;

на основе полученных данных разработан комплекс организационно-методических мероприятий по профилактике кожных заболеваний у пациентов с хроническими вирусными болезнями печени.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по улучшению прогнозирования, диагностики и повышению эффективности противорецидивной терапии синдрома повышенного роста микробов в кишечнике:

*первая научная новизна:* у пациентов с вирусным гепатитом В и С при выраженных внепечёночных дерматологических заболеваниях усовершенствование достигнуто за счёт внедрения в клинические протоколы дерматологического скрининга на основе критериев качества жизни и организационно-методических аспектов лечения. Результаты научных исследований внедрены в практику приказом № 01/114 от 16 февраля 2024 г. в областную инфекционную клиническую больницу г. Самарканд и приказом № 374 от 12 января 2024 г. в Нурабадскую центральную районную больницу (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 15 января 2025 года, протокол №11).

**Социальная эффективность научной новизны:** проведенный анализ позволит использовать выявленные нарушения для профилактики возникновения хронических дерматозов при вирусных гепатитах, что может способствовать уменьшения их количества в дальнейшем. **Экономическая эффективность научной новизны:** перечень профилактических мероприятий позволит принять профилактические меры по встречаемости хронических дерматозов при вирусных гепатитах, что даст возможность оптимизировать их терапию. Затраченные на 100 человек 136 627 322 сумов на предлагаемый нами метод диагностики позволили нам сэкономить лишние расходы. **Заключение:** позволило сэкономить 1 366 273 сум бюджетных средств за счет 1 пациента;

*вторая научная новизна:* впервые у пациентов с вирусным гепатитом В и С, осложнённых дерматологической патологией, при оценке функционального состояния доказана прямая пропорциональная взаимосвязь между дисбиозом кишечного микробиома, особенно балансом анаэробной и факультативной флоры, процессами ацетилирования по различным фенотипам и показателями дислипидемии ( $r=0,62$ ). Результаты научных исследований внедрены в практику приказом № 01/114 от 16 февраля 2024 г. в областную инфекционную клиническую больницу г. Самарканд и приказом № 374 от 12 января 2024 г. в Нурабадскую центральную районную больницу (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 15 января 2025 года, протокол №11). **Социальная эффективность научной новизны:** проведенный анализ позволит использовать выявленные нарушения для прогнозирования течения хронических дерматозов при вирусных гепатитах. **Экономическая эффективность научной новизны:** разработанный комплекс профилактических мероприятий позволяет осуществлять прогноз клинического течения хронических дерматозов при вирусных гепатитах и оптимизировать подходы к их терапии, внедрение предложенного

диагностического метода при суммарных затратах 136 627 322 сумов на 100 пациентов обеспечило снижение дополнительных расходов. **Заключение:** позволило достичь экономии бюджетных средств в размере 1 366 273 сумов на одного пациента;

**третья научная новизна:** впервые доказано, что активация калликреин-кининовой системы и изменения иммунной системы (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, компоненты системы гемостаза) у пациентов с вирусным гепатитом В и С приводит к быстрому нарушению ферментов кислой сфингомиелиназы и  $\beta$ -глюкоцераброзидазы, что приводит к дерматологической патологии вследствие нарушения проницаемости эпидермального барьера. Результаты научных исследований внедрены в практику приказом № 38-1 от 4 декабря 2023 г. в Хорезмский региональный филиал РСНПЦДиК и приказом №51/1 от 6 июня 2023 года в Бухарского регионального филиала РСНПЦДиК (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 15 января 2025 года, протокол №11). **Социальная эффективность научной новизны:** при диагностике и лечении пациентов с учетом типа ацетилирования и уровня липидов в крови можно снизить вероятность развития хронических дерматозов при вирусном гепатите и повысить эффективность лечения больных с данной патологией. **Экономическая эффективность научной новизны:** для правильной диагностики и лечения больных, предотвращения рецидивов заболевания, достижения высокой эффективности лечения 62 больных из бюджета удалось сэкономить 11872650 сумов. **Заключение:** благодаря современному и экономически эффективному методу диагностики на 1 пациента удалось сэкономить 118000 сумов из бюджетных средств и 156780 сумов из внебюджетных фондов;

**четвертая научная новизна:** доказана эффективность применения пробиотика "Пробиокер-AWL," направленного на совершенствование лечебных мероприятий у больных вирусными гепатитами В и С, в устраниении синдрома микробного роста путем нормализации кишечной микрофлоры и снижения дисбиоза. Результаты научных исследований внедрены в практику приказом № 01/114 от 16 февраля 2024 г. в областную инфекционную клиническую больницу г. Самарканд и приказом № 374 от 12 января 2024 г. в Нурабадскую центральную районную больницу (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 15 января 2025 года, протокол №11). **Социальная эффективность научной новизны:** при лечении пациентов с хроническими дерматозами на фоне вирусных гепатитов можно снизить вероятность ухудшения течения кожных проявлений, тем самым повысить эффективность терапии. **Экономическая эффективность научной новизны:** перечень лечебных мероприятий позволяет улучшить клиническое течение хронических дерматозов на фоне вирусных гепатитов, что позволило нам сэкономить лишние расходы на 13 662732,2 сумов у 100 пациентов в стационарных условиях в результате продолжаемого эффекта от лечения на протяжении 180 дней. **Заключение:** проведенное исследование позволило повысить эффективность лечения хронических дерматозов у 100 пациентов в

период заболевания за счет современного экономически эффективного метода лечения, а результаты применения позволили достичь экономической эффективности в размере 1 243 000 сум за счет экономия времени лечения при лечении заболевания и предотвращение рецидивов;

*пятая научная новизна:* разработан протокол совместного ведения гепатологами и дерматологами пациентов с вирусными гепатитами В и С, а также с дерматологическими заболеваниями. Результаты научных исследований внедрены в практику приказом № 38-1 от 4 декабря 2023 г. в Хорезмский региональный филиал РСНПЦДиК и приказом №51/1 от 6 июня 2023 года в Бухарского регионального филиала РСНПЦДиК. (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 15 января 2025 года, протокол №11). **Социальная эффективность научной новизны:** при лечении пациентов с хроническими дерматозами на фоне вирусных гепатитов можно снизить вероятность ухудшения течения кожных проявлений, тем самым повысить эффективность терапии. **Экономическая эффективность научной новизны:** перечень лечебных мероприятий позволяет улучшить клиническое течение хронических дерматозов на фоне вирусных гепатитов, что позволило нам сэкономить лишние расходы на 13 662732,2 сумов у 100 пациентов в стационарных условиях в результате продолжаемого эффекта от лечения на протяжении 180 дней. **Заключение:** проведенное исследование позволило повысить эффективность лечения хронических дерматозов у 100 пациентов в период заболевания за счет современного экономически эффективного метода лечения, а результаты применения позволили достичь экономической эффективности в размере 1 243 000 сум за счет экономия времени лечения при лечении заболевания и предотвращение рецидивов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, из них 3 международных и 1 республиканской.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертационной исследовательской работы было опубликовано 22 печатных работ, в том числе 12 статей в рецензируемых научных изданиях ВАК, 2 методические рекомендации, 2 тезиса.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 15 приложений. Объем диссертации составляет 178 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и

практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Обзор литературы**» состоит из 4 разделов: общие понятия о этиопатогенезе внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита В и С, особенности иммунопатогенеза хронических гепатитов вирусным этиологией, эпидемиологический аспекты хронических вирусных гепатитов В и С, современные аспекты профилактики кожных заболеваний при хронических заболеваниях вирусным этиологией.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» эпидемиологические показатели изучены по данным национальной системы учёта заболеваний и архивных медицинских карт, использованы методы статистического анализа заболеваемости за последние 5 лет. Анализ включал показатели распространенности, заболеваемости по возрастным и половым группам, а также динамику за исследуемый период.

В исследование были включены две основные группы пациентов: группа 1: 200 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ- В) и дерматологическими проявлениями. Группа 2: 150 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ- С) и дерматологическими проявлениями.

**Критерии включения:**

- Подтвержденный диагноз хронического гепатита В или С.
- Наличие дерматологических проявлений (зуд, кожные высыпания, лишай и др.).
- Возраст от 18 до 65 лет.
- Наличие архивных медицинских данных за последние 5 лет.

**Критерии исключения:**

- Острые формы гепатита.
- Наличие других системных заболеваний, влияющих на кожу.
- Пациенты, получавшие специфическое лечение дерматологических заболеваний в последние 6 месяцев.

