

Stages of Anemia Development in Viral Hepatitis C

Boboraximova Ro'zixon

2nd-year Master's Student in Laboratory Diagnostics, Andijan State Medical Institute

Abstract

In the pathogenesis of chronic viral hepatitis C (CVHC), the impairment of the hematopoietic system, particularly the formation of anemic syndrome, constitutes one of the most prevalent and severe extrahepatic complications. Throughout the progression of the disease, the disruption of erythropoiesis does not occur stochastically but evolves through systemic stages governed by strict molecular and hemodynamic principles. This study aims to evaluate the pathophysiological transformation of the erythroid lineage in patients with CVHC and to classify the stages of anemia development using precise clinico-laboratory criteria. Within a prospective clinico-laboratory monitoring framework, the hematological, biochemical, and immunochemical parameters of 210 patients diagnosed with viral hepatitis C (encompassing fibrosis stages F1 to F4) were comprehensively analyzed over an 18-month period. Multivariate dispersion and correlational modeling outcomes demonstrated that the pathogenetic progression of anemia encompasses three interrelated stages. In the initial stage (F1-F2), an "iron blockade" predominates, driven by a profound elevation in serum hepcidin levels (54.6 ± 11.2 ng/mL), thereby inducing functional iron deficiency. The second stage (F3) is characterized by hypersplenic activation and erythrocyte sequestration secondary to portal hypertension, presenting synchronously with thrombocytopenia and reticulocytosis ($3.1 \pm 0.5\%$). The third terminal stage (F4, cirrhosis) is defined by the cessation of endogenous erythropoietin (EPO) synthesis (14.2 ± 3.8 mIU/mL) resulting from hepatorenal axis degradation, and the absolute suppression of bone marrow erythroid reserves (soluble transferrin receptors – sTfR > 4.5 mg/L). The integral dynamic profiling of molecular markers such as serum hepcidin, sTfR, and EPO (AUC = 0.914) serves as a highly accurate objective

laboratory substrate for early differentiation of anemia etiology, anticipation of complications, and correct personalization of antianemic interventions (transfusions, EPO stimulating agents, or iron chelators).

Keywords

Stages of Anemia Development in Viral Hepatitis C, Hepcidin, Erythropoiesis, Portal Hypertension, Hypersplenism, Soluble Transferrin Receptors (sTfR), Laboratory Diagnostics.

Virusli gepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlari

Boboraximova Ro'zixon

Andijon davlat tibbiyot instituti, Laboratoriya ishi yo'nalishi 2-bosqich magistratura talabasi.

Annotatsiya

Surunkali virusli gepatit C (SVGC) patogenezida qon yaratish tizimining zararlanishi, xususan, anemik sindromning shakllanishi eng ko'p uchraydigan va og'ir kechuvchi ekstrajigar asoratlardan biri hisoblanadi. Kasallik progressivlashuvi davomida eritropoezning buzilishi stoxastik (tasodifiy) tarzda emas, balki qat'iy molekulyar va gemodinamik qonuniyatlarga bo'ysunuvchi tizimli bosqichlar asosida rivojlanadi. Ushbu tadqiqot SVGC bilan xastalangan bemorlarda eritroid o'simta faoliyatining patofiziologik transformatsiyasini baholash hamda anemiyaning rivojlanish bosqichlarini aniq klinik-laborator mezonlar yordamida tasniflashga qaratilgan. Prospektiv kliniko-laborator monitoring doirasida virusli gepatit C (F1 dan F4 gacha bo'lgan turli fibroz darajalari) bilan kasallangan 210 nafar bemorning gematologik, biokimyoviy va immunokimyoviy ko'rsatkichlari 18 oy mobaynida chuqur tahlil qilindi. Ko'p o'lchovli dispersiyaviy va korrelyatsion modellashtirish natijalari shuni ko'rsatdiki, anemiyaning patogenetik taraqqiyoti uchta o'zaro bog'liq bosqichni qamrab oladi. Dastlabki bosqichda (F1-F2) zardob gepsidini miqdorining keskin ortishi (54.6 ± 11.2 ng/ml) hisobiga kelib chiquvchi "temir blokadası" ustunlik



qilib, funksional temir tanqisligini yuzaga keltiradi. Ikkinchi bosqich (F3) portal gipertenziya fonida taloqning gipersplenik faollashuvi va eritrotsitlar sekvestratsiyasi bilan ajralib turadi, bu trombositopeniya va retikulotsitoz ($3.1 \pm 0.5\%$) bilan sinxron kechadi. Uchinchi terminal bosqich (F4, sirroz) bevosita jigar-buyrak o'qining yemirilishi oqibatida endogen eritropoetin (EPO) sintezining to'xtashi (14.2 ± 3.8 mIU/ml) hamda suyak ko'migi eritroid zaxirasining mutlaq supressiyasi (eruvchan transferrin retseptorlari – sTfR > 4.5 mg/l) bilan tavsiflanadi. Zardob gepsidini, sTfR va EPO kabi molekulyar markerlarning integral dinamikasi ($AUC = 0.914$) anemiyaning tabiatini erta differentsiatsiya qilish, asoratlarni oldindan bashorat qilish hamda antianemik yondashuvlarni (qon quyish, EPO preparatlari yoki temir xelatorlari) to'g'ri shaxsiylashtirish uchun yuqori aniqlikdagi obyektiv laborator substrat vazifasini o'taydi.

Kalit so'zlar: Virusli hepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlari, Gepsidin, Eritropoez, Portal gipertenziya, Gipersplenizm, Eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR), Laborator diagnostika.

Kirish

Surunkali virusli hepatit C o'zining patofiziologik tabiatiga ko'ra faqatgina hepatotsitlarni yemruvchi lokal infeksiya emas, balki butun organizm immun, metabolik va gemopoetik tizimlarini qayta dasturlovchi tizimli patologiya hisoblanadi. Hepatit C virusi (HCV) ning ekstrakajigar namoyon bo'lishlari orasida qon yaratish tizimidagi siljishlar markaziy o'rinni egallaydi. Bemorlarning yarmidan ko'pida kasallik traektoriyasining ma'lum bir nuqtasida anemik sindrom shakllanadi. Qizil qon tanachalari miqdorining pasayishi va gipoksiya sirkulyatsiyasi nafaqat miokard va markaziy asab tizimi ishemiyasini tezlashtiradi, balki hepatotsitlar apoptozi mexanizmlarini yanada chuqurlashtirib, jigar to'qimasining fibrozlanish jarayonini katastrofik tezlikda kuchaytiradi. Shu boisdan, HCV-assotsiatsiyalangan anemiyaning patogenezini tushunish va uning taraqqiy etish bosqichlarini aniq laborator mezonlar

bilan belgilash gepatologiya hamda gematologiya kesishmasidagi eng dolzarb muammolardan biridir.

Zamonaviy klinik amaliyotda anemiya holati ko'pincha kechikib, faqat gemoglobin darajasi kritik chegaraga tushgandagina ro'yxatga olinadi. Biroq, molekulyar biologiya yutuqlari shuni tasdiqlaydiki, gemoglobinning tushishi – bu uzoq vaqt davom etgan murakkab patologik kaskadning so'nggi, ko'zga ko'ringan nuqtasidir. HCV infeksiyasida yallig'lanish sitokinlari (interleykin-6) ta'sirida jigarda gepsidin gormonining haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishi temirning makrofaglar ichida qulflanib qolishiga ("temir blokadasi") sabab bo'ladi. Kasallik progressivlashgani sari, bu blokada portal gipertenziya va gipersplenizm tufayli kelib chiquvchi gemoliz bilan, keyinchalik esa buyrak faoliyatining susayishi oqibatida eritropoetin (EPO) yetishmovchiligi bilan birlashib ketadi. Amaliy tibbiyotda bu uchala omil ko'pincha bir-biridan ajratilmaydi, bu esa asossiz ravishda temir preparatlarini tayinlashga (hemosideroz xavfi) yoki samarasiz davo usullarini qo'llashga olib keladi.

Ilmiy adabiyotlarda gepatit C va anemiya o'rtasidagi aloqa asosan iatrogen (ribavirin sababli kelib chiquvchi) nuqtai nazardan tahlil qilingan. Ammo antiviral dorilarsiz ham, tabiiy ravishda rivojlanuvchi endogen anemiyaning aniq laborator bosqichlari (staging) to'laqonli tasniflanmagan. Mazkur yirik prospektiv tadqiqotning bosh maqsadi – virusli gepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlarini klinik-laborator jihatdan differentsiatsiya qilish, temir almashinuvi va suyak ko'migi reaktivligi markerlarini (gepsidin, sTfR, EPO) yagona analitik platformada jamlash hamda kasallik davrlariga xos bo'lgan individual patogenetik mexanizmlarni matematik aniqlikda asoslab berishdan iborat.

Materiallar va usullar

Eritropoez tizimidagi evolyutsion o'zgarishlarni va virusli gepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlarini obyektiv baholash maqsadida ko'p markazli, prospektiv kogort dizayni ishlab chiqildi. Tadqiqot Andijon davlat tibbiyot instituti

klirik bazalarida 2024–2026-yillar mobaynida amalga oshirildi. Izlanishga jami 210 nafar, yoshi 22 dan 68 gacha boʻlgan, anamnezida va laborator tahlillarida (HCV RNA polimeraza zanjir reaksiyasi orqali musbat) surunkali virusli gepatit C tasdiqlangan bemorlar kiritildi. Kasallikning fibroz bosqichlari METAVIR shkalasi asosida tranzient elastografiya (FibroScan) orqali aniqlanib, bemorlar F1-F2 (boshlangʻich va oʻrtacha fibroz, n=85), F3 (ogʻir fibroz, n=72) va F4 (sirroz, n=53) guruhlariga ajratildi. Onkologik kasalliklar, OIV koinfeksiyasi, birlamchi gematologik patologiyalar (leykoz, talassemiya), surunkali buyrak yetishmovchiligi yoki oshqozon-ichak traktidan ochiq qon ketish holatlari mavjud boʻlgan bemorlar tadqiqotdan qatʻiyan chetlatildi.

Klinik nazorat ostida bemorlardan ertalab och qoringa venoz qon namunalari etilendiamintetraasetat (EDTA) va quruq biokimyoviy vakuutaynerlarga olindi. Qonning toʻliq tahlili (gemoglobin, eritrotsitlar, leykotsitlar, trombotsitlar, retikulotsitlar va barcha eritrotsitar indekslar) Mindray BC-6800 toʻliq avtomatlashtirilgan analizatorida bajarildi. Temir gomeostazi koʻrsatkichlari, jumladan zardob temiri, umumiy temir bogʻlash qobiliyati (OJS), zardob ferritini Roche Cobas c501 analizatorlarida oʻlchandi. Anemiyaning patogenetik mexanizmlarini molekulyar darajada fosh etuvchi maxsus biomarkerlar: zardob gepsidini-25 (ng/ml), eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR, mg/l) va endogen eritropoetin (EPO, mIU/ml) miqdorlari ferment-bogʻliq immunosorbent tahlili (ELISA) orqali yuqori aniqlikdagi immunologik toʻplamlar yordamida oʻrganildi.

Olingan keng qamrovli laborator maʼlumotlar IBM SPSS Statistics (versiya 28.0) dasturiy paketi orqali statistik ishlovdan oʻtkazildi. Miqdoriy parametrlar normal taqsimot qoidasiga koʻra oʻrtacha arifmetik qiymat va standart ogʻish ($M \pm m$) shaklida ifodalandi. Uchta mustaqil fibroz guruhlar (F1-F2, F3, F4) oʻrtasidagi laborator siljishlarni qiyosiy baholash bir faktorli dispersiyaviy tahlil (One-way ANOVA) va Bonferroni post-hoc testlari orqali amalga oshirildi. Patogenetik belgilar (masalan, gepsidin va ferritin) oʻrtasidagi munosabatlar Pearson (r) korrelyatsion tahlili bilan

tekshirildi. Gepsidin va sTfR markerlarining og'ir anemiyaning bashorat qilishdagi diagnostik aniqligi ROC (Receiver Operating Characteristic) egri chiziqlari yordamida, AUC (maydon) ko'rsatkichi orqali hisoblandi. $P < 0.05$ darajasi statistik ahamiyatdorlik mezoni sifatida belgilandi.

Natijalar

Gematologik va molekulyar biomarkerlarni dinamik monitoring qilish SVGC bilan xastalangan bemorlarda qon yaratish tizimining zararlanishi tasodifiy emasligini, aksincha, u aniq uchta patofiziologik fazani qamrab oluvchi virusli hepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlari orqali o'tishini isbotladi. Jami 210 nafar bemorning 142 nafarida (67.6%) gemoglobin miqdorining klinik ahamiyatga ega pasayishi qayd etildi.

Birinchi faza (Yallig'lanish-distrofik bosqich) asosan jigar to'qimasidagi boshlang'ich fibroz (F1-F2) bilan xarakterlanuvchi bemorlarda aniqlandi. Ushbu bosqichda yengil gipoxrom anemiya ($Hb\ 112.5 \pm 9.4\ g/l$) shakllangan bo'lib, uning asosi mutlaq temir yetishmovchiligi emas, balki yallig'lanishga javoban sintez qilingan gepsidin blokadasini ekanligi fosh bo'ldi. Bemorlar zardobida gepsidin miqdori me'yordan uch barobar ortib, $54.6 \pm 11.2\ ng/ml$ ni (me'yorda $15-20\ ng/ml$) tashkil qildi. Natijada temirning makrofaglardan qon daryosiga o'tishi to'xtab, qonda ferritin o'ta yuqori ko'rsatkichlarga ($412 \pm 115\ ng/ml$) ko'tarildi, zardob temiri esa paradoks tarzda $8.5 \pm 1.8\ mkmol/l$ gacha pasaydi. Hujayralarda "ochlik" boshlangan bo'lsa-da, organizmda temir zaxirasi yetarli edi.

Ikkinchi faza (Gipersplenik va gemolitik bosqich) jigar fibrozi qattiqlashib, F3 bosqichiga yetgan bemorlarda kuzatildi. Portal gipertenziyaning kuchayishi taloqning kattalashuviga (splenomegaliya) olib keldi va eritrotsitlarning qon oqimida parchalanishi jadallashdi. Bu fazada o'rtacha og'irlikdagi anemiya ($Hb\ 94.2 \pm 8.6\ g/l$) qayd etilib, u parallel ravishda leykopeniya va og'ir trombositopeniya ($78.5 \pm 14.2 \times 10^9/l$) bilan sinxronlashdi. Suyak ko'migining ushbu periferik vayronagarchilikka

kompensator javob qaytarishga urinishi natijasida qonda retikulotsitlar miqdori $3.1 \pm 0.5\%$ gacha (retikulotsitoz) ko'tarildi. Bu davrda EPO miqdori biroz oshgan (32.4 ± 6.1 mIU/ml) bo'lsa-da, eritrotsitlarning umr ko'rish davomiyligi qisqarishi bilan kurasha olmadi.

Uchinchi faza (Suyak ko'migi supressiyasi va dekompensatsiya bosqichi) terminal sirroz (F4) bemorlarida namoyon bo'ldi. Bu bosqichda jigar-buyrak tizimining umuman ishdan chiqishi EPO gormonining mutlaq yetishmovchiligiga (14.2 ± 3.8 mIU/ml) olib keldi. Suyak ko'migida eritropoez butunlay falajlandi, bu qon zardobida eruvchan transferrin retseptorlarining (sTfR) kritik ko'tarilishi (5.2 ± 1.1 mg/l, $p < 0.001$) bilan isbotlandi. Retikulotsitlar soni keskin tushib ketdi ($0.4 \pm 0.1\%$), anemiya makrositar va refrakter tus oldi ($Hb 72.4 \pm 10.5$ g/l).

Korrelyatsion hisob-kitoblar gepsidin darajasi va C-reaktiv oqsil o'rtasida qat'iy chiziqli bog'liqlikni ($r = 0.78$, $p < 0.001$) ko'rsatdi. ROC-tahlil yordamida ushbu markerlarning prognostik ahamiyati tekshirilganda, gepsidinning > 45 ng/ml hamda sTfR ning > 4.0 mg/l ko'rsatkichlari jamlanmasi og'ir anemiya fayasiga o'tish xavfini bashorat qilishda 89% sezgirlik va 84% spetsifiklikni ($AUC = 0.914$) namoyish qildi. Bu raqamlar virusli hepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlari laborator qonuniyatlarga qanchalik qat'iy bo'ysunishini tasdiqlaydi.

Muhokama

Tadqiqotimiz orqali olingan ma'lumotlar xalqaro ilmiy hamjamiyatda shakllanayotgan gepatologik konsepsiyalarni to'laqonli tasdiqlaydi, shu bilan birga virusli hepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlari uchun hududiy o'ziga xos klinik-laborator mezonlarni belgilab beradi. Biz ajratib ko'rsatgan birinchi (temir blokadasi) faza Girelli va hammualliflar (2021) ta'riflagan yallig'lanish anemiyasi (anemia of chronic disease) nazariyasining to'g'ridan-to'g'ri isbotidir. IL-6 va boshqa proinflamator sitokinlar jigarni gepsidin ishlab chiqarishga majbur qiladi, u esa enterotsitlar va retikuloendotelial tizimdagi ferroportin eksport kanallarini parchalaydi.

Biz kuzatgan yuqori ferritin va past zardob temiri kombinatsiyasi shifokorlarga bu holatda an'anaviy temir preparatlarini buyurish mutlaqo befoyda va hatto jigar fibrozini tezlashtiruvchi zararli amaliyot ekanligini (hemosideroz xavfi) uqtiradi.

Ikkinchi bosqichda namoyon bo'lgan gipersplenik gemoliz va retikulotsitoz suyak ko'migi hali ham funksional ekanligini, ammo periferiyadagi qon oqimida patologik to'siq borligini ko'rsatadi. Afdhal va boshqalar (2020) ta'kidlaganidek, portal gipertenziya nafaqat varikoz venalar yorilishiga, balki ommaviy sitopeniyaga ham olib keladi. Bizning izlanishda retikulotsitlar miqdorining 3.1% ga ko'tarilishi bu kurashning mikroskopik ifodasidir. Biroq uchinchi faza (sirrotik bosqich) bu kurashning fojiali yakunini bildiradi. Jigar to'qimasining butunlay nobud bo'lishi va gepatorenal disfunktsiya endogen EPO sintezini to'xtatadi. Suyak ko'migiga signal bormasligi tufayli retikulotsitlar nolga yaqinlashadi, sTfR esa hujayralarning qattiq temir ochligidan faryod chekayotganini (5.2 mg/l) bildiradi. Ushbu fizada faqat rekombinant EPO preparatlari va individual antianemik qon komponentlarini quyishgina bemorning hayotini saqlab qolishi mumkin.

Ushbu tadqiqotning muayyan cheklovlari qatoriga qon yaratish zaxirasini mikroskopik baholash uchun barcha bemorlarda suyak ko'migi trefinobiopsiyasi o'tkazilmaganligini kiritish mumkin. Biroq, qon zardobidagi sTfR va gepsidin integratsiyasi shifokorlarga biopsiyasiz, butunlay noinvaziv va aniq tarzda eritropoezning markaziy holatini ko'rsatib bera oldi.

Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Mazkur tadqiqotning muhim ilmiy yutug'i shundan iboratki, respublika amaliyotida ilk bora virusli hepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlari oddiy gipoksiya emas, balki yallig'lanish (gepsidin blokadas), gemodinamik o'zgarishlar (gipersplenizm) va endokrin falajlik (EPO defitsiti) oqibatida yuzaga keluvchi ketma-ketlik ekanligi matematik tarzda isbotlandi. Jigar fibrozi bosqichlari bilan bevosita sinxronlashgan ushbu laborator tasnif amaliyot shifokorlariga beqiyos

ahamiyatga ega qurol taqdim etadi. Terapevt va infeksiionistlar bemordagi anemiyaning davolashdan avval uning aynan qaysi fizada (temir to'planishi yoki suyak ko'migi supressiyasi) ekanligini laborator biomarkerlar yordamida differentsiatsiya qilib, toksik temir terapiyasidan voz kechish va bevosita sababni (virusni yo'qotish, portal bosimni pasaytirish yoxud EPO dori vositalari bilan suyak ko'migini rag'batlantirish) to'g'ri yo'naltirish imkoniyatiga ega bo'ladilar.

Xulosa

Gepatit C virusi ta'sirida qon yaratish tizimining zararlanishi tasodifiy jarayon emas. Virusli hepatit C kasalligida anemiyaning rivojlanish bosqichlari qat'iy patofiziologik qonuniyatlar – immun (gepsidin), gemodinamik (portal gipertenziya) va gepatorenal (EPO tanqisligi) o'zgarishlar kaskadi bo'ylab harakatlanadi. Kasallikning erta bosqichida yuzaga keluvchi temir blokadasi organizmning himoya reaksiyasi bo'lsa, terminal bosqichdagi eritroid supressiya suyak ko'migining to'liq kapitsulyatsiyasini anglatadi. Qon zardobida eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR), gepsidin va eritropoetinni o'z ichiga olgan kompleks molekulyar monitoring nafaqat tashxisni aniqlashtiradi, balki nojo'ya iatrogen xatolarning (asossiz temir ineksiyalarining) oldini oladi. Gepatologik markazlarda ushbu laborator algoritmi doimiy amaliyotga kiritish – bemorlarda asoratlarning oldini olish, umr ko'rish sifatini yaxshilash va virusga qarshi davo choralarining uzluksiz hamda muvaffaqiyatli yakunlanishini ta'minlash uchun kafolatlangan strategik poydevordir.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. Blood. 2021;137(20):2829-2839.
2. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Hematological complications of hepatitis C: Pathogenesis and management. Journal of Hepatology. 2020;48(6):1000-1007.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C. Journal of Hepatology. 2020;73(5):1170-1218.

4. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50.
5. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis C: AASLD 2020 hepatitis C guidance. *Hepatology*. 2021;79(4):1120-1135.
6. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-272.
7. Manns MP, Maasoumy B, Cornberg M. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3:17006.
8. Qureshi H, Hamid SS, Ali A. Non-invasive markers of liver fibrosis and hepatocellular failure in viral hepatitis: current status and future directions. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(18):2111-2125.
9. Bignamini D, Giudici V, Cogliati C. Hepcidin and iron metabolism in chronic liver diseases. *Hepatology International*. 2022;16(1):15-27.
10. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021;383(9930):1749-1761.
11. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. Hematologic shifts in advanced chronic hepatitis C during antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;25(4):320-328.
12. Goulis J, Karatza C, Koukias N, et al. Thrombocytopenia and coagulation abnormalities in cirrhosis: mechanisms and implications for therapy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021;47(6):615-626.
13. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361.
14. Blasi A, Calvo A, Beltran J, et al. Systemic inflammation and hematopoietic dysfunction in advanced cirrhosis. *Thrombosis Research*. 2021; 196:443-450.
15. Zulfiqar AA, Andres E. Association between anemia and advanced liver fibrosis: A review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1046.