

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

Қўлёзма асосида

УДК 616.1+615.2.03:616-053.2

АБДУЛЛОЕВ МУҲРИДДИН ЗИЁДУЛЛОЕВИЧ

**ЖИГАРНИНГ СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ
ДАВОЛАШДА АНТИВИРАЛ ПРЕПАРАТЛАРНИНГ
САМАРАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ**

5A510107 – Юқумли касалликлар

Магистр академик даражасини олиш учун

ДИССЕРТАЦИЯ

Илмий раҳбар:

Тиббиёт фанлари доктори,
профессор Облоқулов А.Р.

Бухоро – 2020

МУНДАРИЖА

Қисқартирилган сўзлар изоҳи.....	3
Кириш.....	4
I-боб. Адабиётлар шарҳи.....	8
Сурункали вирусли гепатитларнинг клиник кечиш хусусиятлари.....	8
Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларда ўтказиладиган лабораториявий ва инструментал текшириш усуллари.....	17
Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларни даволаш асослари.....	22
Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларни этиотроп даволаш асослари	22
Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларни патогенетик даволаш асослари.....	30
II - боб. Материал ва усуллар.....	34
Танланган клиник материалнинг умумий характеристикаси ва тадқиқот методлари	34
Текшириш учун олинган беморларда ўтказилган лабораториявий текшириш усуллари.....	34
Тадқиқотда иштирок этаётган беморларни текшириш жараёнида қўлланилган инструментал текшириш усуллари.....	39
III- боб. Тадқиқотда иштирок этаётган беморларда ўтказилган лаборатор ва инструментал текширувларда олинган натижалар....	43
IV – боб. Тадқиқотда иштирок этаётган беморларда софосбувир ва даклатасвир препаратлари комбинациясининг таъсири.....	51
Хулоса	60
Амалий тавсиялар.....	63
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	64

Қисқартмалар изоҳи:

ВГ - вирусли гепатит	ПТИ – протромбин индекси
СВГ – сурункали вирусли гепатит	ГГТП - гаммаглутаминтранспептидаза
ВГВ – вирусли гепатит В	HDV – гепатит D вируси
ВГС – вирусли гепатит С	ВГD – вирусли гепатит D
НСV – инфекцияси – вирусли гепатит С вируси	ПЗР – полимераза занжир реакцияси
HBV – гепатит В вируси	ДНК – дезоксирибонуклеин кислотаси
IgM – иммуноглобулин М	IgM – иммуноглобулин М
АЛТ - аланинаминотрансфераза	IgG – иммуноглобулин G
АСТ - аспартатаминотрансфераза	ИФА – иммунофермент анализ
ЖССТ – Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти	ГЦК – гепатоцеллюляр карцинома
РНК – рибонуклеин кислота	ЖЦ – жигар циррози
ЭФЛ – эссенциал фосфолипидлар	ОИВ – одам иммун танқислик вируси
УДХК – урсодезоксихол кислотаси	УТТ – ультратовуш текшируви
ЖПБ – жигар пункцион биопсияси	УВО – турғун вирусологик жавоб
ЖСДК – жигарнинг сурункали диффуз касалликлари	ИФН – интерферон
ЖФ – жигар фибрози	
АТС - (Anatomical Therapeutic Chemical (АТС) classification system) – анатомик терапевтив ва кимёвий классификациялаш тизими	

КИРИШ

Мавзунинг асосланиши ва долзарблиги. Асосан парентерал йўл билан юқувчи сурункали гепатитлар ҳозирги кунда тиббиёт фанининг ва амалий тиббиётнинг диққат марказида бўлиб келмоқда. ВГВ ва ВГС билан юқори даражадаги касалланиш ҳолати, аҳолининг асосан меҳнатга лаёқатли бўлган қисмининг касалланиши, касалликнинг сурункали шакллариининг ривожланиши ва охир оқибатда жигар циррози ва жигар раки ривожланишига олиб келиши кенг жамоатчиликнинг диққат марказидаги актуал муаммога айланиб бормоқда [Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. 2011]

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра, бутун дунё бўйича 150 млн га яқин одам гепатит С вируси билан зарарланган [Dore G.J., Matthews G.V., Rockstroh J. 2011].

Ҳар йили 3 млн дан кўпроқ инсон гепатит С вируси билан зарарланади [Alter M.J. 2007]

Бу касалликка кўп ҳолларда узоқ муддат латент кечиши, юқори даражадаги вирулентлиги, юзага келадиган асоратларнинг оғирлиги ва вирусни даволашда етарли даражадаги самарадорликка эга бўлган препаратларнинг йуқлиги сабабли яқин вақтгача бутун дунёда долзарб муаммо сифатида қараб келинади. Сурункали вирусли гепатит С ларда асорат сифатида кўпинча жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланади. Кўпгина муаллифларнинг фикрларига кўра, сурункали гепатит С билан касалланганларнинг 25% ида жигар циррози ва улардан 4-5% ида эса гепатоцеллюляр карцинома ривожланиши ҳоллари кузатилади [Chang J.J., Lewin S.R., Ganem D., Prince A.M. 2004.].

Ҳар йили жигар циррози аниқланган беморларнинг 4-5 % ида гепатоцеллюляр карцинома ривожланади ва шу сабабли ҳар йили дунёда 200 000 - 300 000 та ўлим ҳолати кузатилади [Poordad F., Dieterich D. 2012].

Гепатит С касаллиги ва унинг асоратлари туфайли ҳар йили дунёда 700 мингга яқин одам ҳаётдан кўз юмади [Dore G.J., Matthews G.V., Rockstroh J. 2011].