Описана клиническая характеристика больных, составивших материал исследования. Обследованы 124 больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера, 206 больных различными дерматопатологиями (136 псориаз, 30 экзема, 40 дерматит).

Исследования проведены в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета.

В группе с хроническим гепатитом по полу пациенты распределились следующим образом: мужчин — 58%, женщин 42%, средний возраст больных составил  $35,6 \pm 10,7$  года.

С целью определения контрольных значений изучаемых параметров системы гемостаза было обследовано 16 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет, давших информированное согласие на обследование, не отличавшихся от больных по полу и возрасту, не имевших

по данным анамнеза.

Вирусная этиология заболевания печени устанавливалась на основании данных анамнеза и определения в крови специфических маркеров НСУ (анти- НСУ и НСУ-РНК).

Параллельно с микробиологическими исследованиями у одних и тех же больных вирусным вирусным гепатитом С, изучали местные факторы защиты в ротовой жидкости.

Лизоцимную активность в ротовой жидкости определяли при помощи метода предложенного Алиевым Ш.Р. (2006г).

Определения уровня секреторной фракции иммуноглобулина А (sIgA), в основу метода положен способ Манчини.

Нами также проведено изучение состояния колонизационной резистентности различных участков полости рта: десна, поверхность языка, щека и нёба как у здоровых, так и у больных страдающих хроническим вирусным гепатитом С.

Микробиологические исследования проведены в лаборатории клинической микробиологии при центре челюстно-лицевой хирургии.

Определение показателей гликемии, липидного спектра (общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ)), аполипопротеинов А (АпоA<sub>1</sub>) и В (АпоB).

Исследования проводили иммуноферментным методом, используя реактивы и оборудование фирмы «HUMAN». Коэффициент атерогенности определяли по формуле: (ХС-ЛПВП)/ЛПВП. Для исследования степени ацетилирования, пациенты и индивидуумы контрольной группы натощак принимали 0,5 г сульфадемизин. Определяли уровень свободного и общего сульфадемизин (СД) методом спектрофотометрии при длине волны 400 нм. Уровень ацетилированного СД определяли по формуле: АЦС = ОБС - СВС, где АЦС - ацетилированный СД, ОБС - общий СД, СВС - свободный СД. Фенотип М-ацетилирования определялся как скорость ацетилирования СД и рассчитывался как отношение АЦС к ОБС в %. При оценке типа ацетилирования критерием фенотипирования служило значение фракции дозы свободного лекарственного вещества, выводимого слюной. Для этого содержание свободно выводимого тест-препарата находили в почасовых пробах слюны в течение 7 часов после приема лекарственного средства.

Определение сульфадимезина в слюне при использовании реагента БФО. Отбирали 1 мл слюны, добавляли 1 мл воды, затем 1 мл 10 % раствора сульфата цинка и 1 мл 0,75 М гидроксида натрия. Центрифугировали 10 минут при 9000 об/мин. Далее отбирали 3 мл надосадочной жидкости, добавляли 1 мл фосфатного буфера (рН 6,86), 0,5 мл БФО. Измеряли оптическую плотность при длине волны 500 нм. Фенотип ацетилирования (быстрые и медленные ацетилаторы) определяли по методу Б. Evans (1969) в модификации Л.Н. Буловской (1982) по проценту ацетилированного

сульфадимезина в крови больных через 5 ч. после приема препарата. При этом быстрыми ацетилаторами считались лица, у которых за 5 ч. ацетилируется 50% сульфадимезина и более, а медленными - менее 50%.

Комплекс иммунологических исследований включал изучение гемограмм, фагоцитарной активности нейтрофилов, фенотипирование лимфоцитов в периферической крови: CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD22 , CD95<sup>+</sup>, а также сывороточных IgA, IgM, IgG, IgE, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ), комплементарных белков (пропердин-фактора B, C3 и C4), а также трансферрина и раково-эмбрионального антигена (РЭА). Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск). Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводилось с помощью тест-набора химической компании «Реакомплекс» (г. Чита).

Для фенотипирования выделенных в градиенте плотности лимфоцитов использовали непрямую иммунопeroxидазную реакцию с моноклональными антителами (НПЦ «МедБиоСпектр, г. Москва). Содержание сывороточных иммуноглобулинов определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Bender MedSystems», Австрия.

Состояние калликреин-кининовой системы оценивали по уровню калликреина (К), прекалликреина (ПК) и а2-макроглобулина (а2-МГ) в плазме крови, исследованных хроматографическим методом Т.С. Пасхиной с соавт. [7] и иммуноферментным методом на анализаторе «Mindray» используя наборы фирмы HUMAN. Определение активности калликреина и калликреиногена плазмы крови Калликреин (КФ 3.4.4.14) фермент класса гидролаз группы сериновых протеиназ. Изучение показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза осуществляли с использованием стандартизованных методов оценки гемостаза. У всех обследованных подсчитывалось количество тромбоцитов в гематологическом анализаторе, адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов использованием индуктора АДФ определялись визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа по Шитиковой Т.А. (1997).

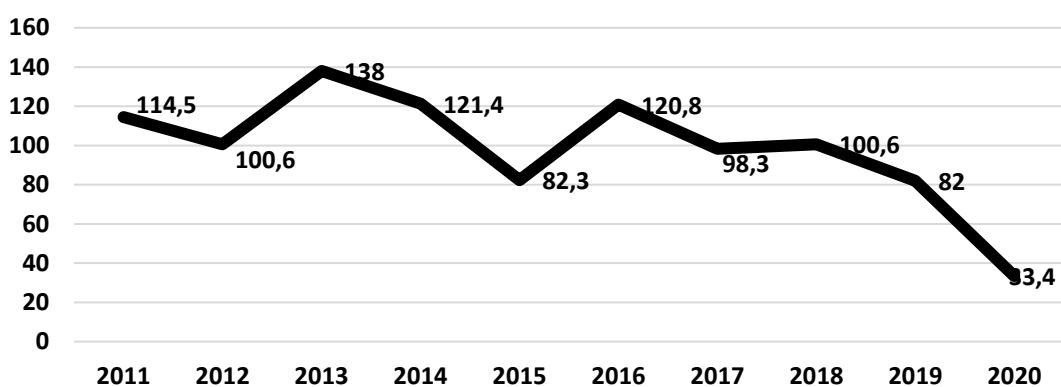
Определение активированного время рекальцификации (АВР), фибриногена (ФГ) в плазме по методу Клаусса проводилось по унифицированной методике на аппарате DiaMed CD 4 (Швейцария). Антикоагулянтная активность, связанная с протеином С (ПС) и антитромбином-III (АТ-III) исследовали на автоматическом цифровом фотометре при длине волны 405 нм. [Баркаган З.С. 2001], количественное определение функциональной активности фактора Виллебранда с использованием набора фирмы НПО

«Ренам» (г. Москва). Индикация HCV-РНК, определения генотипа вируса, уровня вирусным нагрузки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Оценку результатов и контроль качества выполнения анализов

осуществляли применением контрольных сывороток, стандартных нормативов и референсных возможностей диагностической системы, входящих в комплект диагностических наборов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензированных программ IBM SPSS Statistics 21.0 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010. Определяли процентное выражение ряда данных, среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена и Пирсона. В качестве уровня статистической значимости было принято  $p<0,05$ .

В третьей главе диссертации «Ретроспективный анализ заболеваемости вирусными гепатитами В и С в Республике Узбекистан за последние 10 лет» изучены и проанализированы этиологическая структура вирусных гепатитов в Республике Узбекистан в различные годы.



**Рис.1 Динамика заболеваемости вирусными гепатитами в Республике Узбекистан за 2011-2020 гг. (на 100000 населения)**

Проведенный анализ динамики заболеваемости вирусными гепатитами в Узбекистане, показывает, что данные заболевания за годы исследования снизились почти в 3,5 раза. В среднем ежегодно уровень заболеваемости снижался на 8,1 на 100000 населения. Однако определенной тенденции в динамике не определяется, как видно на рисунке динамика заболеваемости ВГ в целом по Республике зигзагообразная, буквально за год заболевание снижается или повышается в 1,2-1,5 раза. Стабильное снижение уровня заболеваемости отмечается только с 2018 года, когда выявляемость заболеваний была снижена за 2 года в 3 раза. Однако низкий уровень заболеваемости ВГ в 2020 году (33,4 на 100000 населения) может быть связан с пандемией по поводу «Covid 19». В Узбекистане за последние годы отмечается относительное снижение гепатита В, что по-видимому, объясняется применением в последнее время вакцинации против данной патологии.

