

## ЛАБОРАТОРНОЕ ДЕЛО

UO‘K 616.36-002.2-053.2

### **SURUNKALI VIRUSLI GEPATIT B BILAN KASALLANGAN BOLALARDA JIGAR SHIKASTLANISHINING BIOKIMYOVIY, FIBROGEN VA IMMUN-YALLIG‘LANISH MARKERLARI**

Axundjanova L.L.<sup>1</sup>, Aripov A.N.<sup>1</sup>, Ergasheva S.M.<sup>2</sup>, Xudoyorova Z.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,

<sup>2</sup> Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti, Toshkent

#### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить биохимические, фиброгенные и иммуновоспалительные маркеры поражения печени у детей с хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от активности заболевания.

**Материал и методы исследования.** Образцы крови детей с хроническим вирусным гепатитом В. В крови определяли уровни АЛТ, АСТ, билирубина, общего белка, фибриногена, протромбина, гиалуроновой кислоты, коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста, а также IL-1 $\beta$  и IL-17.

**Результаты.** По мере повышения активности заболевания отмечались увеличение уровней АЛТ, АСТ, билирубина и маркеров фиброгенеза, а также снижение содержания общего белка, фибриногена и протромбина. Наиболее высокие уровни гиалуроновой кислоты, коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста, IL-1 $\beta$  и IL-17 были зарегистрированы в группе с выраженной активностью заболевания.

**Заключение.** Комплексная оценка биохимических, фиброгенных и иммуновоспалительных маркеров имеет важное диагностическое значение для определения активности хронического вирусного гепатита В и риска развития фиброза печени у детей.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, дети, АЛТ, АСТ, фиброз печени, гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, IL-1 $\beta$ , IL-17.

#### SUMMARY

**Objective.** To evaluate biochemical, fibrogenic, and immune-inflammatory markers of liver injury in children with chronic hepatitis B (CHB) according to disease activity.

**Materials and methods.** Blood samples from children with CHB were analyzed. Serum levels of ALT, AST, bilirubin, total protein, fibrinogen, prothrombin, hyaluronic acid, type IV collagen, transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), IL-1 $\beta$ , and IL-17 were determined.

**Results.** Increasing disease activity was associated with elevated levels of ALT, AST, bilirubin, and fibrogenic markers, along with decreased levels of total protein, fibrinogen, and prothrombin. The highest levels of hyaluronic acid, type IV collagen, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , and IL-17 were observed in the group with pronounced disease activity.

**Conclusion.** The combined assessment of biochemical, fibrogenic, and immune-inflammatory markers provides significant diagnostic value for determining CHB activity and the risk of liver fibrosis development in children.

**Keywords:** chronic hepatitis B, children, ALT, AST, liver fibrosis, hyaluronic acid, type IV collagen, IL-1 $\beta$ , IL-17.

Surunkali virusli hepatit B (SVGB) bugungi kunda jahon sog‘liqni saqlash tizimidagi dolzarb infeksiyon kasalliklardan biri bo‘lib hisoblanmoqda. Surunkali jigar kasalliklari oqibatida jigar sirrozi va gepatotsellyulyar karsinomaning rivojlanishi uchun asosiy etiologik omil bo‘lib xizmat qiladi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (WHO) ma‘lumotlariga ko‘ra, 2022-yilda jahon miqyosida 254 milliondan ziyod kishi surunkali hepatit B virusli infeksiyasi bilan kasallangan bo‘lib, kasallikka bog‘liq simptomlar oqibatida yiliga 1 milliondan ziyod o‘lim holati qayd etilgan. Shuningdek, kasallangan

bemorlarning aksariyat qismi simptomlarsiz bo‘lgani uchun erta davolanish choralari kuzatilmagan [8].

Bolalarda hepatit B (HBV) infeksiyasining klinik va biologik xususiyatlari kattalarga nisbatan sezilarli farq qiladi. Ayniqsa, perinatal yoki erta bolalik davridagi bolalarda yuqgan infeksiya organizm immun tizimining o‘ziga xos javob reaksiyasi tufayli uzoq muddat davomida surunkali shaklda saqlanib qoladi. Perinatal davrda zararlangan chaqaloqlarda kasallikning surunkalashish xavfi 90% gacha yetishi, besh yoshgacha bo‘lgan bolalarda esa 25–30% ni tashkil etishi qayd etilgan [9].

Bolalarda surunkali virusli hepatit B infeksiyon kasallik bo'libgina qolmasdan, balki uzoq muddat davom etuvchi surunkali yallig'lanishlar jarayoni sifatida ham qaralib, kelajakda jigar fibrozi, sirroz va hepatotsellyulyar karsinoma kelib chiqishining xavfini oshiruvchi muhim omil deb sanaladi [10].

Surunkali virusli hepatit B ning rivojlanish mexanizmi virusning bevosita sitopatik ta'siri organizmning immun javobi bilan chambarchas bog'liq. Hepatotsitlarning zararlanishi virus replikatsiyasi hamda tug'ma va orttirilgan immunitet tizimlari o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sir natijasida yuzaga keladi. Uzoq muddatli davom etuvchi immun-yallig'lanish reaksiyalari hepatotsit hujayralarining nekrozi, yallig'lanish infiltratsiyasi va ekstratsellyulyar matriks komponentlarining ortiqcha sintezini rag'batlantirib, fibrogenez jarayonining faollashuviga sabab bo'ladi [2,11]. So'nggi yillardagi tadqiqotlar HBV infeksiyasida faqat virusologik ko'rsatkichlarni emas, balki immun-yallig'lanish va fibrogenez markerlarini ham kompleks baholashga alohida e'tibor qaratmoqda.

Klinik amaliyotda surunkali virusli hepatit B faolligini baholashda asosan alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), gamma-glutamilttransferaza (GGT), ishqoriy fosfataza, bilirubin, umumiy oqsil, albumin, fibrinogen hamda protrombin kabi biokimyoviy ko'rsatkichlardan bevosita foydalaniladi. Biroq mazkur markerlar jigar hujayralarining sitolitik shikastlanishi, xolestaz va jigarning sintetik funksiyasidagi o'zgarishlarni bevosita baholash imkonini bersa-da, ular har doim ham jigar to'qimasidagi morfologik o'zgarishlarini hamda fibroz darajasining umumiy holatini to'liq aks ettira olmaydi. Ba'zi bemorlarda ALT va AST ko'rsatkichlari normal yoki biroz oshgan bo'lishiga qaramay, jigar biopsiyasi yoki elastografiya natijalarida sezilarli fibrotik o'zgarishlar aniqlangani ma'lum [2,6,10]. Mazkur holat jigar shikastlanishlarini to'liq baholashda qo'shimcha noinvaziv laborator markerlardan foydalanish zarurligini ko'rsatadi.

Fibrogenez jarayonini aks ettiruvchi biomarkerlar klinik-dagnostika amaliyotida alohida ahamiyatga ega. Gialuron kislotasi ekstratsellyulyar matriksning asosiy komponentlaridan biri bo'lib, uning qondagi konsentratsiyasi jigar fibrozining rivojlanish darajasi bilan bevosita bog'liq. IV turdagi kollagen bazal membrananing muhim tarkibiy qismini tashkil etib, fibrogenez faollashganda uning sintezi sezilarli darajada ortadi. Transformatsion o'sish omili  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) esa jigar yulduzsimon hujayralarini faollashtiruvchi asosiy profibrogen sitokin, kollagen va boshqa matriks oqsillari sintezini rag'batlantiradi [5,6,8].

Surunkali virusli hepatit B patogenezida immun-yallig'lanish mediatorlari muhim ahamiyatga ega. Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) va interleukin-17 (IL-17) yallig'lanish jarayonining davomiyligini ta'minlash, immun hujayralarni faollashtirish hamda fibrogenezni rag'batlantirishda ishtirok etadi. IL-17 ning jigar

yulduzsimon hujayralarini faollashtirishi, kollagen sintezini kuchaytirishi va fibrotik o'zgarishlarni jadallashtirishi ko'plab eksperimental hamda amaliy-klinik tadqiqotlarda isbotlangan [1,3,4]. Ushbu sitokinlarning miqdorini aniqlash kasallik holatini baholash va jigar fibrozi rivojlanish xavfini boshqarishda muhim qo'shimcha mezon bo'lib xizmat qilishi mumkin.

So'nggi yillarda biokimyoviy, fibrogen va immun-yallig'lanish markerlari alohida o'rganilgan bo'lishiga qaramay, ayniqsa pediatrik populyatsiyada ularni kompleks baholashga qaratilgan tadqiqotlar soni cheklangan. O'zbekiston bolalar populyatsiyasida esa surunkali virusli hepatit B bilan kasallangan bemorlarda ushbu markerlarning o'zaro bog'liqligi, kasallikning faollik darajalari va jigar fibrozi bilan aloqadorligi yetarli darajada o'rganilmagan. Bu esa kasallikni erta aniqlash, og'irlik darajasini baholash va prognozini belgilash uchun yangi ilmiy ma'lumotlar olish zaruratini yuzaga keltiradi. Surunkali virusli hepatit B bilan kasallangan bolalarda jigar shikastlanishining biokimyoviy, fibrogen va immun-yallig'lanish markerlarini kompleks baholash, ularning kasallik faollik darajalari hamda jigar fibrozi rivojlanishi bilan o'zaro bog'liqligini aniqlash ushbu tadqiqotning dolzarbligini belgilaydi.

#### TADQIQOT MAQSADI

Pediatriya klinik-dagnostik amaliyotida jigar shikastlanishining biokimyoviy, fibrogen va immun-yallig'lanish markerlarini kompleks baholash, kasallikning faollik darajalari va jigar fibrozi rivojlanishi bilan o'zaro bog'liqligini aniqlash hamda klinik amaliyotda qo'llash mumkin bo'lgan diagnostik algoritmlarni takomillashtirish.

#### MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida surunkali virusli hepatit B bilan kasallangan bolalar ishtirokida o'tkazildi. Tadqiqotga surunkali virusli hepatit B tashxisi klinik, laborator va virusologik mezonlar asosida tasdiqlangan bemorlar kiritildi. Taqqoslash maqsadida yosh va jins bo'yicha mos sog'lom bolalardan iborat nazorat guruhi shakllantirildi.