Яқин вақтларгача СВГ С ни даволашда «олтин стандарт» сифатида пегилирланган интерферон ва рибавирин комбинацияси қўлланилиб келинар эди. Бундай давонинг самарадорлиги турли муаллифларнинг фикрига кўра вируснинг 1- генотиби аниқланган беморларда 46 -51 % дан, бошқа генотипларида эса 80 % дан ошмаслиги айтилган [Сагалова О.И. 2015].

Сўнгги йилларда стандарт антивирусли терапия ўрнида бирмунча самарали ҳисобланган протеаз ингибиторларини қўллаш йўлга қуйилди. Бу схемага кўра бевосита вирусга қарши таъсирга эга бўлган препаратларни якка ҳолда ёки биргаликда комбинациялар шаклида қўллаш амалга оширилади. Бу препаратларнинг таъсир механизми асосида вирус оксиллари ва нуклеин кислоталари билан боғланиб, уларнинг репликатив фаоллигини бузиш ётади [George S., Bacon B., Brunt E. et al.2009].

Замонавий вирусга қарши даволашнинг ютуғи сифатида бевосита вирусга қарши таъсир қилувчи препаратларнинг яратилиши, бемор организмнинг вирусли юкламаси ва вируснинг генотипига кўра индивидуал равишда даволаш имкониятини яратди [Приложение к приказу Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 733н.].

2015 йилдан Россияда ва бизнинг мамлакатимизда ВГС ларни даволашда бевосита вирусга қарши таъсир кўрсатувчи препаратларнинг қўлланила бошланиши натижасида беморларда турғун вирусологик жавобнинг юзага келиши 96 – 98% гача етганлиги кузатилган. Аммо беморларга бевосита вирусга қарши препаратларни туғри тайинлаш ҳамда, эрта ва турғун вирусологик жавоб юзага келишини ўрганиш борасида етарлича илмий ишлар олиб борилмаган.

Тадқиқот объекти: Бухоро вилоят оилавий поликлиникаларида сурункали вирусли гепатит С ташхиси билан диспансер назоратида турган

18 ёшдан 71 ёшгача бўлган 80 нафар беморлар, назорат гуруҳи сифатида эса 20 нафар соғлом шахслар танлаб олинди.

Тадқиқотнинг мақсади: Вирусли гепатит С билан оғриган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ва организмнинг вирусли юкламасини ҳисобга олган ҳолда бевосита вирусга қарши дори воситаларини тайинлаш ҳамда юзага келадиган эрта ва кечки вирусологик жавобни ўрганиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

1. Вирусли гепатит С билан касалланган беморларнинг клиник ва эпидемиологик хусусиятларини ўрганиш;
2. Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда этиотроп даво воситаларини қўллаш жараёнининг касаллик клиник белгиларига таъсирини ўрганиш;
3. Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда, этиотроп даво воситаларини қўллаш натижасида олинадиган эрта ва турғун вирусологик жавобнинг юзага келиш даражасини аниқлаш.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги.

СВГ С билан оғриган беморларда касалликнинг клиник кечиши ва оғирлик даражасига кўра улардаги вирусли юклама ва қон биокимёвий таҳлилидага умумий билирубин, умумий оқсил, альбумин ва трансаминаза ферментлари фаоллиги таққосланади.

Касалликнинг кечиш оғирлиги ва қон биокимёвий таҳлилидаги ўзгаришларнинг организмнинг вирусли юкламаси билан қай даражада боғлиқлиги ўрганилади.

НСV-инфекцияси аниқланган беморларда вируснинг генотипи ва вирусли юкламага мос равишга бевосита таъсир қилувчи антивирал препаратларнинг дозаси ва қабул қилиш давомийлиги аниқланади. Сурункали вирусли С гепатити билан оғриган беморларда бевосита вирусга қарши препаратларни қўллаш орқали эрта ва турғун вирусологик жавобнинг юзага келиш даражаси аниқланади.

Амалий аҳамияти: Замонавий лаборатор ва инструментал текшириш усуллари асосида вирусли гепатит С нинг янги клиник кўринишларини ажратиш, касалликнинг натижалари ва уларни қиёсий таҳлил қилиш имконини беради. Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда организмнинг вирусли юкламаси ва вируснинг генотипини инобатга олган ҳолда антивирул препаратларнинг дозаларини ва дори қабул қилиш муддатининг индивидуал равишда белгиланиши даволаш жараёнининг самарадорлигини янада ошишига олиб келади. Организмдан вирусларнинг тўлиқ чиқиб кетиши натижасида уларнинг жигар хужайраларига кўрсатадиган таъсирлари бартараф этилади ва жигардаги фиброзланиш жараёнининг тўхташига эришилади. Бунинг натижасида юзага келадиган асоратлар яъни жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланишининг олди олинади.

АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

I-БОБ

СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОРИЯВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ

1.1 Сурункали вирусли гепатитларнинг клиник кечиш хусусиятлари

Сурункали гепатитлар – турли хил омиллар таъсирида юзага келадиган гепатоцеллюляр яллиғланиш ва некрознинг турли даражадаги намоён бўлиши билан кечувчи диффуз ёки ўчоқли характерга эга бўлган, 6 ой ва ундан кўпроқ вақт давомида сақланиб қоладиган жигар касалликлари гуруҳи.

Вирусли гепатитлар – гепатотроп вируслар томонидан чақириладиган, гепатоцитларнинг яллиғланиши ва некрози, умумий захарланиш белгилари, сариқлик каби клиник белгилар билан кечадиган антропоноз юқумли касалликлар гуруҳидир.