Данные анализа динамики ВГВ за последние 10 лет, свидетельствуют о том, что за изучаемый период первичная заболеваемость вирусным гепатитом В колебалась от 0,2 до 2,1 на 100000 населения. Проведенный

анализ уровня заболеваемости ВГС в целом по республике и его регионах позволил сделать вывод, что средний пятилетний уровень заболеваемости равен 0,18 на 100000 населения Относительно высокий уровень заболеваемости ВГС за изучаемые годы отмечены в Республике Каракалпакстан, г.Ташкенте, Бухарской и Навоийской областях (соответственно 0,58; 0,42; 0,38; 0,38, на 100000 населения данной территории). Тогда как в Андижанской, Сурхандарьинской, Ферганской областях уровень заболеваемости данной патологией был в 3 раза, ниже, чем среднереспубликанский показатель.

**Таблица №1**  
**Динамика заболеваемости ВГ в разрезе областей за 2016-2020 годы**  
**(на 100000 населения)**

Наименование регионов	2016	2017	2018	2019	2020	Средний пятилетний уровень
Республика Узбекистан	120,8	98,3	100,6	82,0	33,4	87,0
Республика Каракалпакстан	92,7	71,6	80,2	57,5	15,6	63,5
Андижанская	109,9	111,3	100,7	75,9	30,7	85,7
Бухарская	38,9	23,9	40,2	41,3	18,0	32,4
Джизакская	120,7	83,6	81,5	70,4	32,3	77,7
Кашкадарьинская	108,4	115,2	121,7	64,2	21,2	86,1
Навоийская	110,4	73,2	122,9	98,4	28,8	86,7
Наманганская	176,3	131,6	146,3	122,1	36,8	122,6
Самаркандинская	109,3	105,8	129,3	115,5	49,7	78,8
Сурхандарьинская	180,3	82,1	65,1	108,8	57,8	98,8
Сырдарьинская	199,2	123,1	118,6	104,1	38,7	116,7
Ташкентская	132,8	110,8	122,1	70,6	35,5	94,3
Ферганская	125,5	103,2	93,4	92,3	36,1	90,1
Хорезмская	54,9	50,4	49,6	38,2	10,0	33,0
Ташкент	134,6	128,8	95,5	62,2	32,2	90,6

Заболеваемость на 100000 населения данной территории, т.е. в 1,4-1,3 раза выше среднереспубликанского уровня. А в Бухарской и Хорезмской областях отмечается обратная ситуация, т.е. уровни заболеваемости ВГ в разные годы исследования в 2-4 раза были ниже, чем среднереспубликанские уровни.

Таким образом, проведенный анализ распространенности вирусных гепатитов позволяет сделать вывод, что данные патологии не имеют определенной закономерности в динамике, а также в разрезе регионов. Однако, необходимо помнить о социально-гигиенической значимости вирусных гепатитов, которая обусловлена усилением воздействия на население разнообразных факторов риска экзо и эндогенного характера, развитием хронических форм, что увеличивает их роль в структуре инвалидности и смертности. В связи с этим профилактика и снижение заболеваемости, инвалидности и смертности от актуальных вирусных заболеваний являются основными направлениями деятельности органов

здравоохранения. Для успешного решения этой задачи необходимы достоверные сведения не только об уровне, динамике этих показателей, но и о структуре заболеваемости.

В рамках исследования проведено ретроспективное изучение данных диспансерного учета и архивных медицинских карт пациентов с подтвержденным диагнозом хронического вирусного гепатита В (ХВГ-В) и С (ХВГ-С) за последние 5 лет (2018–2022 гг.). Данные включают как впервые выявленных пациентов, так и тех, кто состоит на диспансерном учете, а также пациентов с выявленными внепеченочными дерматологическими проявлениями.

Общий объем изученных случаев составил 380 пациентов, из которых: Первично выявленных пациентов — 150 (39,5%), у которых диагноз был установлен впервые в ходе анализа архивных данных. Пациентов, состоящих на диспансерном учете — 230 (60,5%), у которых диагноз подтвержден ранее и ведется динамическое наблюдение.

Обнаружены следующие дерматологические болезни у пациентов с хроническими гепатитами В и С: красный плоский лишай (КПЛ) — у 72 (18,9%) пациентов; впервые выявлен у 45 (12%) из них, у остальных — на диспансерном учете. Кожный зуд — у 102 (26,8%) пациентов; впервые выявлен у 60 (15,8%), ранее диагностирован у 42 (11,0%). Кожные высыпания в виде папул и эритематозных пятен — у 65 (17,1%) пациентов. Появление сосудистых звездочек и телеангиектазий — у 48 (12,6%) пациентов.

Статус пациентов по данной группе: вновь выявленных — 45 (11,8%). На диспансерном учете — 335 (88,2%).

В четвертой главе диссертации изучены **«Особенности микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера»**.

По результатам исследований, проведенных на основе культуральной диагностики, преобладающими считались *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*. Однако, исследования рибосомной РНК 16S показывают, что хотя эти виды являются обычными, они составляют только 5% кожных бактерий. Разнообразие условий на поверхности кожных покровов обеспечивает богатую и разнообразную среду обитания для большего количества бактерий. Доминируют представители четырех типов: актинобактерии (51.8%), фирмекуты (24.4%), протеобактерии (16.5%) и *Bacteroidetes* (6.3%) [4].

Табл.№3

**Состояние флоры полости рта у больных страдающих дерматопатологией М+м/КОЕ/мл**

№	Группы микробов	Количество микробов в 1 мл слюны			
		Контроль (n=16)	У больных		
			Псориаз (n=136)	Дерматит (n=30)	Экзема (n=40)

1	Общее количество Анаэробов	7.65±0.43	6.30±0.3*	6.0±0.3*	5.65±0.2*
2	Лактобактерии	5.85±0.15	4.10±0.2*	5.11±0.2	3.60±0.1*
3	Пептострептококки	6.10±0.35	6.45±0.4	6.10±0.3	7.0±0.4
4	Общее количество аэробов	6.15±0.31	7.60±0.4*	7.0±0.3	8.10±0.5*
5	Стафилококк золотистый	0	2.11±0.1	2.30±0.1	3.10±0.2
6	Стафилококк эпидермальны	3.10±0.25	4.30±0.1	5.30±0.2*	4.60±0.1*
7	Стрепт саливариус	4.80±0.3	4.10±0.1	5.0±0.2	4.0±0.1
8	Стрепт мутанс	3.10±0.2	3.0±0.1	4.0±0.1	5.0±0.2*
9	Стрепт митис	2.60±0.2	2.30±0.1	2.10±0.1	3.0±0.1
10	Эшерихии	0	1.60±0.1	1.30±0.1	1.30±0.1
11	Протей	1.30±0.1	1.35±0.1	2.0±0.1	2.10±0.1*
12	Грибы рода Кандида	1.60±0.2	2.85±0.1	3.0±0.2	2.30±0.1

\* - Р≤0,05 достоверность различий по сравнению к данным контроля.

Анализ полученных микробиологических сведений у больных, страдающих дерматитами показывает, что им присущи фактически те же изменения, что и у больных псориазом, но они менее выражены. Однако, наиболее выраженные количественные параметры по микрофлоре полости рта, нами отмечены у больных страдающих экземой. Так, анаэробная флора достоверно снизилась, при этом особенно снизилась высеваемость лактобактерии. Так же их количество составило 3.60±0.1 КОЕ/мл. у этой группы больных экземой, достоверно возросла высеваемость факультативной группы микробов, среди которых больше всех изменение в сторону увеличения отмечено у *Str.mititis* и *mutans*. Больше того, наиболее опасно то, что достоверно возросло количество патогенных стафилококков и грам отрицательная флора, которая и определяет переход в хроническое течение этой болезни. Рис №2,3.

У большинства обследуемых больных с дерматопатологиями, наряду с микробиологическими исследованиями, нами проведены иммунологические тесты.



Рис №2. Рост патогенных стафилококков на кровяном агаре у больных экземой

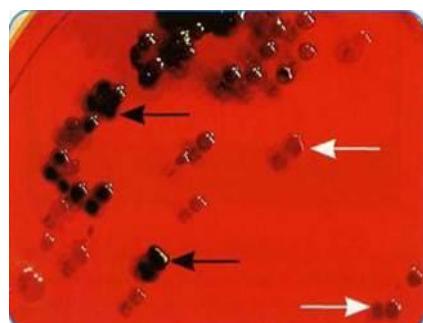


Рис №3. Рост эшерихии на среде Эндо у больных экземой

Табл.№4

**Показатели местных факторов защиты полости рта у больных с дерматопатологией**

№	Показатель	Норма	Дерматопатологии		
			псориаз	дерматит	экзема
1	Титр лизоцима	18.6±0.5	16.0±0.3	14.0±0.2*	12.0±0.2*
2	Показатель фагоцитоза	56.5±2.3	52.0±2.1	46.0±2.0*	48.1±2.0*
3	Уровень иммуноглобулина s Ig A	2.0±0.2	1.80±0.1	1.70±0.1	1.65±0.1*

\* -  $P \leq 0,05$  достоверность различий по сравнению к данным контроля.

При этом нами большое вниманиеделено изучению местных факторов защиты полости рта, таких как уровень лизоцима, фагоцитарный показатель лейкоцитов, титр секреторной фракции иммуноглобулина А (s Ig A) в ротовой жидкости.

Материалы этих исследований приведены в таблице №4. Из таблицы видно, фактически во всех трех группах болезней отмечен иммунодефицит, но при этом он наиболее выражен у больных экземой, а наименее отмечен у больных псориазом.

Таким образом, на основании проведенных микробиологических и иммунологических исследований у больных псориазом, дерматитом и экземой, можно сделать следующие выводы:

- у всех обследованных дерматопатологических больных было выявлено развитие дисбиотических процессов, характерной особенностью которого является снижение количественных параметров анаэробов, но возрастание количества факультативной флоры;
- проведенные иммунологические исследования у всех обследованных больных показали развитие вторичного иммунодефицита по всем изученным параметрам;
- следует заметить, что у всех обследуемых больных, страдающих псориазом, дерматитом и экземой, отмечается положительная корреляция между микробиологическими и иммунологическими исследованиями.

Также нами проведено изучение количественного и качественного состава микрофлоры, а также показатели местных факторов защиты в полости рта у больных вирусным гепатитом С.

Табл.№5

**Состояние микрофлоры полости рта у больных вирусным гепатитом С Lg (M±m) КОЕ/мл**

№	Группы микробов	Количество микробов в 1 мл слюны		
		норма	У больных ВГС	P
1	Общее кол-во анаэробов	7.70±0.2	3.30±0.2	$P \leq 0,001$

2	Лактобактерии	4.30±0.1	2.15±0.1	P≤0,05
3	Пептострептококки	5.0±0.1	5.10±0.2	P≤0,05
4	Общее кол-во аэробов	5.0±0.1	8.30±0.4	P≤0,01
5	Стаф.золотистый	0	2.30±0.1	P≤0,05
6	Стаф.эпидер	4.10±0.2	3.30±0.2	P≤0,05
7	Стаф.сапроф.	2.30±0.1	4.30±0.2	P≤0,01
8	Стрепт.grp.A	0	3.0±0.1	P≤0,05
9	Энтерококки	4.30±0.2	3.65±0.1	P≤0,05
10	Эшерихии ЛП	2.15±0.1	5.60±0.3	P≤0,001
11	Эшерихии ЛН	2.30±0.1	6.10±0.2	P≤0,001
12	Грибы р.каннида	3.15±0.2	5.15±0.2	P≤0,01

Как видно из таблицы, большинство микробов этой группы увеличилось на 2 порядка, это особенно коснулось таких микробов, как сапрофитные стафилококки, эшерихии и грибы. И только эпидермальные стафилококки и энтерококки несколько уменьшились. Уместно отметить, ведь это не что иное как штаммы, обладающие более выраженными агрессивными свойствами и лечащим терапевтам стоматологам необходимо обязательно учитывать этот факт при оказании медицинской помощи таким больным пациентам. Рис №4,5.

Известно, что большинство патогенных вирусов оказывает на наш организм иммунодепрессивное влияние, фактически в своих исследованиях мы нашли полное подтверждение этим постулатам, а также еще раз убедились о единстве гомеостаза организма.



**Рис №4. Рост эпидермального стафилококка на кровяном агаре у больных НСВ из ротовой жидкости**



**Рис №5. Рост грибов на среде Сабуро у больных НСВ из ротовой жидкости**

Табл.№6

**Показатели местных факторов защиты полости рта у больных вирусным гепатитом С**

№	Показатели	норма	У больных ВГС	P
1	Титр лизоцима мг/%	18.0±0.61	11.5±0.25	P≤0,05
2	Фагоц. показ. %	54.2±1.30	38.5±1.5	P≤0,01
3	Уровень s Ig A г/л	2.10±0.11	0.61±0.12	P≤0,01

Таким образом, на основании проведенных микробиологических исследований можно сделать следующие выводы: у больных людей, страдающих вирусным гепатитом С в полости рта развивается дисбиоз, характерной особенностью которого является достоверное снижение количества анаэробов, но возрастание количества факультативной флоры;

Вирусный гепатит С оказывает на организм больных иммунодепрессивное влияние в результате которого отмечается в первую очередь выраженное снижение в полости рта местных факторов защиты, среди которых самые низкие показатели по иммуноглобулинам А – секреторной фракции (s Ig A) и показатели фагоцитоза;

Среди всех изученных параметров, а именно дисбиоза, иммунодефицита колонизационной резистентности и клинического течения ВГС отмечается положительная корреляция, что и говорит о единстве гомеостаза организма человека.

В пятой главе диссертации «Клинико-лабораторная характеристика различных систем организма больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера» изучены особенности липидного состава крови и ацетилиторного статуса больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера.

Как видно из представленных результатов исследований, представленных в таблице 7, из 62 пациентов с вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера быстрый тип ацетилирования (интенсивность ацетилирования >50%), наблюдался у 24 пациентов от общего количества обследованных, тогда как медленное ацетилирование (интенсивность ацетилирования <50%), отмечено у 40 пациентов от общего количества обследованных.

Табл.№7

**Сравнительная характеристика интенсивности процессов ацетилирования в слюне у обследованных пациентов**

Показатель	Быстрое ацетилирование n=24	Медленное ацетилирование n=38
Интенсивность ацетилирования, %	38,58±3,24	61,42±5,26

Анализ результатов серологической диагностики и типа ацетилирования

выявил, что у пациентов очень высокий уровень ацетилирования чаще обнаруживался в слюне больных острым вирусным гепатитом. При этом, диагноз острого вирусного гепатита был выставлен только у 3 пациентов, у которых отмечалась желтуха в анамнезе.

Необходимо отметить, что полученные данные позволяют говорить, что у пациентов с низкими цифрами ацетиляторного фенотипа отмечается более выраженная клиническая картина заболевания, характеризующаяся как наличием клинических, так и лабораторных признаков поражения печени и признаков дерматологического характера.

Следовательно, у пациентов с медленным типом ацетилирования достоверно выше риск развития внепеченочных заболеваний и многие жалобы дерматологического характера, индуцированные вирусным гепатитом, тогда как у пациентов с высоким ацетилированием внепеченочные проявления отмечались реже.

Как известно, липидный матрикс рогового слоя состоит из церамидов, холестерина и жирных кислот и представляет собой уникальную ламеллярную структуру, способствующую снижению трансэпидермальной потери влаги кожей и препятствующую проникновению в кожу чужеродных веществ.

Обедненный липидами барьер, в частности роговой слой кожного покрова не является иммунологически инертной субстанцией, в него могут проникать гаптены, которые взаимодействуют с антителами рогового слоя.

Как свидетельствуют данные таблицы 2 в сыворотке крови пациентов с быстрыми ацетиляторами наблюдается дислипидемия, выражющаяся в значимом в сравнении с контрольной группой незначительном повышении содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

Напротив, у этой группы пациентов отмечено понижение уровня ЛПВП.

Иная динамика наблюдалась у пациентов с медленным ацетилятором. Так отмечено достоверное снижение содержания холестерина в крови на 27%, ЛПВП- на 17%, ЛПНП- на 7%.

Напротив у этой группы пациентов повышалось содержание ЛПОНП на 63% и концентрация триглицеридов в крови в 2,2 раза. На наш взгляд, мутация гена NAT2, приводящая к медленному ацетилированию, нарушает процесс синтеза холестерола. Медленные аллельные варианты гена NAT2 способствуют снижению уровня фермента N-ацетилтрансферазы, замедляя реакцию превращения Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА и нарушая многоэтапную цепь синтеза холестерола [12].

При этом, генные полиморфизмы метаболизма холестерина могут быть важным фактором изменения уровня холестерина и ЛПОНП, что также может влиять на иммунорегуляторный эффект холестерина в кожном покрове.

Табл.№8

**Показатели липидного обмена у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера**

Показатели	Здоровые лица n=16	Больные вирусным гепатитом n=62	
		Быстрые ацетиляторы	Медленные ацетиляторы
Холестерин ммоль/л	4,68±0,27	4,72±0,21	3,42±0,25*
ЛПВП ммоль/л	1,23±0,12	1,18±0,11	1,02±0,11
ЛПНП ммоль/л	2,19±0,14	2,35±0,21*	2,03±0,17
ЛПОНП ммоль/л	0,71±0,05	0,94±0,07*	1,16±0,08*
Триглицериды ммоль/л	1,12 ±0,13	1,49±0,13*	2,48±0,22*

Таким образом, у больных с хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера выявлены статистически неоднородные по активности процессы ацетилирования. При этом отмечен высокий процент распространенности заболевания среди пациентов с медленным типом ацетилирования в слюне.

У данной группы больных выявлен высокий уровень триглицеридов, который сопровождался низкой концентрацией ХС, липопротеидов высокой и низкой плотности в крови.

В развитии хронического воспалительного заболевания печени не менее важное значение имеют приспособительно-компенсаторные, адаптивные реакции, обеспечиваемые организму в условиях патологии его гуморальными системами. Одной из таких гуморальных систем является калликреин-кининовая система крови (ККСК). Одной из важнейших физиологических систем организма является калликреин-кининовая система (ККС), играющая центральную роль в регуляции активности каскадных протеолитических систем – кининогенеза, свёртывания крови, фибринолиза, комплемента, ренин-ангиотензивной системы – и обеспечивающая процессы адаптации и защиты организма. Необходимо отметить, что синтез и метаболизм основных компонентов этих систем осуществляются печенью, поэтому при ее поражении может измениться участие протеолитических систем в поддержании гомеостаза при гепатитах.

Табл.№9

**Активность калликреин-кининовой системы у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера**

№	Показатели	Здоровые лица (n=16)	Больные вирусным гепатитом (n=62)
1	Калликреин нмоль /мин/мл <sup>-</sup>	71,56 ± 5,68	207,52 ± 11,58*
2	Прекалликреин нмоль/мин /мл <sup>-</sup>	358,24 ± 13,45	223,91 ± 12,72
3	Альфа-2-макроглобулин (мг/дл)	147,34±8,43	40,93±3,21*

Таким образом, наблюдаемая высокая активность калликреина в сочетании со значительным уменьшением содержания в крови его предшественника — прекалликреина, свидетельствует об активизации калликреин-кининовой системы крови у больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера. Последнее часто сопровождается значительной повышением фибринолитической активности системы свертывания крови. При этом, снижение концентрации основного ингибитора калликреина -альфа2-макроглобулина в 3,6 раза у большинства обследованных больных, сопровождается усиленным образованием комплекса «протеиназа — ингибитор» и в конечном итоге выводу его из кровотока.

Как известно, кератиноциты обладают способностью продуцировать интерлейкин-1. Интерлейкин-1, вырабатываемый кератиноцитами, назван эпидермальным тимоцитактивирующим фактором. Кератиноциты способны к фагоцитозу и выработке иммунорегуляторных факторов, в первую очередь интерлейкинов 1 и 8, что предполагает вовлечение их в реакции специфического иммунитета.

Интерлейкин-1 и ФНО стимулируют деление фибробластов, продукцию макрофагами цитотоксических форм кислорода, дегрануляцию нейтрофильных лейкоцитов. Этот медиатор оказывает также влияние и на фибробласти: усиливает их рост, стимулирует продукцию коллагеназы, ингибирует транскрипцию генов коллагена и синтез коллагена фибробластами.

Цифровые данные таблицы 10 свидетельствуют, что иммунологические нарушения у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера более выражены, по сравнению иммунологическими показателями контрольной группы.

**Табл.№10**

**Показатели циркулирующих иммунных комплексов и цитокинов крови у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера**

Показатели	Здоровые лица n=16	Больные с вирусным гепатитом n=62
ЦИК, г/л	$2,58 \pm 0,21$	$4,32 \pm 0,29^*$
ФНО-а пг/мл	$7,43 + 0,64$	$13,48 \pm 1,04^*$
ИЛ-6 пг/мл	$2,31 + 0,24$	$6,51 \pm 0,57^*$
ИЛ-10 пг/мл	$6,53 + 0,51$	$3,49 \pm 0,31^*$

Так, содержание циркулирующих иммунных комплексов у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера по отношению к данным контрольной группы увеличилось в 1,7 раза, ФНО-а - на 81%, ИЛ-6 – в 2,8 раза, тогда как показатели ИЛ-10 были достоверно

меньше на 47% в сравнение с данными контрольной группы.

Как известно, свободный холестерин и его эфиры являются в основном компонентами эпидермальных липидов. Свободный холестерин образуется при распаде оболочек клеток рогового слоя. Он имеет большое физиологическое значение, т.к. благодаря своей гидрофильной ОН-группе обладает дескисообразными свойствами. Большинство функций рогового слоя определяются его барьерными свойствами. Сохранение влаги, поступление ее от внутренних слоев клеток к наружным слоям в условиях умеренного климата является одним из проявлений этой функции.

Кроме того, обедненный липидами барьер, в частности роговой слой кожного покрова не является иммунологически инертной субстанцией, в него могут проникать гаптены, которые взаимодействуют с антителами рогового слоя.

Как свидетельствуют данные таблицы 2 в сыворотке крови пациентов вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера наблюдается дислипидемия.

Необходимо отметить, что липопротеины низкой плотности (ЛПНП) содержат большое количество холестерина и являются переносчиками холестерина, триглицеридов, каротиноидов, жирорастворимых витаминов. Вполне вероятно, что высокие уровни ЛПНП в сыворотке могут участвовать в индукции врожденного иммунного ответа. Другим вероятным механизмом, при котором ЛПНП могут предотвращать хронизацию НСУ-инфекции, является прямая конкуренция с прикреплением и проникновением вируса через липорецепторы поверхности мембран на гепатоцитах, главным образом, РЛПНП.

Наконец, генные полиморфизмы метаболизма холестерина могут быть важным фактором изменения уровня холестерина и ЛПНП, что также может влиять на иммунорегуляторный эффект холестерина.

Табл.№11

**Показатели липидного обмена у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера**

№	Показатели	Здоровые лица n=16	Больные с вирусным гепатитом n=62
1	АпоA1 г/л	1,62±0,23	0,92±0,08*
2	Апо В г/л	1,23±0,11	0,76±0,06*
3	Холестерин ммоль/л	3,68±0,27	4,94±0,31*
4	ЛПВП ммоль/л	1,23±0,12	1,02±0,13
5	ЛПНП ммоль/л	2,19±0,14	3,85±0,32*
6	ЛПОНП ммоль/л	0,71±0,05	0,94±0,07*
7	ЛПНП+ЛПОНП ммоль/л	2,90±0,24	4,79±0,41
8	Триглицериды ммоль/л	1,12 ±0,13	1,79±0,13*

Таким образом, у больных вирусным гепатитом с проявлениями

дерматологического характера высокий уровень провоспалительных (ФНО-а и ИЛ-6) и низкий - противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, сопровождался увеличением количества общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в крови. При этом, формирование атерогенной дислипидемии было сопряжено с высокой вирусной нагрузкой, которая ассоциирована со снижением аполипопротеина А1и Апо-В.

Как известно, физиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени. Паренхиматозные клетки печени вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем, а также тромбопоэтин, который отвечает за продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов. Хронические или острые заболевания печени часто сопровождаются серьёзными расстройствами системы гемостаза. У больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера отмечено снижение среднего числа тромбоцитов по сравнению с показателем у здоровых доноров.

Известно, что тромбоциты усиленно адсорбируются на участок, лишенных эндотелиальной выстилки при удаление зуба у больных вирусным гепатитом, Это приводит к повышению активных форм кровяных пластинок. Наблюдаемая динамика суммы активных форм тромбоцитов у больных хронической вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера несмотря на тромбоцитопении, имела тенденцию к повышению в среднем в 1,7 раза относительно показателей здоровых лиц.

Разрушение и дисфункция эндотелия активирует процесс адгезии, тромбоцитов и выход из цитоплазмы кровяных пластинок фактора роста эндотелия. Как видно из представленных результатов.

**Табл.№12**  
**Показатели функциональной активности тромбоцитов у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера**

	Показатели	Здоровые лица, n=16	Больные вирусным гепатитом, n=62
1	Сумма активных форм тромбоцитов (%)	12,42±0,79	16,15±0,94*
2	Индекс адгезивности тромбоцитов (%)	42,17±2,12	56,93±4,12*
3	Агрегация тромбоцитов к стимуляции АДФ $1\times10^{-3}$ М Тма%	34,18±2,47	45,78±3,67*
4	Активированное время рекальцификации (сек)	57,81± 5,21	72,14± 6,53*
5	Фибриноген плазмы крови г/л	3,03±0,18	4,17±0,39*

Как известно, баланс между состоянием про- и антикоагулянтной систем определяет риск кровотечений или тромбозов у больных хронической формой вирусного гепатита. Хотя кровотечение встречается гораздо чаще,

гемостатический дисбаланс при заболеваниях печени вирусным этиологией может приводить к фатальным тромбозам. Повышенная тромботическая активность связана, прежде всего, с недостаточностью естественных антикоагулянтов, которая коррелирует с тяжестью поражения печени. К числу естественных антикоагулянтов относятся протеины С.

Анализ полученных результатов исследований указывает на достоверное снижение (на 33%) содержания протеина С в крови у обследуемых больных, что указывает на снижение ингибирования тромбина.

Помимо нарушения синтеза протеина С в печени при вирусной патологии не исключен синтез неполноценных протеинов С с отсутствием С-карбоксилирования их молекул, которое связано недостаточной поступлением в организм витамина К.

**Табл.№13**

**Показатели дисфункции эндотелия у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера**

Показатели	Здоровые лица, n=16	Больные вирусным гепатитом, n=62
Антитромбин-III (%)	88,35±6,12	71,03±5,71
Гепаран сульфат и др. (ед)	2,75±0,19	1,45±0,11*
Протеин С	105,23± 7,54	71,13±5,85*

Таким образом, у больных хронической вирусной патологией печени с проявлениями дерматологического характера наблюдаются разнообразные гемостатические нарушения, которые затрагивают сосудисто-тромбоцитарные звенья системы гемостаза. Такие пациенты имеют узкую полосу поддержания гемостатического баланса, и существующее равновесие легко может трансформироваться в гипо- или гиперкоагуляцию.

Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является дефицит антитромбина III, гепарансульфата, высокие показатели фактора Виллебранда и активация тромбоцитарного звена системы гемостаза.

В шестой главе диссертации «**Особенности кишечного микробиоценоза при хроническом вирусном гепатите С и эффективность его коррекции мультипробиотиком**» приведены результаты о состоянии флоры кишечника у больных хроническим вирусным гепатитом до и после коррекции используя пробиотики. Использование для лечения больных хроническим вирусным гепатитом С с наличием дисбиоза кишечника пробиотика "Probiokare-AWL" оказалось высокоэффективным. При этом отмечено медленное снижение показателей дисбиоза кишечника и сохранение позитивных результатов и в отдаленные сроки наблюдения, то есть через 180 дней или 6 месяцев.

Параллельно с проведением микробиологических исследований по изучению количественных и качественных исследований флоры кишечника традиционным способом, нами у одних и тех же больных хроническим вирусным гепатитом С были проведены исследования путем использования

специальных питательных сред, созданных индийскими учеными Хай Хром. Использование данных хромогенных сред для выделения и подсчета микроорганизмов полости рта, дало возможность сократить срок микробиологических исследований при выявлении дисбиозов. Рис №6,7.



Рост грибов на среде Хай Хром из кишечника у больных НСВ



Рис №7. Рост стафилококков на среде Хай Хром из кишечника у больных НСВ

В VII главе диссертации «Пути совершенствования диагностических и профилактических мероприятий при диспансерном наблюдении за больными вирусными гепатитами В и С с проявлениями дерматологического характера» разработаны организационные мероприятия больным хроническим гепатитом В и С с дерматологическими проявлениями. Наши данные подтверждают данные ряда исследователей, которые указывали, что выявление вирусных заболеваний печени связано с трудностью дифференциальной диагностики начальных стадий заболеваний, со степенью квалификации врачей и недостаточным проведением современных лабораторно-клинических и функциональных исследований. В связи с чем выявление ХВГ должно осуществляться при обследовании в поликлинике, при проведении плановых медицинских осмотров, работающих с широким применением современных лабораторно-клинических исследований, привлечением специалиста гепатолога, а также с учетом факторов риска, которые способствуют развитию заболевания. При этом врачам поликлиники следует обращать особое внимание на лиц, у которых начальные стадии заболевания могут быть выражены в виде дерматологических, ревматических, гематологических, неврологических, нефрологических и других проявлений, при наличии еще и факторов риска, к которым можно отнести вредные привычки (наркомания, алкоголизм), возрастные особенности, предшествующие заболевания, а также выполнение врачебных манипуляций (внутривенные инъекции с использованием многоразовых игл и шприцев, посещение стоматолога, гинеколога), переливание крови и ее заменителей, повреждение кожи и слизистых (пирсинг, тату, маникюр, иглоукалывание и т.д.), большое количество половых партнеров.

## **ВЫВОДЫ:**

1. Ретроспективный анализ историй болезни за последние 10 лет, посвященный дерматологическим проявлениям хронических вирусных гепатитов В и С, свидетельствует о многообразии и патогенетической неоднородности поражений кожи и слизистых оболочек при этих вирусных заболеваниях. Дерматологическая патология при хронических гепатитах В и С по клинической сути является системным проявлением данных нозологий и важным внепеченочным симптомом, который сочетается высокой специфичностью отдельных кожных симптомов.

- Заболеваемость внепеченочными дерматологическими проявлениями у пациентов с гепатитом В и С составляет: В группе гепатита В — 18,9% (72 из 380). В группе гепатита С — 26,8% (102 из 380). Общая заболеваемость внепеченочными дерматологическими проявлениями у пациентов с обоими типами гепатита за исследуемый период составляет 22,4%. Социальный статус: Большинство пациентов — молодые люди в возрасте 20–40 лет (около 65%), преимущественно мужчины (70%). Уровень образования — преимущественно среднее специальное или высшее (65%), что свидетельствует о социально активной группе. Экономический статус — большинство пациентов относятся к категории с низким и средним доходом, что увеличивает риск поздней диагностики и недостаточного лечения. Связь между гепатитом и дерматологическими проявлениями: В группе гепатита В — дерматологические проявления выявлены впервые у 45 (12%) пациентов, что свидетельствует о новых случаях. В группе гепатита С — впервые выявлены у 60 (15,8%) пациентов. У 27% пациентов с дерматологическими проявлениями выявлены дополнительные системные осложнения, такие как аутоиммунные нарушения, что требует междисциплинарного подхода.

2. У 10-20% больных хроническим гепатитом В и С встречаются одни из важных эпидемиологических признаков хронической вирусной инфекции с дерматологическими проявлениями, которые включает широкий спектр поражений кожи; макулярные, макулопапуллярные, папуловезикулярные высыпания, рецидивирующую крапивницу, петехии, пурпур, узловатую эритему, скарлатиноподобную сыпь, гангренозную пиодермию, витилиго, гиперпигментацию, зуд- 18,7% и смешанная криоглобулинемия -в 3-17% случаев. При этом в клинических условиях наиболее часто находятся на стационарном лечении три группы больных: псориаз (65%), дерматиты (20%) и экзема (15%). Природа внепеченочных проявлений ВГС требует мультидисциплинарного подхода для обеспечения правильной верификации и оптимизации терапевтических вмешательств.

3. Доказано, что у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера быстрый тип ацетилирования (интенсивность ацетилирования >50%), наблюдался у 24% пациентов от общего количества обследованных, тогда как медленное ацетилирование (интенсивность ацетилирования <50%), отмечено у 40% пациентов от общего количества обследованных. У пациентов с быстрыми ацетилляторами наблюдалось

дислипидемия выражаются достоверным снижением содержания холестерина в крови на 27%, ЛПВП- на 17%, ЛПНП- на 7%, что обусловлено мутацией гена NAT2, приводящие к медленному ацетилированию и нарушению процесса синтеза холестерола

4. Высокая активность калликреина в сочетании со значительным уменьшением содержания в крови его предшественника — прекалликреина, указала на активизацию калликреин-кининовой системы крови у больных хронической вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера, что приводит к дезактивации и к ускоренной деградации щерамидов-генерирующих ферментов, кислой сфингомилиназы и  $\beta$ -глюкоцерабозидазы, что способствует нарушению эпидермального барьера проницаемости у пациентов.

5. У больных хроническим вирусным гепатитом с дерматологическим проявлением наблюдается дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, стимулирующих преимущественно гуморальное звено иммунитета. При этом, иммунологические и молекулярные аспекты иммунозащитной системы кожного покрова и крови показали увеличение концентрации иммунных комплексов в 1,7 раза, ФНО- $\alpha$  – на 81%, ИЛ-6 – в 2,8 раза, тогда как показатели ИЛ-10 были достоверно меньше на 47%. Также отмечено подавление цитотоксических реакций что нарушает элиминацию вирусных частиц с развитием хронического воспаления и определяет поиск возможной коррекции патологического процесса с помощью многокомпонентных препаратов- гепатопротекторов.

6. Исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза выявило удлинение активированного времени рекальцификации (АВР) на 13%, дефицит плазменных факторов (ХII,ХI,ХIII) системы свертывания крови, тромбоцитопения, повышение активности фактора Виллебранда, дисфункция эндотелия на фоне коагулопатии потребления фибриногена.

7. В ходе исследований разработаны маркеры диагностики выявления больных с социально-значимыми инфекциями, что позволит повысить эффективность деятельности врачей дерматологов. На основе полученных результатов исследований разработан комплекс организационно-методических мероприятий для профилактики кожных заболеваний у больных с хронической вирусной патологией печени.

8. В работе широко представлено состояние количественных и качественных изменений флоры пищеварительного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. При этом установлено, что у этих больных в основном достоверно изменяются количественные вопросы в сторону снижения у четырех группы микробов: *Bifidobacterii*, *Laktobacterii*, *Escherichii* и *Enterococci*. С учетом этих изменений, автор впервые в РУз использовал пробиотик „Probiocare – AWL” созданный на базе Института микробиологии АН РУз. Эти исследования показали высокую эффективность использования данного пробиотика в ликвидации у больных

хроническим вирусным гепатитом В и С синдрома избыточного роста микробов в пищеварительной системе, тем самым улучшая качество жизни этих больных.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**MUKHAMEDOV BAKHRAMBEK ILAMANOVICH**

**EPIDEMIOLOGY, CLINICAL ASPECTS AND PREVENTION OF  
EXTRAHEPATIC DERMATOLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS  
WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C**

**14.00.33 - Public health. Healthcare management**

**14.00.11-Dermatology and venereology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc) ON MEDICAL SCIENCE**

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2023.1.DSc/Tib818.**

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" Informational and Educational Portal at [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Scientific consultants:**

**Jasur Alimjanovich Rizaev**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Sadikov Abdushukur Abdujamilevich**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Official opponents:**

**Vaisov Adhamjon Shavkatovich**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Iskandarova Shahnoza Tulkinovna**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Ohlopkov Vitaliy Aleksandrovich**

Doctor of Medical Sciences, professor

**Leading organization:**

**Tajik State Medical University named after Abu**

**Ali ibn Sina**

The defense of the dissertation will be held on «\_\_\_\_» 2025, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent State Medical University (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Tel/Fax: (+99871) 262-33-14; e-mail. [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

The doctoral dissertation (DSc) can be looked through in the Information Resource Centre of at Tashkent State Medical University (registered under No.\_\_\_\_). (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Phone/fax: (+998) 71-262-33-14

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025.

(mailing report \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025)

**A.V. Alimov**

Chairman of the Scientific Council  
on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of medical sciences, Professor

**T.A. Nabiev**

Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of medical sciences

**K.N. Haitov**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of medical sciences, Professor

## INTRODUCTION (DSc thesis abstract)

### **The aim of the research:**

On the basis of studying the epidemiology, clinical aspects, and markers of dermatological pathology in patients with chronic viral hepatitis B and C, to develop methods for diagnosing and preventing this pathology.

**The object of research:** 124 patients with chronic viral hepatitis with dermatological manifestations, 206 patients with various dermatological diseases (136 psoriasis, 30 eczema, 40 dermatitis) and 16 practically healthy individuals.

### **Scientific novelty of the research:**

In patients with viral hepatitis B and C with pronounced extrahepatic dermatological diseases, based on quality-of-life criteria and the organizational-methodological aspects of treatment, the inclusion of dermatological screening into clinical protocols has been improved;

For the first time, a direct proportional relationship has been proven between intestinal microbiome dysbiosis (particularly the balance of anaerobic and facultative flora), acetylation processes by different phenotypes, and dyslipidemia indicators ( $r = 0.62$ ) when assessing the functional state in patients with viral hepatitis B and C and dermatological pathology;

For the first time, it has been established that in patients with viral hepatitis B and C, activation of the kallikrein-kinin system and changes in the immune system (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, components of the hemostasis system) lead to rapid degradation of acidic sphingomyelinase and  $\beta$ -glucocerebrosidase enzymes, resulting in disruption of epidermal barrier permeability and the development of dermatological pathologies;

The effectiveness of using the probiotic "Probioker-AWL" in patients with viral hepatitis B and C has been proven for improving therapeutic measures: normalization of intestinal microflora and reduction of dysbiosis eliminate the syndrome of excessive bacterial growth;

The protocol of joint management of patients with viral hepatitis B and C and concomitant dermatological diseases by hepatologists and dermatologists has been improved.

### **Implementation of Research Results**

Based on long-term monitoring of patients with viral hepatitis B and C with manifestations of a dermatological nature and using modern research methods, a high frequency of extrahepatic manifestations has been established, confirming the systemic nature of the disease:

*first scientific novelty:* In patients with viral hepatitis B and C with pronounced extrahepatic dermatological diseases, improvement was achieved through the introduction of dermatological screening into clinical protocols based on quality-of-life criteria and organizational-methodological aspects of treatment. The research results were implemented in practice by Order No. 01/114 dated February 16, 2024, at the Regional Infectious Clinical Hospital of Samarkand, and Order No. 374 dated January 12, 2024, at the Nurabad Central District Hospital

(conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated January 15, 2025, Protocol No. 11). **Social effectiveness:** the conducted analysis makes it possible to use the identified disorders for the prevention of chronic dermatoses in viral hepatitis, which may contribute to reducing their incidence in the future. **Economic effectiveness:** the list of preventive measures makes it possible to implement prevention of chronic dermatoses in viral hepatitis, thereby optimizing their therapy. The proposed diagnostic method cost 136,627,322 UZS per 100 patients and allowed avoiding additional expenses. **Conclusion:** budget savings of 1,366,273 UZS per patient were achieved;

*second scientific novelty:* for the first time, in patients with viral hepatitis B and C complicated by dermatological pathology, a direct proportional relationship was proven between intestinal microbiome dysbiosis (particularly the balance of anaerobic and facultative flora), acetylation processes by different phenotypes, and dyslipidemia indicators ( $r = 0.62$ ) when assessing functional state. The research results were implemented in practice by Order No. 01/114 dated February 16, 2024, at the Regional Infectious Clinical Hospital of Samarkand, and Order No. 374 dated January 12, 2024, at the Nurabad Central District Hospital (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated January 15, 2025, Protocol No. 11). **Social effectiveness:** the analysis allows using the identified disorders for predicting the course of chronic dermatoses in viral hepatitis. **Economic effectiveness:** the developed set of preventive measures makes it possible to forecast the clinical course of chronic dermatoses in viral hepatitis and optimize therapy approaches. The implementation of the proposed diagnostic method with total costs of 136,627,322 UZS per 100 patients ensured a reduction in additional expenses. **Conclusion:** Budget savings of 1,366,273 UZS per patient were achieved;

*third scientific novelty:* for the first time, it was proven that activation of the kallikrein-kinin system and changes in the immune system (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, components of the hemostasis system) in patients with viral hepatitis B and C lead to rapid degradation of acidic sphingomyelinase and  $\beta$ -glucocerebrosidase enzymes, resulting in impaired epidermal barrier permeability and the development of dermatological pathology. The research results were implemented in practice by Order No. 38-1 dated December 4, 2023, at the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center, and Order No. 51/1 dated June 6, 2023, at the Bukhara Regional Branch of the Center (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated January 15, 2025, Protocol No. 11). **Social effectiveness:** Considering acetylation type and blood lipid levels in diagnosis and treatment makes it possible to reduce the likelihood of developing chronic dermatoses in viral hepatitis and increase treatment effectiveness. **Economic effectiveness:** Proper diagnosis and treatment, prevention of relapses, and achieving high therapeutic efficiency in 62 patients saved 11,872,650 UZS from the budget. **Conclusion:** Due to the modern and economically effective diagnostic method, 118,000 UZS per patient were saved from the budget and 156,780 UZS from extrabudgetary funds;

*fourth scientific novelty:* the effectiveness of the probiotic “*Probioker-AWL*”, aimed at improving therapeutic measures in patients with viral hepatitis B and C, has been proven in eliminating bacterial overgrowth syndrome through normalization of intestinal microflora and reduction of dysbiosis. The research results were implemented in practice by Order No. 01/114 dated February 16, 2024, at the Regional Infectious Clinical Hospital of Samarkand, and Order No. 374 dated January 12, 2024, at the Nurabad Central District Hospital (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated January 15, 2025, Protocol No. 11). **Social effectiveness:** treatment of patients with chronic dermatoses against the background of viral hepatitis reduces the likelihood of worsening skin manifestations and increases therapy effectiveness. **Economic effectiveness:** the list of therapeutic measures improves the clinical course of chronic dermatoses against the background of viral hepatitis. As a result, unnecessary costs of 13,662,732.2 UZS were saved for 100 patients in inpatient care due to the prolonged treatment effect lasting 180 days. **Conclusion:** The study improved the treatment effectiveness of chronic dermatoses in 100 patients during the disease period through a modern cost-effective therapeutic method, achieving an economic benefit of 1,243,000 UZS due to reduced treatment duration and relapse prevention;

*fifth scientific novelty:* a protocol for the joint management of patients with viral hepatitis B and C and dermatological diseases by hepatologists and dermatologists has been developed. The research results were implemented in practice by Order No. 38-1 dated December 4, 2023, at the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center, and Order No. 51/1 dated June 6, 2023, at the Bukhara Regional Branch of the Center (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated January 15, 2025, Protocol No. 11). **Social effectiveness:** In treating patients with chronic dermatoses against the background of viral hepatitis, the probability of worsening skin manifestations can be reduced, thereby increasing treatment effectiveness. **Economic effectiveness:** the set of therapeutic measures improves the clinical course of chronic dermatoses against the background of viral hepatitis. As a result, unnecessary costs of 13,662,732.2 UZS were saved for 100 patients in inpatient care due to the prolonged treatment effect lasting 180 days. **Conclusion:** the study improved the treatment effectiveness of chronic dermatoses in 100 patients during the disease period through a modern cost-effective therapeutic method, achieving an economic benefit of 1,243,000 UZS due to reduced treatment duration and relapse prevention.

**Publication of the research results.** 22 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, of which: 12 journal articles, including journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 7 chapters, conclusions, inference, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 178 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**LIST OF PUBLICATION**

**I часть (I бўлим, I part)**

1. Мухамедов Б.И. Современные взгляды на микрофлору кожи в норме и при дерматопатологии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2022 №3-4 (99-100). С. 130-132. (14.00.00; №14)
2. Мухамедов Б.И. Влияние дерматопатологических процессов на микрофлору пищеварительного тракта // Дерматовенерология и эстетическая медицина. № 1–2. 2022 (53–54). С. 106-111(14.00.00; №1)
3. Мухамедов Б.И. Нарушения микробиоценоза и местных факторов защиты полости рта у больных, страдающих вирусным гепатитом С //Медицина и инновации. 2022. №4 (8). С. 306-314 (14.00.00; №43 ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори).
4. Мухамедов Б.И. Нарушения микроэкологии и местных факторов защиты полости рта у больных вирусным гепатитом В // Медицина и инновации. 2022. №4 (8). С. 345-353. (14.00.00; №43 ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори)
5. Мухамедов Б.И., Хаджиметов А.А. Особенности изменений цитокиновой и липидтранспортной систем у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера // Тиббиет ва спорт. 2022. №1-2. С. 75-79. (14.00.00; №23)
6. Мухамедов Б.И., Хаджиметов А.А. Оценка состояния калликреин-кининовой системы крови у больных вирусными гепатитами с проявлениями дерматологического характера // Дерматовенерология и эстетическая медицина. №4/2022 (56). С. 113-118. (14.00.00; №1)
7. Мухамедов Б.И., Таджиев Б.М. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С // Журнал клинической и профилактической медицины. ЖКМП. -2022. № 2. С. 82-85
8. Мухамедов Б.И., Хаджиметов А.А. Оценка нарушений в сосудисто-тромбоцитарных звеньях системы гемостаза у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. №1. 2023 (101). С. 11-15. (14.00.00; №14)
9. Мухамедов Б.И., Мухамедов И.М. Оценка показателей иммунной системы у больных страдающих хроническим вирусным гепатитом С // Тиббиет ва спорт. 2023 №1. С. 56-59. (14.00.00; №23)
10. Мухамедов Б.И., Мухамедов И.М., Садыков А.А. Микроэкологические показатели кишечника у больных хроническим вирусным гепатитом В // Вестник ТМА. № 2. 2023. С. 136-140. (14.00.00; №13)
11. Мухамедов Б.И., Мухамедов И.М. Оценка показателей микроэкологии кишечника у больных хроническим гепатитом С //

Дерматовенерология и эстетическая медицина. №1/2023 (57). С. 66-69. (14.00.00; №1)

12. Mukhamedov B.I., Khojimetov A.A., Rizayev J.A., Koldarova E.V., Saipova N.S., Safarov H.H. Changes in the cytokine and lipid transport system in patients with viral hepatitis C and various dermatological manifestations. //Universum: химия и биология, 6 (120), 2024. (02.00.00; №2)

## **II часть (II бўлим, II part)**

13. Мухамедов Б.И., Ходжиметов А.А. Иммунологические и биохимические основы диагностики калликреин-кининовой системы крови у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера. Методические рекомендации./Ташкент, 2023. -18 с.

14. Мухамедов Б.И., Мирамирова Ш.М., Мухамедов И.М. Оценка эффективности использования пробиотика „Probiocare-Awl” для лечения и профилактики дисбиозов кишечника у больных хроническим вирусным гепатитом С. Методическая рекомендация./ Ташкент, 2024. – 18 с.

15. Ибрагимова Н.С., Пягай Г.Б., Мухамедов Б.И., Ибрагимов О.Д., Маликова Н.Н., Ибрагимова Х.Н. Сурункали тери қичиши билан касалланган беморларни тери микробиотамини холати. «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». IV Международный Конгресс стоматологов. Сб тезисов. Ташкент 2021. С. 714

16. Мухамедов Б.И. Ибрагимова Н.С., Пягай Г.Б., Изменения в микробиоте кожи при иммуновоспалительных дерматозах «Дерматовенерология и косметология: достижения науки в практику» // сб тезисов научно-практической конференции. Ташкент, март 2022. С. 31-33.

17. Мухамедов Б.И., Хаджиметов А.А., Садыков А.А. Взаимосвязь показателей липидного состава сыворотки крови и ацетилятного статуса у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера //scientific journal “Research and education” volume 1 | issue 9 | 2022. 231-240.

18. Mukhamedov B.I., Koldarova E.V. The state of microbiocenosis and local protection factors of the oral cavity in patients with chronic viral hepatitis "C" // scientific journal “Research and education” volume 2 | issue 2| 2023. 4-12

19. Мухамедов Б.И., Ризаев Ж.А., Мухамедов И.М., Халдарбекова Г.З. Нарушения микробиоценоза и местных факторов защиты полости рта у больных страдающих хроническим вирусным гепатитом С и пути их коррекции // International scientific journal science and innovation 2023. С. 1720-1725.

20. B I. Mukhamedov, I M. Mukhamedov, J A. Rizaev, E V. Koldarova, A Sh. Aliev Evaluation of Indicators of the Immune System in Patients Suffering from Chronic Viral Hepatitis B // Дерматовенерология. Косметология. Белоруссия, Минск. 2023. том 9, №2. С. 197-202

21. Мухамедов Б.И., Мухамедов Б.Б., Колдарова Э.В. О защитных механизмах микрофлоры тела человека // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. №1.2023 (101). С. 126.

22. Мухамедов Б.И., Мухамедов Б.Б., Колдарова Э.В. Показатели молекулярно-генетических исследований кожи человека // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. №1.2023 (101). С. 126.