Tadqiqotga surunkali virusli hepatit B tashxisi tasdiqlangan jami n=70 nafar bola kiritildi. Bemorlar patologik jarayonning faollik darajasiga qarab ikki guruhga ajratildi: 1-guruh – kasallik o'rtacha faollik darajasi bilan kechgan bolalar (n=35); 2-guruh – kasallik yaqqol faollik darajasi bilan kechgan bolalar (n=25). Nazorat guruhini yosh va jins bo'yicha mos, somatik jihatdan sog'lom (n=10) nafar bola tashkil etdi. Barcha bolalarda och qoringa vena qonidan olingan namunalar tekshirildi. Tashxis klinik-anamnestik ma'lumotlar, serologik markerlar va virusologik tekshiruv natijalari PZR BioSan GENERATOR 96 amply seans asosida tasdiqlandi.

Qon zardobida ALT, AST, laktatdehidrogenaza (LDH), ishqoriy fosfataza (ALP), gamma-glutamilttransferaza (GGT), umumiy bilirubin, umumiy oqsil, fibrinogen va protrombin miqdori umumqabul qilingan

biokimyoviy usullar cOBOS 6000 bilan analizatori Roche reagent to'plami yordamida aniqlandi. Umumiy qon tahlili ko'rsatkichlari – gemoglobin, trombositlar va leykotsitlar miqdori Mindray 6000 analizatori EChT miqdori panchenkov apparatida o'rganildi.

Lipid almashinuvi ko'rsatkichlari – umumiy xolesterin, yuqori, past va juda past zichlikdagi lipoproteinlar, triglitseridlar, umumiy lipidlar va fosfolipidlar fermentativ-kolorimetrik usulda aniqlandi. Lipid peroksidlanishi va antioksidant himoya tizimining holati malon dialdegid (MDA) va dien konyugatlari (DK) miqdori, shuningdek superoksiddismutaza (SOD) va katalaza (KT) faolligi bo'yicha spektrofotometrik usulda baholandi. Energetik almashinuv ko'rsatkichlari – ATF, ADF, AMF hamda siklik nukleotidlar (c.AMF va c.GMF) miqdori, shuningdek MDH, NADF-MDH, NADF-IDH va SDG fermentlari faolligi spektrometrik ELISA microplate reader usul bo'yicha o'rganildi.

Fibrogenez markerlari – gialuron kislotasi, IV turdagi kollagen va transformatsion o'sish omili, shuningdek immun-yallig'lanish markerlari – IL-1 $\beta$  va IL-17 miqdori qon zardobida ferment bog'liq immunosorbent tahlil (IFA) usuli bilan Cobos 6000 analizatori roche reagent yordamida hamda sitokinlar darajasini aniqlashda TM Biochip texnologiyasi yordamida bemor namunasida bir nechta tahliliy moddalarni aniqlash uchun qollanildi. Randox Biochip yadro texnologiyasi, turli sitokinlar va o'sish omillariga xos bo'lgan immobilizatsiyalangan antikorlarning diskret sinov maydonlarini o'z ichiga olgan qattiq holatdagi qurilma. Bir qator sitokinlar uchun sendvich kimyoluminesans immunoassay qo'llaniladi. Namunadagi sitokinnarning ko'tarilgan darajasi horseradish peroksidaza (HRP) bilan belgilangan antikorlarning

bog'lanishining kuchayishiga va shu tariqa emissiya qilingan xemiluminesans signalining oshishiga olib keladi.

Olingan natijalar variatsion statistika usullari yordamida qayta ishlandi. Miqdoriy ko'rsatkichlar o'rtacha arifmetik qiymat va uning o'rtacha xatosi ( $M \pm m$ ) ko'rinishida ifodalandi. Guruhlararo farqlarning ishonchligi Student t-mezoni yordamida baholandi; farqlar  $p < 0,05$  bo'lganda statistik jihatdan ishonchli deb hisoblandi.

Statistik ishlov berish Intel protsessorli IBM shaxsiy kompyuteridan foydalanilgan. Pentium. Microsoft Spreadsheets tomonidan taqdim etilgan vositalar yordamida amalga oshirilgan matematik usullar Excel 5.0. Variatsion qatorlarni tavsiflash uchun statistik ko'rsatkichlar ishlatilgan: o'rtacha arifmetik, standart og'ish, o'rtacha arifmetik xato, Student t-testi, korrelyatsiya koeffitsienti.

#### NATIJALAR

Qonda ALT va AST darajasining normal yoki biroz ko'tarilishi fonida 2 yil davomida dinamik kuzatuv paytida, HBV ning “faol bo'lmagan tashilishi” deb taxmin qilish mumkin, bu bosqichda jigar fibrozi F0 90% hollarda, 10% da jigar fibrozi F1 bosqichida tashxis qo'yilgan. Jarayonning og'irligi oshishi bilan bemorlarning 25 foizida F2 va 5 foiz - F3 fibroz rivojlanadi, bu o'sish omili 2,5 baravariga o'zgaradi, bu fibrozning F1-F2 bosqichlariga to'g'ri keladi. Aniq faollik bilan gialuron kislotasi darajasining oshishi aniqlandi. 1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, o'rtacha faollikda ham, gialuron kislotasi, IV turdagi kollagen darajasining 2,6-5 baravar ortishi aniqlandi, bu F2 - F3 fibroz bosqichlariga to'g'ri keladi.

1-jadval

**Gepatit B bilan kasallangan bolalarning qon zardobida fibroz shakllanishi ko'rsatkichlari**

| Ko'rsatkichlar                       | Nazorat                  | O'rtacha SVGB faolligi     | Yaqqol SVGB faollik        |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Gialuron kislotasi (ng/ml)           | 48,5 $\pm$ 4,6<br><0,001 | 89,9 $\pm$ 4,1<br><0,001   | 172,4 $\pm$ 12,8<br><0,001 |
| Kollagen turi IV (ng/ml)             | 90,2 $\pm$ 6,1           | 135 $\pm$ 13,6<br><0,001   | 184,2 $\pm$ 15,4<br><0,001 |
| Transformatsion o'sish omili (ng/ml) | 112,6 $\pm$ 8,4          | 195,5 $\pm$ 11,1<br><0,001 | 235,4 $\pm$ 12,1<br><0,001 |

Bolalarda jigarining funktsional holatini aks ettiruvchi qonning ba'zi biokimyoviy ko'rsatkichlari o'rganildi. 2-jadvalda keltirilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, surunkali virusli hepatit B (SVGB) bilan kasallangan bolalarda o'rganilgan qon ko'rsatkichlari patologik jarayon faolligi darajasiga qarab sezilarli darajada o'zgaradi. Sitoliz ko'rsatkichlari tahlili shuni ko'rsatdiki, patologik jarayonning o'rtacha faollik darajasiga ega bo'lgan bolalarda qondagi ALT va AST miqdori nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan mos ravishda 6,6 va 6,4 baravar yuqori bo'lgan. Gepatit faolligi darajasining ortishi bilan ushbu ko'rsatkichlarning yanada yaqqol oshishi kuzatiladi. Ayniqsa, SGBning yuqori faollik darajasiga ega bo'lgan bolalarda bu o'zgarishlar keskin namoyon bo'ladi.

Mazkur guruhda ALT miqdori nazorat qiymatiga nisbatan 11,4 baravar, AST esa 8,7 baravar yuqori bo'lgan. LDH faolligi ham patologik jarayonning faollik darajasiga bog'liq ravishda o'zgaradi.

Biroq ushbu o'zgarishlarning ifodalanish darajasi ALT va AST ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlarga nisbatan kamroq bo'lgan. Xolestaz ko'rsatkichlari ham sezilarli darajada oshadi. Umumiy qon bilirubin - 87,4%, GGT faolligi - 75,2%, ALP faolligi - 3,7 marta oshdi. Ferment faolligi patologik jarayonning rivojlanishiga mutanosib ravishda ortdi ( $p < 0,05$ ).

Umumiy qon tekshiruvi ko'rsatkichlari orasida gemoglobin, leykotsitlar miqdori sezilarli darajada kamaydi va EChT darajasi oshdi (3-jadval).

Bolalarda qonning ba'zi biokimyoviy ko'rsatkichlari Gepatit B faolligiga qarab, (M±m)

| Ko'rsatkichlar            | Nazorat     | SVGB                      |                         |
|---------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------|
|                           |             | O'rtacha faollik darajasi | Yaqqol faollik darajasi |
| ALT (μmol/l.s)            | 0,38±0,02   | 2,50±0,07*                | 4,33±0,22*              |
| AST ( μmol/l.s)           | 0,28±0,01   | 1,80±0,06*                | 2,45±0,12*              |
| LDH (E/L)                 | 218,4±7,4   | 298,9±9,4*                | 368,8±12,9*             |
| ALP (U/l)                 | 177,2 ±12,1 | 565,2±14,5 *              | 687,2±22,1 *            |
| GGT (U/l)                 | 37,0±2,5    | 59,9±1,5 *                | 66,2±4,1 *              |
| Umumiy bilirubin (μmol/l) | 12,22±1,10  | 24,80±1,74*               | 38,70±2,9 *             |
| Umumiy protein (g/l)      | 70,0±5,0    | 58,1 ±3,4                 | 54,8±3,6 *              |
| Fibrinogen (g/l)          | 3,0±0,2     | 2,5 ±0,2                  | 2,0±0,1 *               |
| Protrombin (%)            | 82,2±2,9    | 73,0±5,4 *                | 68,0±5,1 *              |

\* - nazoratga nisbatan ishonchlilik ( $p < 0,05$ )

Gepatit B bilan og'rigan bemorlarda umumiy qon tahlili ko'rsatkichlari

| Ko'rsatkichlar         | Nazorat  | Gepatit B  |
|------------------------|----------|------------|
| Gemoglobin (g/l)       | 112±7,7  | 100±5,3*   |
| Trombotsitlar (×109/l) | 226±16,2 | 203,5±12,5 |
| Leykotsitlar (×109/l)  | 6,3±0,5  | 3,7±0,2*   |
| EChT (mm/soat)         | 3,6±0,4  | 9,6±0,8*   |

Ma'lumki, lipidlar hujayra tuzilishining tarkibiy qismlaridan biridir. Triglitseridlar (TG) miqdori nazorat guruhidagilarga nisbatan 159,8% va 169,6% ga oshadi. Patologik jarayonning faolligi oshishi bilan bu tendentsiya o'sib boradi va umumiy lipidlarning tarkibi

oshadi. Bu, ayniqsa, surunkali gepatitning og'ir faolligi bo'lgan bolalarda aniq ko'rinadi, bu erda OL, CL va TG tarkibidagi o'sish mos ravishda 56,0%, 110,7% va 170% ni tashkil qiladi. Ushbu tadqiqotlar natijalari 4-jadvalda keltirilgan.

Gepatit B bo'lgan bolalarning qonida lipid almashinuvining ko'rsatkichlari

| Ko'rsatkichlar | Nazorat   | Surunkali gepatit B |                |
|----------------|-----------|---------------------|----------------|
|                |           | O'rtacha faollik    | Yaqqol faollik |
| CL (mmol/l)    | 2,42±0,18 | 4,40±0,15*          | 5,10±0,29*     |
| OL (g/l)       | 3,59±0,25 | 4,60±0,16*          | 5,60±0,24*     |
| TG ( mmol/l)   | 0,92±0,07 | 2,39±0,05*          | 2,48±0,12*     |
| FL ( mmol/l)   | 7,60±0,50 | 5,12±0,15*          | 4,24±0,18*     |
| CL/FL          | 0,32±0,01 | 0,86±0,05*          | 1,20±0,07*     |

\*nazoratga nisbatan hisoblangan  $p < 0,05$  ishonchliligi

Shunga o'xshash, ammo kamroq aniq dinamika qondagi b-lipoproteinlar tarkibini o'rganishda kuzatiladi. Shu bilan birga, tekshirilayotgan bolalarning qonida umumiy fosfolipidlar (OFL) miqdori o'zgaradi. Patologik jarayonning faolligi oshishi bilan biologik membranalarni qurish uchun muhim bo'lgan ushbu substrat tarkibining pasayishi kuzatiladi.

Shunday qilib, o'rtacha va aniq faoliyat bilan OFL tarkibi mos ravishda 32,6% va 44,2% ga kamayadi. Qon OFL tanqisligi mexanizmlarini, shuningdek, sitodestruksiya mexanizmlarini tushuntirish uchun biz qondagi lipid peroksidlanish mahsulotlarining tarkibini o'rgandik.

Jigar lipidlar almashinuvining markazi bo'lib, xolesterin, triglitseridlar va apolipoproteinlarni sintez qiladi va ularni qon oqimiga juda past zichlikdagi lipoproteinlar (JPZL) sifatida chiqaradi. Hozirgi vaqtda turli sinflarning lipoproteinlari turli xil aterogen xususiyatlarga ega ekanligi aniqlandi.

Surunkali gepatit B bo'lgan bolalarning qon zardobidagi lipid profili sezilarli darajada o'zgardi: TC tarkibi 101,2% ga, LDL - 74,1% ga, JPZL - 62,5% ga oshdi, HDL tarkibi 28,3% ga kamaydi, MDA tarkibi 4 marta, DK - 1,9 marta oshdi, KT faolligi 34,1% ga kamaydi (5-jadval).

Binobarin, patologik jarayonning faolligi oshgani sayin, LPO jarayonlarining intensivligi ham sezilarli darajada oshadi, bu sitodestruksiya mexanizmlarida va hujayraning "qulashi"ni to'ldirish mexanizmlarining to'lovga layoqatsizligida muhim ahamiyatga ega.

Surunkali gepatitning o'rtacha va og'ir faolligi bilan qondagi malon dialdegidni (MDA) nazorat bilan solishtirganda mos ravishda 2,8 va 3,3 marta ortadi (1-rasm). Dien konjugatlari (DK) tarkibini o'rganishda deyarli o'xshash dinamikani kuzatish mumkin. Ushbu fonda rasmdan ko'rinib turibdiki, antioksidant fermentlar - SOD va katalaza faolligini sezilarli darajada inhibe qilish.

Lipid profilining parametrlari, (M±m)

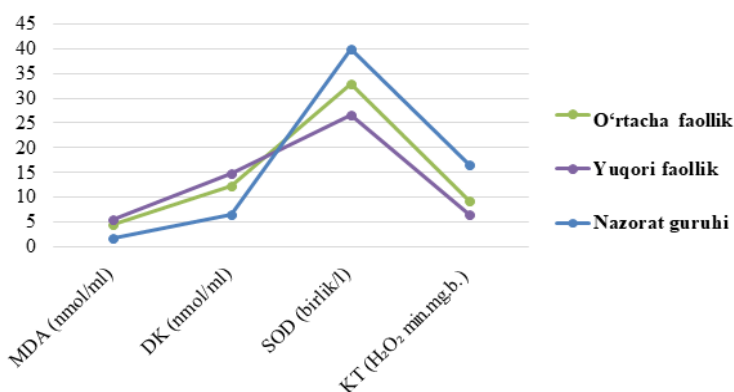
| Ko'rsatkichlar                                                    | Nazorat    | bemorlar    |
|-------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Umumiy xolesterin, mmol/l                                         | 2,42±0,18  | 4,87±0,31*  |
| Yuqori zichlikdagi lipoproteinlar, mmol/l                         | 1,45±0,08  | 1,04±0,02*  |
| Past zichlikdagi lipoproteinlar, mmol/l                           | 3,33±0,18  | 5,80±0,21*  |
| Juda past zichlikdagi lipoproteinlar, mmol/l                      | 0,56±0,04  | 0,91±0,04*  |
| Triglitsridlar, mmol/l                                            | 0,84±0,06  | 2,33±0,18*  |
| MDA (nmol/ml)                                                     | 1,84±0,12  | 7,31±0,44*  |
| DK (nmol/ml)                                                      | 6,72±0,42  | 12,87±1,09* |
| Eritrositlardagi SOD (u/l)                                        | 42,3±3,2   | 26,35±1,54* |
| Eritrositlarda KT (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min/mg protein) | 15,22±1,34 | 10,03±0,97* |

\* - nazoratga nisbatan ishonchlilik ( $p < 0,05$ )

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari SVGB sharoitida katta dispers oqsillar sintezini bostirish va nozik dispers oqsillar ulushining ko'payishi tufayli aniq fermentemiya, giperbilirubinemiya, gipoproteinemiya mavjud degan xulosaga kelishimizga imkon beradi, giperlipidemiya va umumiy fosfolipidlarning etishmovchiligi, asosan, lipid peroksidlanish reaksiyasining kuchayishi va antioksidant tizimning bostiruvchi fermentlari.

Ma'lumki, hujayralarning hayotiy faoliyatini ta'minlaydigan barcha reaksiyalar energiyaga bog'liq. Shuning uchun energiya ishlab chiqarish va energiya

iste'molidagi har qanday buzilishlar hujayralar, organlar va organizmlarning funksional va metabolik holatiga ta'sir qiladi. Patologik jarayonning barqarorlashuvini ta'minlash, tiklanish jarayonlarini boshlash uchun zarur shart-sharoitlarni yaratish uchun energiya tizimlarining ishi talab qilinadigan surunkali patologiya sharoitida bu masala ayniqsa muhim bo'ladi. Hujayralarning energiya tizimlarining noto'g'ri moslashuvi sharoitida patologik jarayonning rivojlanishi va uning yangi sifat darajasiga o'tishi uchun sharoitlar yaratiladi.



SVGB faolligi darajasiga qarab bolalar qonida LPO-AOS parametrlarining o'zgarishi.

Kasallikning davrlariga qarab energiya almashinuvi tizimidagi o'zgarishlarning mohiyatini aniqlash uchun biz surunkali gepatit B bilan kasallangan bolalarning

tiklanish davridagi qondagi adenil nukleotidlarining tarkibini o'rgandik. Ushbu tadqiqotlar natijalari 6-jadvalda keltirilgan.

SVGB bo'lgan bolalarning qonida adenil nukleotidlarining tarkibi

| Ko'rsatkichlar  | Nazorat guruhi | Surunkali gepatit B  |                       |
|-----------------|----------------|----------------------|-----------------------|
|                 |                | O'rta faollik (n=22) | Yaqqol faollik (n=15) |
| ATP (mg %)      | 79,44±5,42     | 61,29±4,12*          | 59,46±4,72 <0,05      |
| ADP (mg %)      | 14,71±0,97     | 18,33±1,21           | 21,87±1,21 >0,05      |
| AMP (mg %)      | 2,66±0,13      | 4,43±0,24*           | 3,70±0,18* >0,05      |
| ATP/ADP indeksi | 5,40±0,41      | 3,36±0,22*           | 2,75±0,25* <0,05      |
| c.AMP (nmol/ml) | 21,33±1,30     | 38,76±1,68*          | 42,75±0,25* <0,05     |
| c.GMP (nmol/ml) | 6,19±0,47      | 12,47±0,97*          | 42,14±1,77* <0,001    |
| cAMP /c.GMP     | 3,45±0,22      | 3,11±0,18*           | 10,92 ±0,52* <0,05    |

\* - me'yorga nisbatan ishonchlilik ( $p < 0,05$ );

P - davolashdan oldin shunga o'xshash ko'rsatkichga nisbatan ishonchliligi.

Taqdim etilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, surunkali gepatit B bo'lgan bolalarning qonida o'rtacha faollik bilan ATP tarkibi nazorat qiymatiga nisbatan 22,9% ga, aniq faollik bilan - 25,2%ga kamayadi. AMP darajasi 1,6 barobar ortadi.

ADP tarkibi o'rtacha va og'ir faollik bilan nazorat qiymatiga nisbatan mos ravishda 24,6% va 48,7% ga oshadi. Shunga o'xshash rasm AMP tarkibida kuzatiladi. Ushbu o'zgarishlar yuqori pH tarkibi fonida kuzatiladi. Adenil nukleotidlari tarkibidagi biz topilgan o'zgarishlar ATP/ADP indeksi qiymatining pasayishiga olib keladi (nazorat qiymatiga nisbatan 37,8% va 49,1% ga).

Makroergik birikmalarning siklik shakllari ham ma'lum siljishlarga uchraydi. 6-jadvaldan ko'rinib turibdiki, o'rtacha faollik bilan cAMP va cGMP tarkibi nazorat bilan solishtirganda mos ravishda 81,7% va

101,5% ga oshadi; cGMP mos ravishda 2,0 va 6,8 marta oshadi (6-jadval).

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqotlar asosida bolalarda SVGB sharoitida jigarning funktsional holatida, immun-yallig'lanish reaksiyasini amalga oshirishda, energiya ishlab chiqarish jarayonida sezilarli buzilishlar mavjud degan xulosaga kelish mumkin. Ushbu buzilishlar sitodestruktiv jarayonning rivojlanishi, lipidlar peroksidlanishi reaksiyalarining kuchayishi, antioksidant himoya tizimining izdan chiqishi, immun tizimining T-hujayralar bo'g'inining disorganizatsiyasi va hujayralar, tabiiy qotillar hamda immunotsitlarning apoptoz orqali o'limining tezlashishi, shuningdek, energiya resurslari tanqisligi fonida sitokinlar va signal molekularini ishlab chiqarishning faollashuvi bilan tavsiflanadi.

7-jadval

**Gepatit B bilan og'rigan bolalarning qonida energiya ishlab chiqarishda ishtirok etuvchi fermentlar faolligining o'zgarishi**

|                                    | MDH dan ortiq<br>mmol /l.min | NADP-MDH<br>mmol/l.min    | NADP-IDH<br>mmol/l.min    | SDG<br>mmol/l.min        | ATP<br>mmol/l               |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Nazorat (K1)                       | 19,1±1,15                    | 9,98±0,32                 | 10,8±0,37                 | 0,66±0,07                | 689,50±59,2                 |
| Kuchayish davri (qabul qilinganda) |                              |                           |                           |                          |                             |
| SVGB (K2) O'rta<br>faollik         | 45,84±4,12<br>P K1 <0,001    | 17,67±0,37<br>P K1 <0,001 | 24,8±2,32<br>PK1 <0,001   | 4,33±0,37<br>P K1 <0,001 | 450,29±31,44<br>P K1 <0,001 |
| SVGB (K3) Yaqqol<br>faollik        | 63,85±5,33<br>P K1 <0,001    | 30,51±2,67<br>R K1 <0,001 | 36,67±2,67<br>R K1 <0,001 | 5,17±0,44<br>R K1 <0,001 | 312,64±24,45<br>R K1 <0,001 |

P K1 - sog'lom bolalar guruhiga nisbatan ishonchlilik.

P k2 - SVGB o'rtacha faolligi bo'lgan bolalar guruhiga nisbatan ishonchlilik.

P k3 - Og'ir SVGB faolligi bo'lgan bolalar guruhiga nisbatan ishonchlilik.

Belgilangan buzilishlarning jiddiyligi va yo'nalishi ma'lum darajada SVGB shakliga bog'liq. Kasallikning aniq kursi bo'lgan bolalarda eng aniq siljishlar kuzatiladi. Shuni ham ta'kidlash kerakki, mitoxondriyal membranalarining beqarorligi tufayli va surunkali virusli gepatit kursining shakliga qarab, immunoinflamatuar javob va sitodestruksiyani amalga oshirish mexanizmlarida ma'lum farqlar mavjud. c.AMP va c.GMP fermentlarining faolligi oshadi: gepatitning o'rtacha faolligi bilan 1,5 marta va 1,7 marta, jarayonning aniq faolligi bilan mos ravishda 1,6 va 2,0 marta.

Binobarin, bolalar qonida SVGB sharoitida metabolik jarayonlarning asosiy energiya substrati bo'lgan adenil nukleotid - ATP ning aniq etishmasligi mavjud. Bu prekursorlardan ATP resintezining blokadas tufayli yuzaga keladi, bu qonda ADP va AMP ning ortiqcha miqdori bilan tasdiqlanadi.

Surunkali virusli gepatit B bilan kasallangan bolalar qonida energiya hosil bo'lishida ishtirok etuvchi fermentlar faolligi ham sezilarli o'zgardi (7-jadval). Patologik jarayonning o'rtacha faolligida MDH faolligi nazorat guruhi ko'rsatkichiga nisbatan 2,4 marta, NADP-MDH - 1,8 marta, NADP-IDH - 2,3 marta, SDG esa 6,6 marta yuqori bo'ldi. Kasallik yaqqol faollik bilan kechganda ushbu ko'rsatkichlar mos ravishda 3,3; 3,1; 3,4 va 7,8 martagacha oshdi ( $p < 0,001$ ). Shu bilan birga, qondagi ATP miqdori aksincha kamaydi: o'rtacha

faollikda nazorat qiymatiga nisbatan 34,7% ga, yaqqol faollikda esa 54,7% ga pasaydi. Bu jigarda energiya hosil qiluvchi fermentlar tizimining kuchayishi ATP tanqisligini to'la qoplay olmasligini ko'rsatadi.