ВГВ нинг 6 та генотиби аниқланиб, улар тегишли равишда А дан G гача бўлган ҳарфлар билан белгиланди. Генотиплар, геномнинг узунлиги, оқсиллар трансляцияси ва шунингдек, даволаш жараёнида юзага келадиган мутацияларга қараб бир-биридан фарқланади. Баъзи генотиплар субтипларга бўлинади. Ҳозиргача вируснинг 35 та субгенотиби аниқланган [83]. ВГВ генотипларининг ер шарида тарқалиши бир хилда эмас [55].

Янги диагностик усулларнинг яратилиши СВГ В нинг табиий кечиш хусусиятларини қайта кўриб чиқишни тақозо қилади. Вируснинг ўз хусусиятлари (генотиби, репликатив активлиги), инфицирланган организм хусусиятлари (жинси, ёши, наслий хусусиятлари, этник қарашлилиги ва бошқалар) га қараб касалликнинг клиник кечиш вариантларини белгиловчи факторлар яратилди. Вирус билан зарарланган шахснинг, зарарланган вақтдаги ёшига ва организм ҳолатига боғлиқ ҳолда касалликнинг клинικο - лаборатор белгилари ўзгарди. Оммавий вакцинация бошланган вақтга қадар перинатал ва эрта болалик даврида

вирус билан зарарланиш ҳолатлари кузатиладиган эди. Бундай ҳолда, касалликнинг сурункали шакллари дастлабки босқичлардан маълум босқичлар билан давом этади: зарарланиш босқичи, иммун толерантлик босқичи, иммун тозаланиш босқичи ва бошқалар. Бу жараён 15-35 ёшгача давом этади [12].

Гепатит В инфекцияси касалликнинг турли хилдаги вариантларини намоён қилиш хусусиятига эга бўлиб, булар касалликнинг симптомсиз, латент кўринишидан тортиб то клиник симптоматиканинг яққол намоён бўлиши, касалликнинг ўткир ёки сурункали шаклда кечиши ва жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланиши каби асоратлар билан кечиши жараёнида бу ҳолатлар яққол намоён бўлади [90].

Ҳозирги кунда кўп сонли изланишлар давомида гепатит В вирусининг унинг генотипига мос равишда ўзига хос кечиши ҳақидаги маълумотлар олинган [94, 95, 96.].

Сўнгги йилларда гепатит В нинг кечиши фақатгина унинг генотипик хилма – хиллигигагина боғлиқ бўлмасдан унинг бир ёки иккита азотли асослар даражасида юзага келадиган нуқтали мутациялар ҳам таъсир кўрсатаётганлигини кўрсатувчи кўплаб тадқиқотлар ўтказилган [110, 111, 112].

Кузатув остидаги кўпчилик беморларда СВГ В кам сонли симптомлар билан намоён бўлиб, беморларда касаллик борлиги кўпинча профилактик текширишлар жараёнида ёки режали хирургик операциялардан олдинги текширувлар вақтида аниқланган [46].

Беморларда касалликнинг кечиши давомида асосий клиник синдромлардан астеновегетатив, диспептик, оғриқ, гепатомегалия, ва гемморагик синдромлар кузатилади. Беморлар тез чарчаш, бош оғриғи, вақти вақти билан бурундан қон кетиши, қоринда оғриқ бўлиши ва овқат истеъмол қилиш ёки жисмоний фаоллик билан боғлиқ бўлмаган диспептик ҳодисалардан шикоят қиладилар [46].

Оғрик синдроми нисбатан кам учрайди, беморларнинг 13.56% ида оғрик синдроми кузатилган бўлиб, бунинг сабабини ўт йўллари дискинезия, панкреатит, холецистит шаклидаги ҳазм қилиш органларидаги бузилишлар оқибати деб изоҳлаш мумкин [46].

Гемморагик синдром ҳам кам кузатиладиган клиник кўринишлардан бири бўлиб, кузатув остидаги беморларнинг 5.1% ида кузатилди. Тери ва склеранинг сариқлиги 3.4% беморларда кузатилиб, сурункали гепатитнинг визуал белгилари ҳисобланган телангиоэктазия, пальмар эритемалар ҳам 3.4% беморларда кузатилди.

Гепатомегалия жигардаги патологик ўзгаришларнинг доимий ва кўпинча ягона белгиси ҳисобланади. Гепатомегалия текширувда 50.8% беморда жигар катталашиши 1-3 смгача, ва 8.5% ида 3 см дан катталашганлиги аниқланган. Спленомегалия 6.8% беморда аниқланган[46].

Гепатит В нинг жигардан ташқари репликациясининг аниқланиши ва унинг кўп тизимларга зарар етказишини инобатга олган ҳолда вирусли гепатит В га фақатгина жигарнинг инфекцион касаллиги сифатида қарамасдан, балки генерализацияланган вирусли касаллик сифатида қарашни тақозо қилади [2, 38].

HBV нинг қоннинг моноклеар хужайралари, лимфа тугунлари, талоқ, суяк кўмиги [3, 23], лимфоид бўлмаган тўкималар – жинсий безлар, қалқонсимон без, буйраклар, буйрак усти безлари, меъда ости беzi каби орган ва тўкималарга репликация қилиши ҳақидаги маълумотлар мавжуд [9].

Адабиётларда HBV нинг жигардан ташқари бошқа органларни зарарлаш ҳолати 20-35% гача кузатилиши мумкинлиги ҳақидаги фикрлар келтирилган. Бундай ҳолатлар ичида оғир кечувчи ва ёмон прогнозга эга бўлганларидан бири тугунчали периартериит – некротизланувчи васкулит ҳисобланиб, ўрта ва кичик калибрдаги артерияларни зарарлайди ва артерия деворларида аневризмаларнинг пайдо бўлишига олиб келади. Тугунчали

переартериит ривожланиши 30-50% ҳолларда HBV инфекциясига боғлиқлиги исботланган [6]. Кўп ҳолларда тугунчали периартериит ривожланиши HBV инфекция билан зарарлангандан сўнг 6 ой ичида юзага келиши кузатилади [114].

HBV билан зарарланган беморларда сурункали гломерулонефрит кузатилиши мумкин. Булардан мембраноз ёки мезангиопролифератив нефрит тез тез кузатилиб, кам ҳолларда мезангиокапилляр нефрит кузатилади [62]. Буйрак зарарланишининг патогенезида буйрак коптокчаларида вирус антигени ва унга қарши антителолар сақлаган иммун комплексларнинг чўкиши туради [107].

Бўғимларнинг зарарланиши HBV инфекциянинг кўп учрайдиган жигардан ташқари асорати ҳисобланади ва ўткир гепатитларда (25-35%) ҳам, сурункали гепатитларда (30%) ҳам кузатилади. ЎВГ нинг продромал даврида юзага келган артралгия ёки артрит одатда, сариқлик юзага чиқиши билан йўқолади. Бўғим синдроми тўсатдан бошланади ва симметрик бўғимларнинг зарарланиши, ёки кафт ва товоннинг майда бўғимларининг зарарланиши кўринишида кечиши мумкин. Беморлар эрталабки қарахтлик ва бўғимлардаги оғриқдан шикоят қиладилар, бу клиник симптомлар одатда 1-3 ҳафта давомида кузатилади. Ўткир гепатитларда бўғимлар томонидан кузатиладиган ўзгаришлар одатда ўз-ўзидан деформацияларни юзага келтирмаган ҳолда йўқолиб кетади.

Сурункали гепатит В да эса артралгия ёки артритларда бу клиник симптомлар узоқ вақтгача сақланиб қолиши ёки доимий равишда учраб туриши мумкин. Шундай бўлса ҳам бунда клиник белгиларнинг прогрессияланиши кузатилмайди ва бўғимларда эрозив – деструктив ўзгаришларни юзага келтирмайди [119].

Терининг зарарланиши макуляр, папуловезикуляр тошмалар тошиши, Эшакеми, петехия, пурпура, тугунчали эритема ва бошқа клиник белгиларнинг зарарланиши билан характерланади. Биопсияда терининг переваскуляр қисмларида лимфоцитар ва плазматик ҳужайраларнинг

йиғилиши кузатилади. Иммунофлюоресценция усулида текширилганда кон томир деворларида IgM, C3, фибрин ва вирус антигенларини (HBsAg, HBeAg) сақлаган иммун комплекслари аниқланади [35].

Қон биокимёвий кўрсаткичларини таҳлил қилиш гепатобилиар тизим ҳолати ҳақида маълумот беради. Патологик жараённинг фаоллашувини кон зардобдаги жигар аминотрансферазалари (АЛТ, АСТ) даражасига қараб баҳолаш мумкин, бу кўрсаткичлар жигарнинг шикастланиш даражасини акс эттиради. Сурункали вирусли гепатитни аниқлаш учун клиницистлар кўпинча цитолитик синдром индикаторларидан (АЛТ, АСТ) фойдаланадилар [46].

Ҳар йили гепатит В ва унинг асоратлари ҳисобланган жигар циррози ва жигар ракидан бутун дунёда 686 минг киши вафот этади [91, 116.].

ЖССТ маълумотларига кўра ер шарининг қарийб 2% аҳолиси СВГ С билан касалланган [84]. Ҳар йили 3 млн дан кўпроқ инсон СВГ С билан зарарланади [51].

Вирусли гепатитлар ҳозирги кунга қадар, барча касалликлар бўйича ўлим кўрсаткичи жиҳатидан 7 - ўринни эгаллаган ҳолатда, дунё бўйича энг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. ЖССТ нинг сўнгги маълумотларига кўра, 2015 йилда дунёда гепатит С билан оғриган беморлар сони 71 миллионни (Ер юзи аҳолисининг 1%) ташкил қилади [72].

Ҳар йили 350 мингдан ортиқ инсон гепатит С билан боғлиқ ҳолатлардан вафот этади. Россияда гепатит С вируси антитанаси популяцияда 0,3% дан 0,7% гача ўзгариб туради ва ёшга мос ҳолда ортиши ҳам мумкин, 40 ёшдан катталарда 2,5 - 4% юқори кўрсаткичларни кўриш мумкин [6].

Сурункали вирусли гепатит С - HCV инфекцияси томонидан чақириладиган ўткир вирусли гепатитлардан сўнг 60-80% ҳолларда кузатилади. Гепатит С вируси РНК сақловчи вирус бўлиб, Flaviviridae оиласига мансуб. Вируснинг муҳим хусусиятларидан бири бу унинг

генетик хилма хиллигида бўлиб, вирус кўплаб генотип ва субтиплар ҳосил қилиш хусусиятига эга. Ҳозирги кунда гепатит С вирусининг 6 та генотиби ўрганилган, ўз навбатида улар кўплаб субтипларга бўлинади. Вирус жуда ўзгарувчан бўлиб, доимий равишда антиген структураси янгиланиб туради ва шу сабабли иммун тизими назоратидан четда қолиб кетиб, вируснинг узок вақт давомида яширин персистенцияланишига сабаб бўлади. Сурункали гепатит С узок вақт давомида ҳеч қандай клиник белгиларни намоён қилмайди. Беморларда фақат астеник синдром кузатилиши мумкин. Беморлар қонидаги биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши (кўп ҳолларда фақатгина АЛТ фаоллигининг ошиши) профилактик текширувлар жараёнида ёки режали хирургик операциялардан олдинги текширувлар вақтида аниқланиши мумкин [8].

СВГ С нинг табиий кечиши унинг секин прогрессияланиши билан характерланади. Касаллик кечишини оғирлаштирувчи омилларнинг (алькоголизм, организмдаги темир миқдорининг нормадан ортиқ бўлиши, ОИВ коинфекцияси, ортиқча тана вазни ва бошқалар) бўлмаслиги СВГ С аниқланаган беморларда касаллик аниқланган кундан ёки тахмин қилинган кундан бошлаб ,20-25 йилдан сўнг жигар циррози риводланишига сабаб бўлади. Беморлардаги турли хилдаги оғирлаштирувчи омилларнинг бўлиши бу жараённинг тезлашишига сабаб бўлади [15].

Касаллик кечиши ўрта оғир даражадаги бир неча ҳафта давом этувчи туридан тортиб, бутун умр давом этувчи, ЖЦ ва ГЦК ривожланишига олиб келувчи оғир сурункали инфекция кўринишларида кечиши мумкин [88].

Вирусли гепатитлар билан касалланишнинг охирги босқичи, уларнинг жигар циррози ва бирламчи гепатоцеллюляр карциномага олиб келиши, аксарият ҳолларда аҳолининг ёш ва меҳнатга лаёқатли қатламидаги инсонларга зарар етказиши ушбу муаммони янада яхшироқ ўрганишнинг муҳимлигини ва аҳамиятини белгилайди. [10, 24, 104.].

Касаллик кечишининг 3 хил варианты мавжуд бўлиб, ўртача прогрессияланувчи – ҳар иккинчи беморда кузатилади, тез

прогрессияланувчи ва секин прогрессияланувчи – ҳар тўртинчи беморда кузатилади.

Сурункали вирусли гепатит С да асосий патогенетик механизм гепатоцитлар ичида жойлашиб олган гепатит С вирусига қарши иммун ҳужайраларнинг фаоллашиши ҳисобланади. Шу билан бирга, Т – тизимининг етишмовчилиги, макрофагларнинг депрессияси, интерфероногенез тизимининг заифлашиши, вирус антигенларига қарши махсус антителигенезнинг йўқлиги, бу охир – оқибат гепатоцитлар юзасида вирусли антигенларнинг иммун тизими томонидан етарли даражада тан олинishi ва йуқ қилиниши жараёнларининг бузилиши ҳисобланади [11, 37, 42, 57, 81, 88, 115.].

Жараённинг сурункали шаклга ўтишига 1- типдаги жигар – буйрак - микросомал антителолар пайдо бўлишига олиб келадиган аутоиммун реакциялар ёрдам беради [88].

ВГС персистенциясининг яна бир механизми бўлиб, унинг жигардан ташқари репликацияси, хусусан моноцитларда айланиб юрувчи макрофаглар билан боғлиқ. Моноцитларда ВГС нинг сақланиб қолиши жигар трансплантациясидан кейинги реинфекция юзага чиқишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланади [87].

Вирусли гепатит С билан касалланган беморларнинг бир қисмида спонтан тўлиқ тузалиш ҳолати кузатилади. Қон зардобидида РНК HCVнинг бўлмаслиги, АЛТ миқдорининг касаллик бошлангандан 3 ҳафта ўтгандан сўнг нормаллашиши каби кўрсаткичлар вирусли гепатит С нинг организмдан бутунлай чиқиб кетганлигидан далолат беради [26].

Вирусли гепатит С билан касалланган беморларнинг аксариятида ўткир фаза латент кўринишда кечиб, вируснинг организмда кўп йиллар давомида персистенцияси кузатилади. Яширин фаза кўп йиллар давомида 10-20 йилгача давом этиши мумкин. Бу давр давомида вирус билан зарарланганларнинг кўпчилиги ўзини соғлом ҳисоблайди ва касаллик манбаи бўлиб қолаверади. Беморларда ягона шикоят овқатланиш

режимининг бузилиши ёки жисмоний зўриқиш билан боғлиқ бўлган ўнг қовурғалар ёйи остидаги оғирлик ҳисси ҳисобланади. Беморларда жигар ва талоқнинг бироз катталашиши ва қаттиқлашиш кузатилади. Қон таҳлиллари АЛТ миқдорининг бироз кўтарилиши ва даврий равишда HCV РНК нинг аниқланиши кузатилади [8].

Вирусли гепатит С нинг реактивацияси ўртача 14 йилдан кейин, ЖЦНинг ривожланиши 18 йилдан сўнг ва ГЦК ривожланиши эса 23-28 йилдан сўнг кузатилиши мумкин. Бу даврда касаллик асосан тез чарчаш, ҳолсизлик, безовталиқ, меҳнатга лаёқатнинг прогрессив равишда пасайиб бориши, кундузи уйқу босиши кечқурунги уйқусизлик, ўнг қовурғалар ёйи остида оғирлик ҳиссининг бўлиши, иштаҳанинг ёмонлашиши, озиш, сариқлик белгилари кузатилмаган ҳолда тана ҳароратининг бироз кўтарилиши каби клиник белгиларни намоён қилади. Текшириш жараёнида жигарнинг катталашиш ва қаттиқлашиши, кечки муддатларда эса талоқнинг катталашиши белгилари кузатилади. 20-40% беморларда реактивация фазасида жигардаги орқага қайтмайдиган ўзгаришлар – яъни бириктирувчи тўқиманинг ривожланиши натижасида ЖЦ ривожланиши кузатилади. Узоқ йиллар давомида цирроз юзага келганлиги билинмаслиги мумкин, ҳаттоки йиллар давомидаги кузатишлар натижасида фақатгина 10% га яқин беморларда унинг клиник белгилари кузатилган. СВГ С реактивация фазасининг охириги босқичида ЖЦ ёки ГЦК ривожланиши кузатилади [8].

Кўп сонли текширишлар шуни кўрсатадики HCV - инфекциянинг турли босқичларида жигардаги патологик процесснинг прогрессияланиш вақтида беморларнинг бир қисмида жигар билан биргаликда бошқа орган ва тўмиларнинг ҳам зарарланиши кузатилади. HCV - инфекциясида жигардан ташқари бошқа орган ва системаларнинг зарарланиши кўпроқ кузатилади. Бу кўрсаткич Европа мамлакатларида 40% дан 74% гача [45], Шимолий Америкада 38% гача етиши кузатилган [45]. HCV - инфекцияси билан касалланган беморларда кенг тарзда ўтказилган тадқиқотлар

натижасида буйракнинг, терининг ва қон системасининг зарарланиш ҳоллари назорат гуруҳидагиларга нисбатан кўпроқ кузатилган [13].

Ҳозирги вақтда HCV - инфекцияси бир қатор касалликлар ва клиник синдромлар билар бирга кечиши кузатилмоқда. Шу сабабли бир томондан гепатит С нинг бошқа клиник синдром ёки касалликларда етакчи этиологик омил эканлиги ишончли даражада ҳисобланади, бошқа томондан қараганда эса ҳали бу фикр тўлиқ исботини топмаган ва тасдиқлаш учун қатор тажрибалар ўтказишни талаб қилади [16].

Ҳозирги вақтда аралаш криоглобулинемия ривожланишида HCV - инфекцисининг роли юқори даражада (80% дан юқори) эканлиги клинко – эпидемиологик ва молекуляр биологик жиҳатдан ўз тасдиғини топган бўлиб, СВГ С билан касалланган беморларнинг 40-50% ида бу касаллик кузатилади. Гепатит С ва криоглобулинемия бирга кечаётган беморларнинг 5-10% иди криоглобулинемик васкулитлар (тери, бўғим, буйраклар, нерв системаси ва бошқаларнинг зарарланиши) кузатилади. HCV-индуцирланган аралаш криоглобулинемия кенг спектрдаги клинко - лаборатор белгилар билан характерланади. Кўпинча беморларда прогрессияланувчи умумий ҳолсизлик, теридаги пурпуралар ва артрит ёки артралгия (Мельцер триадаси) кузатилиб, бу жараёнга буйраклар зарарланишининг қўшилиши тез тез учраб туради [86].

Эпидемиологик текширишлар натижасида гепатит С вирусининг экзокрин безларнинг (сўлак ва кўз ёши безларининг) аутоиммун зарарлаши натижасида Шегрен синдроми (куруқ кератоконъюнктивит) риволанишига этиологик фактор эканлиги клинко - морфологик ва эпидемиологик тадқиқотлар давомида исботланган [50].

Хулоса: шундай қилиб, адабиётлар шарҳи шуни кўрсатадики, СВГ ларни, айниқса, СВГ С ни даволашда бевосита таъсир кўрсатувчи препаратларнинг қўлланилиши натижасида вирус элиминацияси юзага келиши исботланган бўлсада, бу усулларни ҳали янада такомиллаштириш талаб қилинади.

1.2 Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларда ўтказиладиган асосий лабораториявий ва инструментал текширишлар

Вирусли гепатит В нинг лаборатор диагностикаси ИФА методи орқали қон зардобидан HBsAg, HBeAg, антител (IgM ва IgG анти HBcAg, IgG анти HBeAg, Ig G анти HBsAg) ларнинг аниқланиши, шунингдек ПЗР усулида қондан, организмнинг бошқа биологик суюқликлари ёки орган тўқималаридан гепатит В инфекцияси ДНК сининг аниқланиши орқали амалга оширилади [32].

HbsAg инфекциянинг энг муҳим маркёри ҳисобланади ва у қонда ўткир вирусли гепатит В билан зарарлангандан сўнг 2- 5- ҳафталардан бошлаб то тузалиш давригача аниқланади (касалликнинг сурункали шаклида умрбод). HbsAg нинг қондаги циркуляция муддати ўрта ҳисобда 70-80 суткани ташкил қилади [32].

Гепатит В ДНК си қон плазмасидан ПЗР методи орқали аниқланади. Қондаги вирусларнинг сони касалликнинг турғунлик даври давомида жуда тезлик билан кўпаяди ва касалликнинг ўткир фазасида максимал даражага етади. Вирусларнинг 5-6 ой давомидаги қондаги циркуляцияси ноҳуш прогностик белги ҳисобланиб, касалликнинг сурункали шакли ривожланганлигини англатади.

Вирус ДНК сининг миқдорий кўрсаткичи вирусга қарши давонинг эффективлигини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади. Агар вирус концентрацияси 10^5 та/мл дан кам бўлса даво самарали ҳисобланади, акс ҳолда бошқа даво схемасини қўллаш талаб этилади [5, 47].

ВГД учун серологик текширишлар фақатгина қонида HbsAg аниқланган яъни гепатит В билан касалланган беморларда ўтказилади. ВГД билан зарарланишни билдирувчи маркёрлар РНК ВГД, IgM±IgG анти HDV лар ҳисобланади. Антителолар ИФА методи орқали, вирус РНК си эса ПЗР методи орқали аниқланади.

Суперинфекция ҳолатида касалликнинг ўткир фазасида РНК HDV аниқланмаслиги мумкин. Бу даврда IgM анти HDV билан биргаликда IgG анти HDV коинфекцияга нисбатан юқори титрларда аниқланади. IgM ± IgG анти HDV нинг турғун даражада юқори миқдорда бўлиши СВГ D нинг ташхисот маркёри ҳисобланади [18, 31, 33, 34, 43].

Вирусли гепатит С ни аниқлашда ИФА усулида вирус оксилларига қарши антителоларни аниқлаш муҳим аҳамиятга эга [32].

Иккинчи – усул вирус РНК сани аниқлаш имконини берадиган ПЗР усули ҳисобланади. Бу усул организмда тирик вирус борлигини исботловчи ягона усул ҳисобланиб, вирус билан зарарланишнинг 2-3-ҳафталарида кондаги вирус РНК ларини аниқлаш имконига эга. Вирус РНК сининг аниқланиши гепатит С ташхисини қўйиш учун “олтин” стандарт ҳисобланади. Ҳозирги вақтда ПЗР усули орқали гепатит С вирусининг сифатий, миқдорий ва генотипик кўрсаткичлари аниқланади. Усулнинг сезгирлик даражаси 10-50 та/мл ни ташкил қилади. Гепатит С вирусининг генотипик тегишлилигини аниқлаш вирусга қарши даво бошлашдан олдин ўтказилиб, вирусга қарши дорини тўғри танлаш ва дори қабул қилиш давомийлигини белгилаш учун зарур ҳисобланади [30, 47].

ПЗР усули орқали вирус РНК сани фақатгина қонда эмас балки жигар тўқимасидан ҳам аниқлаш мумкин. Бу усул қон зардобида вирусга қарши антитело ёки вирус РНК си аниқланмаган ҳолатда ГЦК ривожланишида вируснинг роли борлигини аниқлаш имконини беради [5, 30, 47].

Сурункали гепатитларда АЛТ миқдорининг ошишини ҳам клиник жиҳатдан жигар зарарланишини кўрсатувчи индикатор ҳисобланиб, кўпчилик тадқиқотлар давомида ўрганилган. Ўтказилган шундай тадқиқотлардан бирида АЛТ миқдори ошишини 3 даражага бўлинган : 1 - даража норма чегарасида, 2 - даража норма чегарасидан юқори (3 мартагача) ва 3 - даража юқори (3 мартадан кўп). АЛТ миқдори 22 нафар (48.9%) беморда норма чегарасида, 16 нафар (35.6%) беморда норма даражадан 2 марта юқори ва 7 нафар (15.5%) беморда норма даражасидан

3 марта ва ундан юқори кўрсаткичлар аниқланган. Бундан шундай хулоса қилиш мумкинки СВГ С билан касалланган беморларда кўпинча АЛТ миқдорининг нормал ёки норма чегарасида бўлиши ҳоллари кўпроқ кузатилади [17]

Шунга ўхшаш текширишлар давомида Васон В. Р. ва бошқа муаллифлар (2002й.) томонидан СВГ С билан касалланган беморлар қонидаги АЛТ миқдори жинс ва ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда текширилганда беморларнинг 30% ида нормал кўрсаткичга эга бўлган, 40% беморларда эса нормал миқдор юқори чегарасидан 2 мартагача юқори даражада бўлган [53].

Фазылов В.Х. ва ҳаммуаллифлари (2011й.) томонидан ўтказилган тадқиқотлар давомида СВГ С билан касалланган беморлар қонидаги АЛТ ферменти фаоллигини динамик равишдаги текширишлар натижасида текшириш (12 ой давомида 2-3 ойда 1 марта) натижасида 168 нафар бемордан фақатгина 3.7% ида фермент миқдорининг доимий равишда нормал миқдорда ёки норма чегарасидан 1.5 мартадан ортиқ кўтарилмаган ҳолатда аниқланган. 23.9% беморда АЛТ миқдорининг доимий равишдаги юқори кўрсаткичлари кузатилган (юқори норма чегарасидан 1.5 - 12 мартагача юқори). Беморларнинг катта қисмида (72.4%) фермент миқдорининг тўлқинсимон равишда нормал миқдордан бошлаб, 1.5 марта ва ундан юқори даражагача кўтарилиши кузатилган [44]. Жигар хужайраларининг массив равишда зарарланиши натижасида қўшимча равишда митохондриал фермент ҳисобланган АСТ миқдорининг ҳам ортиши кузатилади. АЛТ миқдорининг паст даражада бўлиши ҳар доим ҳам жигарнинг соғломлигини билдирмайди. Бу кўрсаткич миқдorigа кўплаб омиллар таъсир кўрсатади. Бундай омилларга гемохроматоз, В6 витамини етишмовчилиги, ЖЦ ривожланиши, токсинлар таъсирида хужайра ичида АЛТ ишлаб чиқарилишининг блоканиши кабиларни мисол қилиб келтириш мумкин. Шунинг ҳам айтиб ўтиш керакки, ҳамма зарарланган жигар хужайралари ҳам АЛТ ишлаб чиқармайди [21].

Организмдаги вирус юкламасининг ҳам жигар зарарланиш даражаси ва қон биокимёвий кўрсаткичларининг ўзгаришидаги аҳамияти катта ҳисобланади. Вирус юкламаси кам бўлган беморларда қон биокимёвий кўрсаткичларидан жигар трансаминаза ферментлари ва ГГТП миқдорининг 3 мартагача ошиши кузатилган. Қондаги оксиллар ва уларнинг фракциялари орасида ўзгаришлар кузатилмаган. Бу гуруҳдаги беморларнинг 6 нафарида АЛТ ва АСТ миқдорининг норма юқори чегарасидан 3-5 баравар юқорилиги, умумий билирубин, фибриноген, ПТИ миқдорининг ўртача даражада кўтарилиши, енгил диспротеинемия – альбуминлар миқдорининг биров пасайиши, ва α_2 - и γ -глобулинлар миқдорининг секин аста кўтарилиши кузатилган. Вирусли юклама юқори ва жуда юқори бўлган беморларда қон биокимёвий кўрсаткичларининг ўртача даражадаги активлиги кузатилган (8 нафар беморда), қолган беморларда (7 нафар) бу кўрсаткич юқори даражада бўлган. Юқори биокимёвий активлик кузатилган беморларда трансаминазалар миқдорининг 10 N, ГГТП 5 N, билирубин миқдорининг боғланмаган фракция устунлиги билан кўтарилиши ($71,8 \pm 5,1$ мкмоль/л), фибриноген миқдорининг кўтарилиши ($5,9 \pm 0,3$ г/л), протромбин индексининг пасайиши ($71 \pm 1,4\%$), сезиларли даражадаги диспротеинемия кузатилган [19].

Жигар фибрози (ЖФ) турли этиологияли жигарнинг сурункали диффуз касалликларининг нохуш оқибатларидан бири ҳисобланиб, уни эрта муддатларда аниқлаш жигардаги ўзгаришларнинг орқага қайтиши ва оптимал даво тактикаси танлаш учун муҳим ҳисобланади [54].

Жигарнинг сурункали диффуз касалликлари (ЖСДК) билан касалланган беморларда ЖФ ни ўрганиш қўйидаги ҳолатлар учун зарур ҳисобланади: 1) яққол ривожланган ЖФнинг аниқланиши даво курси самарадорлигига таъсир кўрсатади ва даво жараёнининг давомийлигини оширади ҳамда даволашда ишлатилаётган препаратлар дозасини оширишни талаб қилади [54]; 2) Фиброз босқичини аниқлаш даво фониди

ножўя таъсирларнинг юзага чиқиши ва фиброз прогрессияланиши эҳтимоли бўлган беморларда кейинги даво тактикасини белгилаш имконини беради [14, 54, 68.]; 3) Алькохолсиз стеатогепатит аниқланган беморларда ЖФни аниқлаш орқали берилаётган дори воситаларини асослаш имкони туғилади [60]; 4) Даво фонида қайтадан ЖФ нинг ривожланиши даво жараёнининг асосий мезони бўлиб хизмат қилади ва бу ҳолат янги дори препаратларининг клиник тадқиқотлари жараёнида фаол равишда ўрганилади. [54]; 5) Яққол ривожланган жигар фибрози аниқланган беморлар ЖЦ ва ГЦК ривожланишида юқори хавф гуруҳидаги беморлар ҳисобланади [98]. Замонавий гепатологик амалиётда ЖФ ни аниқлаш учун ишлатиладиган инвазив ва ноинвазив усуллар мавжуд. Инвазив диагностика жигар пункцион биопсияси (ЖПБ) ни ўтказишдан иборат. Бу метод ЖФ аниқлашда “олтин стандарт” ҳисобланиб госпитал шароитда ўтказилади. Бу усулда ЖФ ни аниқлаш жараёнига бир қанча қарши кўрсатмалар мавжуд, шунингдек жараён оғир асоратларга олиб келиши ва ҳатто ўлим ҳолати юзага келиши хавфи мавжуд [68, 102.]. Бундан ташқари кўплаб муаллифларнинг фикрига кўра жигар тўқимасини морфологик текшириш натижасида олинган маълумотлар айрим ҳолларда гумонли ҳисобланиб, даво тактикасини белгилаш учун етарли бўла олмайди [14, 56.]. ЖФ га ноинвазив баҳо бериш учун 2 хил яъни инструментал (жигар эластографияси) ва серологик (Фибро-АктиТест, ФиброМакс ва СтеатоСкрин диагностик панеллари ёрдамида) усуллар кўлланилади. Жигар эластографияси – вибрацион импульслар ва уларни компьютерларда таҳлил қилиниши орқали жигар эластик таркибининг ўзгарганлигини, динамикада қайта текширишлар жараёнида ЖФ прогрессияси ҳақида ахборот берувчи ноинвазив текшириш усули ҳисобланади [99, 97, 108]. Жигар эластографияси FibroScan аппарати орқали ўтказилади. ЖФ га ноинвазив серологик баҳо ФиброТест усулидаги таҳлил ҳисобланади, у ўзида 5 та биокимёвий кўрсаткични намоён қилади: α 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1,

гаммаглутаминтранспеп-тидаза ва умумий билирубин ва улар дискриминант функция орқали боғланган ҳисобланади. Олинган биокимёвий маълумотлардан беморнинг ёши, жинси, бўйи ва тана вазнини инобатга олиб, математик анализларга асосланган ҳолда олинган индекс орқали ЖФ нинг даражаси аниқланади [99, 73, 102.].

1.3 Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларни даволаш асослари

1.3.1 Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларда этиотроп даво ўтказиш асослари

Вирусли гепатитларда этиотроп даво ўтказиш қуйидаги ҳолатларда амалга оширилади:

- Жигар тўқимасини гистологик текшириш жараёнида ёки қондаги АