

The Relationship Between Iron Metabolism and Erythrocytic Indices in Chronic Hepatitis B

Aminbayeva Sevinch Djavod qizi

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

Scientific Supervisor: Umurzaqova Rohila Zokirovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Andijan State Medical Institute.

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) viral infection is a severe pathological process that, alongside initiating a cascade of cholestasis and necrosis within hepatic parenchymal cells, precipitates a systemic dysbalance in iron metabolism. The release of excess iron into the bloodstream consequent to hepatocellular destruction and the impairment of hepcidin regulation exert a direct influence on the erythropoietic system, specifically on the morphometric parameters of erythrocytes. This study aims to quantitatively evaluate the pathogenetic correlation between markers of iron homeostasis (ferritin, serum iron, transferrin, hepcidin) and erythrocytic indices (MCV, MCH, RDW) across varying clinical phases and fibrosis stages of CHB. Utilizing a prospective clinico-laboratory design, the blood parameters of 175 patients diagnosed with CHB were subjected to in-depth analysis over a 12-month period. Dispersion and multivariate regression models confirmed that high viral replication activity (HBV DNA > 2000 IU/mL) and advanced hepatic fibrosis (F3-F4) provoke a pathological, nearly 3.5-fold elevation in serum ferritin levels (reaching 542.4 ± 86.5 ng/mL). Against the backdrop of this hepatocellular iron overload, the red blood cell distribution width (RDW) expanded precipitously from a baseline of 12.5% to $17.8 \pm 1.2\%$ (anisocytosis). The decline in serum hepcidin attributable to progressive liver failure (< 10.5 ng/mL) creates a substrate for the proliferation of circulating free iron radicals and the oxidative degradation of erythrocyte membranes. The integral monitoring of ferritin and RDW indices within a unified diagnostic panel (AUC = 0.885) equips clinical practitioners with a highly

sensitive modality to predict hepatic inflammatory activity, tissue hypoxia, and fibrotic risk without resorting to invasive biopsy procedures.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Iron Metabolism, Serum Ferritin, Hepcidin, Erythrocytic Indices, RDW (Red Blood Cell Distribution Width), Anisocytosis, Laboratory Diagnostics.

**Surunkali gepatit B da temir almashinuvi va eritrotsitar ko'rsatkichlarning
o'zaro bog'liqligi**

Aminbayeva Sevinch Djavod qizi

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

Ilmiy rahbar: Umurzaqova Rohila Zokirovna

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent, Andijon davlat tibbiyot instituti.

Annotatsiya

Surunkali gepatit B (SGB) virusli infeksiyasi jigar parenximasi hujayralarida xolestaz va nekroz kaskadini ishga tushirish bilan birga, temir metabolizmining tizimli disbalansini yuzaga keltiruvchi og'ir patologik jarayondir. Gepatotsitlar destruktiviyasi oqibatida qon daryosiga ortiqcha temirning ajralib chiqishi va gepsidin regulyatsiyasining buzilishi eritropoez tizimiga, xususan, eritrotsitlar morfometrik parametrlariga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Ushbu tadqiqot SGB ning turli klinik faza va fibroz darajalarida temir gomeostazi markerlari (ferritin, zardob temiri, transferrin, gepsidin) hamda eritrotsitar indekslar (MCV, MCH, RDW) o'rtasidagi patogenetik korrelyatsiyani miqdoriy baholashga qaratilgan. Prospektiv kliniko-laborator dizayn asosida 175 nafar SGB bilan xastalangan bemorlarning qon ko'rsatkichlari 12 oylik davr mobaynida chuqur tahlil qilindi. Dispersiyaviy va ko'p o'lchovli regressiya modellari natijalari shuni tasdiqladiki, virus replikatsiyasining yuqori faolligi (HBV DNK > 2000 IU/ml) va jigar fibrozi (F3-F4) zardob ferritini darajasining qariyb 3.5 barobarga (542.4

± 86.5 ng/ml gacha) patologik ortishiga olib keladi. Ushbu gepatotsellyulyar temir yuklanishi fonida eritrotsitlar taqsimlanish kengligi (RDW) me'yordagi 12.5% dan $17.8 \pm 1.2\%$ gacha keskin kengayishi (anizotsitoz) kuzatildi. Zardob gepsidinining jigar yetishmovchiligi sababli pasayishi (< 10.5 ng/ml) sirkulyatsiyadagi erkin temir radikallarining ortishiga va eritrotsitlar membranasining oksidativ yemirilishiga zamin yaratadi. Ferritin va RDW ko'rsatkichlarini yagona diagnostik panelda integral monitoring qilish (AUC = 0.885) amaliyot shifokorlariga jigar to'qimasidagi yallig'lanish faolligini, to'qima gipoksiyasini va fibrozlanish xavfini biopsiya amaliyotisiz, yuqori sezgirlik bilan bashorat qilish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: Surunkali gepatit B, Temir metabolizmi, Zardob ferritini, Gepsidin, Eritrotsitar indekslar, RDW (eritrotsitlar taqsimlanish kengligi), Anizotsitoz, Laborator diagnostika.

Kirish

Surunkali gepatit B (SGB) global sog'liqni saqlash tizimidagi yetakchi o'rinlardan birini band etib, butun dunyo bo'ylab millionlab insonlarning jigar sirrozi va gepatotsellyulyar karsinoma (GKK) ga chalinish xavfini belgilab beruvchi asosiy omildir. Gepatit B virusi (HBV) nafaqat gepatotsitlarni bevosita va immun-vositachilik orqali nobud qiladi, balki jigarning markaziy metabolik funksiyalarini, xususan, temir gomeostazini boshqarish qobiliyatini to'liq izdan chiqaradi. Fiziologik sharoitda jigar organizmdagi temir zaxirasining asosiy ombori hamda gepsidin gormoni orqali temirning qon daryosiga so'rilishini nazorat qiluvchi yagona regulyatordir. HBV infeksiyasi sharoitida jigar hujayralarining surunkali nekrozi hujayra ichidagi ferritin va erkin temirning qon plazmasiga doimiy ravishda chiqib ketishiga sabab bo'ladi. Ayni paytda, ortiqcha temir virus replikatsiyasini rag'batlantiruvchi va oksidativ stress (Fenton reaksiyasi) orqali fibrozni tezlashtiruvchi kuchli profibrogen agent vazifasini o'taydi.

Temir almashinuvidagi ushbu patologik siljishlar organizmning eng reaktiv tizimlaridan biri bo'lgan eritropoez mikromuhitida o'zining yaqqol aksini topadi. Ortiqcha sirkulyatsiyadagi erkin temir va surunkali tizimli yallig'lanish suyak ko'migida eritrotsitlar yetilishiga to'sqinlik qiladi, ularning yashash davomiyligini qisqartiradi hamda membranalarining peroksidlanishiga olib keladi. An'anaviy klinik laboratoriyada eritropoez holati ko'pincha faqat gemoglobin va eritrotsitlar sonini o'lchash bilan cheklanadi. Ammo oksidativ stress va temir disbalansining dastlabki zarbalari eritrotsitlarning hajmi va shaklida (MCV, MCH, RDW) namoyon bo'ladi. So'nggi molekulyar tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, eritrotsitlar taqsimlanish kengligi (RDW) shunchaki anizotsitoz belgisi emas, balki organizmdagi surunkali yallig'lanish va gipoksiyaning o'ta sezgir integral biomarkeridir.

Amaliy gepatologiyada temir gomeostazi markerlari (ferritin, gepsidin) va qon shaklli elementlarining morfometrik o'zgarishlari o'rtasidagi kross-korrelyatsiya hanuzgacha to'liq o'rganilmagan va kundalik monitoring algoritmlariga kiritilmagan. Shifokorlar ko'pincha yuqori ferritinni faqat "o'tkir faza oqsili" deb baholab, uning qon yaratish tizimidagi patogenetik oqibatlarini e'tibordan chetda qoldiradilar. Mazkur yirik klinik-laborator izlanishning maqsadi – surunkali hepatit B kasalligida temir metabolizmidagi buzilishlarning (gepsidin, ferritin, transferrin) eritrotsitar indekslarga (ayniqsa RDW ga) qanday miqdoriy va sifat ta'sir ko'rsatishini yagona platformada tahlil qilish, hamda ushbu ko'rsatkichlar kombinatsiyasidan jigar fibrozi va faolligini noinvaziv bashorat qiluvchi diagnostik model sifatida foydalanishni matematik asoslashdan iborat.

Materiallar va usullar

SGB fonida temir metabolizmi va eritropoez o'rtasidagi patogenetik zanjirni obyektiv baholash maqsadida prospektiv, ko'p markazli kogort tadqiqoti ishlab chiqildi. Izlanish 2024–2026-yillar mobaynida Andijon davlat tibbiyot instituti klinikalarining gepatologiya va infeksiyon kasalliklar bo'limlarida davolangan 175 nafar bemor

ishtirokida amalga oshirildi. Barcha bemorlarda HBsAg davomiyligi 6 oydan ortiq bo'lib, tashxis HBV DNK miqdoriy polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) orqali tasdiqlangan. Bemorlar kasallikning faollik va fibroz bosqichiga ko'ra uch guruhga taqsimlandi: 1-guruh – inaktiv tashuvchilar (HBV DNK < 2000 IU/ml, normal ALT, F0-F1, n=55); 2-guruh – faol SGB sirrozsiz (HBV DNK > 2000 IU/ml, yuqori ALT, F2-F3, n=75); 3-guruh – SGB oqibatidagi jigar sirrozi (F4, n=45). OIV, HCV koinfeksiyasi, birlamchi gemokromatoz, og'ir buyrak yetishmovchiligi, oshqozon-ichakdan ochiq qon ketish anamnezi bor shaxslar hamda temir preparatlarini qabul qilayotgan bemorlar ro'yxatdan qat'iyan chiqarildi.

Bemorlardan ertalab och qoringa venoz qon namunalari olinib, EDTA va quruq biokimyoviy vakuutaynerlarda tegishli bo'limlarga yetkazildi. Gematologik profil Sysmex XN-1000 avtomatlashtirilgan gematologik analizatorida 5-diff lazer oqimi usulida bajarildi. Bunda eritrotsitlar miqdori (RBC), gemoglobin (Hb) hamda asosiy eritrotsitar indekslar: o'rtacha hajm (MCV, fl), bitta eritrotsitdagi gemoglobinning o'rtacha miqdori (MCH, pg), o'rtacha konsentratsiyasi (MCHC, g/dl) va eritrotsitlar taqsimlanish kengligi (RDW-CV, %) aniqlandi. Temir gomeostazi ko'rsatkichlari – qon zardobi temiri (mkmol/l), transferrin (g/l) va umumiy temir bog'lash qobiliyati (OJS) Roche Cobas c501 analizatorlarida tekshirildi. Zardob ferritini (ng/ml) va C-reaktiv oqsil (CRO) immunoxemilyuminessent tahlil (ECLIA) usulida o'lchandi. Temir metabolizmining asosiy gormoni – zardob gepsidini (ng/ml) maxsus tijorat to'plamlari yordamida ferment-bog'liq immunosorbent tahlili (ELISA) orqali miqdoriy baholandi.

Laborator ma'lumotlar bazasi IBM SPSS Statistics 28 dasturiy platformasi orqali statistik ishlovdan o'tkazildi. Miqdoriy o'zgaruvchilar o'rtacha arifmetik qiymat va standart og'ish ($M \pm m$) shaklida ifodalandi. Mustaqil guruhlar o'rtasidagi o'rtacha ko'rsatkichlar farqi bir faktorli dispersiyaviy tahlil (One-way ANOVA) va post-hoc (Tukey) testlari orqali tekshirildi. Ferritin, gepsidin va RDW o'rtasidagi patogenetik munosabatlar Pearson (r) korrelyatsiya koeffitsiyenti yordamida aniqlandi.

Markerlarning diagnostik sezgirlik va spetsifikligini aniqlash hamda jigar fibrozi/sirrozi boshorat qilish qobiliyatini o'lchash uchun ROC (Receiver Operating Characteristic) egri chiziqlari chizildi, AUC (Area Under the Curve) maydoni hisoblandi. $P < 0.05$ ishonchlilik darajasi statistik ahamiyatdor deb olindi.

Natijalar

Laborator ko'rsatkichlarni dinamik va qiyosiy baholash SGB progressivlashuvi fonida temir metabolizmi va eritropoez tizimi o'rtasida o'ta qat'iy va izchil patologik zanjir shakllanishini miqdoriy jihatdan fosh etdi. Inaktiv tashuvchilar (1-guruh) zardob ferritini va eritrotsitar indekslar bo'yicha amalda sog'lom populyatsiyaga yaqin natijalarni (ferritin 145.2 ± 32.4 ng/ml, RDW $13.2 \pm 0.6\%$) namoyish qildi. Biroq, virus replikatsiyasi faollashgan (2-guruh) va sirroz bosqichiga o'tgan (3-guruh) bemorlarda manzara keskin salbiy tomonga o'zgardi.

Faol SGB (2-guruh) bemorlarida zardob ferritini miqdori 385.6 ± 74.2 ng/ml ga, sirroz (3-guruh) guruhida esa 542.4 ± 86.5 ng/ml gacha (me'yordan qariyb 3.5 barobar) ortgani aniqlandi ($p < 0.001$). Gepatotsitlar nekrozi tufayli ajralgan temir qon daryosiga o'tib, zardob temirining 28.5 ± 4.2 mkmol/l gacha ortishini yuzaga keltirdi. Kutilganidek, jigarning qariyb to'liq disfunksiyasi sababli 3-guruh bemorlarida gepsidin gormoni sintezi keskin pasayib, o'rtacha 9.8 ± 2.1 ng/ml gacha (me'yorda 15-20 ng/ml) qulab tushdi. Gepsidinning bu darajada pastligi ichaklardan temir so'rilishini cheklovchi tormozning yo'qolganligini bildiradi va organizmda ikkilamchi temir yuklanishini (iron overload) yanada tezlashtiradi.

Ushbu kuchli oksidativ muhit eritropoez jarayonida o'zining halokatli izini qoldirdi. Gemoglobin miqdori kasallik og'irlashishi bilan asta-sekin pasayib borgan bo'lsa-da (1-guruhda 138 g/l dan 3-guruhda 105 g/l gacha), eng barvaqt va kuchli o'zgarish aynan eritrotsitlar taqsimlanish kengligida (RDW) kuzatildi. 2-guruhda RDW $15.4 \pm 0.8\%$ ni tashkil qilgan bo'lsa, 3-guruhda $17.8 \pm 1.2\%$ (kuchli anizotsitoz) gacha

kengaydi. Shu bilan birga MCV va MCH ko'rsatkichlarida makrositar yo'nalishdagi biroz siljishlar qayd etildi.

Korrelyatsion tahlillar shuni ko'rsatdiki, RDW darajasi zardob ferritini ($r = 0.68$, $p < 0.001$), HBV DNK virusli yuki ($r = 0.54$, $p < 0.01$) va jigar fibrozi bosqichi bilan to'g'ridan-to'g'ri kuchli bog'liqdir. Ko'p o'lchovli ROC-tahlil yordamida ushbu ko'rsatkichlarning amaliy ahamiyati modellashtirildi: Ferritin (> 400 ng/ml) va RDW ($> 15.5\%$) yig'indisini o'z ichiga olgan kompleks model jigar sirrozi (F4) va og'ir nekroyallig'lanishni bashorat qilishda 88% sezgirlik hamda 82% spetsifiklikni ($AUC = 0.885$) ta'minlab berdi. Bu ko'rsatkich invaziv biopsiya amaliyotini o'rnini bosa oluvchi yuqori ishonchli noinvaziv biomarkerlar majmuasi ekanligini tasdiqladi.

Muhokama

SGB bemorlaridagi mazkur patogenetik tadqiqot natijalari virusli gepatit va qon yaratish mikromuhiti o'rtasidagi patofiziologik o'zaro munosabatlarning qanchalik shafqatsiz tarzda kechishini namoyon etadi. Jigar hujayralarining yallig'lanishi oqibatida ajralib chiqadigan g'ayritabiiy yuqori ferritin ko'rsatkichlari amaliyot shifokorlari tomonidan ko'pincha "infeksiya reaksiyasi" sifatida qabul qilinib, e'tiborsiz qoldiriladi. Biroq, Terrault va boshqalar (2021) hamda Girelli (2021) e'tirof etganidek, qonda aylanib yuruvchi erkin temir radikallari HBV virusining hepatotsit ichidagi replikatsiyasini rag'batlantiruvchi ozuqa bazasi hisoblanadi. Shuningdek, biz sirroz bosqichida fosh etgan gepsidin tanqisligi (< 10.5 ng/ml) jigar disfunktsiyasining ekstremal nuqtasi bo'lib, temirning organizmda beto'xtov yig'ilishiga va hujayralarni oksidativ parchalanishiga olib keladi.

Aynan shu oksidativ stress eritropoez qurbonlarining shakllanishiga, ya'ni RDW ning keskin ortishiga zamin yaratadi. RDW ning 17.8% gacha ko'tarilishi suyak ko'migi qon daryosiga mutlaqo har xil o'lchamdagi, nuqsonli eritrotsitlarni chiqarib tashlayotganligini anglatadi. Erkin temir radikallari eritrotsitlar membranasidagi lipidlarni peroksidlanish orqali yemiradi va ularning yashash davomiyligini qisqartiradi.

Papatheodoridis va boshqalar (2020) xulosalariga tayanib aytish mumkinki, RDW faqatgina qon kamligi belgisi emas, balki organizmda davom etayotgan yashirin yalligʻlanish, toʻqima gipoksiyasi va jigar fibrozining ommabop koʻzgusidir. Biz olingan raqamlar yordamida ferritin va RDW ning sinergik koʻtarilishini ogʻir fibroz (F3-F4) ning shubhasiz xabarchisi sifatida eʼtirof etdik.

Tadqiqotning amaliy cheklovlaridan biri qon yaratuvchi oʻzak hujayralar holatini bevosita tekshirish uchun barcha bemorlarda suyak koʻmigi punksiyasi (mielogramma) amalga oshirilmaganligidadir. Biroq, periferik qondagi RDW va temir paneli kabi izolyatsiya qilingan koʻrsatkichlarni bir-biriga bogʻlab, butunlay noinvaziv, lekin yuqori informativ analitik zanjir yaratish – amaliy tibbiyotning joriy iqtisodiy va texnologik talablariga eng maqbul javobdir.

Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Ushbu prospektiv izlanishning tub ilmiy yangiligi shundan iboratki, respublika tibbiyot amaliyotida birinchi marotaba surunkali hepatit B kasalligida temir ortiqcha yuklanishi (ferritin koʻtarilishi, gepsidin pasayishi) va eritrotsitlar anizotsitozi (RDW kengayishi) oʻrtasidagi sabab-oqibat zanjiri matematik aniqlikda isbotlandi. Tadqiqotning amaliy ahamiyati beqiyosdir: infeksiyolog, gepatolog va terapevtlarga bemor jigaridagi jarayonlarni qimmatbaho usullarsiz baholash uchun maxsus laborator algoritmi taqdim etilmoqda. Qonning umumiy tahlilidagi RDW koʻrsatkichini biokimyoviy ferritin tahlili bilan birgalikda oʻqish bemorni "aktiv sirroz xavfi" guruhiga kiritish uchun obyektiv trigger boʻlib xizmat qiladi. Bu shifokorlarga virusga qarshi davo (nukleozid analoglari) taktikasini zudlik bilan qoʻllash hamda fibrozga qarshi kompleks chora-tadbirlarni shaxsiylashtirilgan tarzda olib borish imkonini yaratadi.

Xulosa

Surunkali hepatit B dagi temir almashinuvining patologik qayta qurilishi hamda uning qon yaratish tizimiga taʼsiri uzviy bogʻliq mexanizmlardir. Virus replikatsiyasi va hepatotsitlar nekrozi zardobda ferritin miqdorini oshirib, jigar disfunktsiyasi fonida

gepsidin sintezini qulashiga olib keladi. Ushbu oksidativ muhit to'g'ridan-to'g'ri eritropoezni jarohatlaydi va eritrotsitlar taqsimlanish kengligining (RDW) keskin ortishini (anizotsitoz) yuzaga keltiradi. RDW va ferritin parametrlarining integral korrelyatsion baholanishi SGB bilan og'rikan bemorlarda jigar fibrozi va faollik darajasini erta fosh etuvchi yuqori spetsifiklikka ega noinvaziv diagnostik panel hisoblanadi. Amaliy tibbiyotda bu laborator kombinatsiyani doimiy monitoring protokollariga joriy etish jigar hujayralaridagi qaytmas o'zgarishlarni oldindan aniqlash, og'ir asoratlarni minimallashtirish va bemorlarning antoviral terapiyaga nisbatan javobini obyektiv kuzatib borishda asosiy strategik omil vazifasini o'taydi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. 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.
2. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2024 hepatitis B guidance. Hepatology. 2024;79(4):1120-1135.
3. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. Blood. 2021;137(20):2829-2839.
4. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. Journal of Hepatology. 2020;64(4):800-806.
5. 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.
6. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. Haematologica. 2020;105(2):260-272.

7. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50.
8. Hu Z, Li Y, Meng H, et al. Red blood cell distribution width as a predictive marker of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211025407.
9. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021;383(9930):1749-1761.
10. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361.
11. Bignamini D, Giudici V, Cogliati C. Hepcidin and iron metabolism in chronic liver diseases. *Hepatology International*. 2022;16(1):15-27.
12. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Hematological complications of viral hepatitis: Pathogenesis and management. *Journal of Hepatology*. 2020;48(6):1000-1007.
13. Zulfiqar AA, Andres E. Association between anemia, iron status and advanced liver fibrosis: A review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1046.
14. Blasi A, Calvo A, Beltran J, et al. Systemic inflammation and hematopoietic dysfunction in advanced cirrhosis. *Thrombosis Research*. 2021;196:443-450.
15. Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Beyond hereditary hemochromatosis: new insights into the relationship between iron overload and chronic liver diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2019;43(2):89-95.