Jigarning energiya hosil qiluvchi funksiyasi holatini tashxislash uchun surunkali gepatit bilan og'rigan bemorlarning qonida ATP va c.AMP ni aniqlash tavsiya etiladi.

Tadqiqotda surunkali virusli gepatit B bilan kasallangan bolalar qonida immun-yallig'lanish javobini tavsiflovchi sitokinlar - IL-1 $\beta$  va IL-17 miqdori ham o'rganildi (8-jadval). Yallig'lanishni rag'batlantiruvchi IL-1 $\beta$  miqdori kasallikning faollik darajasiga mutanosib ravishda ortdi: o'rtacha faollikda nazorat guruhi ko'rsatkichiga nisbatan 4,0 marta (28,4 pg/l ga qarshi 112,5 pg/l), yaqqol faollikda esa 4,8 marta (136,7 pg/l) yuqori bo'ldi. IL-17 miqdorining oshishi surunkali virusli gepatit B bilan kasallangan bolalarning 42 foizida qayd etildi; ushbu ko'rsatkich o'rtacha faollikda nazoratga nisbatan 3,1 marta (1,24 pg/l ga qarshi 3,8 pg/l), yaqqol faollikda esa 4,5 marta (5,6 pg/l) ortdi.

Shunday qilib, qondagi sitokinlar miqdorining sitoliz, xolestaz va fibrogenez markerlari bilan mutanosib ravishda ortishi ushbu yallig'lanishni rag'batlantiruvchi mediatorlarning surunkali virusli gepatit B patogenezida hamda jigar fibrozining shakllanishida ishtirok etishidan dalolat beradi.

**Surunkali virusli gepatit B bilan kasallangan bolalar qonida sitokinlar ko'rsatkichlari**

| Ko'rsatkichlar      | Nazorat guruhi | O'rtacha SVGB faolligi | Yaqqol SVGB faolligi |
|---------------------|----------------|------------------------|----------------------|
| IL-1 $\beta$ (pg/l) | 28,4           | 112,5                  | 136,7                |
| IL-17 (pg/l)        | 1,24           | 3,8                    | 5,6                  |

Izoh: nazoratga nisbatan farqlar ishonchli ( $p < 0,05$ ).

**XULOSA**

O'tkazilgan tadqiqot natijalari surunkali virusli gepatit B bilan kasallangan bolalarda jigar shikastlanishining bir necha laborator ko'rsatkichlarini o'zgarishi bilan kechishini ko'rsatdi. Kasallik faollik darajalarining ortishi bilan sitoliz va xolestaz markerlari – ALT, AST, LDH, ishqoriy fosfataza, GGT va bilirubin miqdori oshib, jigarining sintetik funksiyasini aks ettiruvchi umumiy oqsil, fibrinogen va protrombin ko'rsatkichlarining pasayishi qayd etildi. Bu holat patologik jarayon kengaygani sari gepatotsitlar zararlanishining ortishi hamda jigar funksional yetishmovchiligining kuchayishini tasdiqlaydi.

Fibrogenez markerlari – gialuron kislotasi, IV turdagi kollagen va transformatsion o'sish omillari darajalarining oshishi jigar fibrozining shakllanishi va rivojlanishida ushbu ko'rsatkichlarning muhim diagnostik ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi. Energetik almashinuv ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar, xususan ATP miqdorining kamayishi va adenil nukleotidlar nisbatining buzilishi, surunkali gepatit B sharoitida hujayra energetik ta'minoti izdan chiqishini ko'rsatdi. IL-1 $\beta$  va IL-17 miqdorining oshishi esa kasallik faollik darajalarining, yallig'lanish jarayonlarining hamda fibrogenez o'rtasida uzviy bog'liqlik mavjudligini tasdiqladi.

Biokimyoviy, fibrogen, energetik va immun-yallig'lanish markerlarini kompleks baholash surunkali virusli gepatit B bilan kasallangan bolalarda jigar shikastlanishi og'irligini aniqlash, fibroz rivojlanish xavfini baholash va bemorlarni dinamik kuzatishda muhim diagnostik yondashuv hisoblanadi.

**ADABIYOTLAR**

1. Asandem DA, Segbefia SP, Kusi KA, Bonney JHK. Hepatitis B Virus Infection: A Mini Review//Viruses. 2024; 16(5):724.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection// Journal of Hepatology. 2017; 67(2):370–398.
3. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside//Journal of Hepatology. 2020; 73:1044–1056.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management (CG165). London: NICE; 2013 (updated 2017).
5. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update//Hepatology International. 2016; 10(1):1–98.
6. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines// Journal of Hepatology. 2013; 59(4):814–829.
7. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance//Hepatology. 2018; 67(4):1560–1599.
8. World Health Organization. Global hepatitis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
9. World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2024.
10. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
11. World Health Organization. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017.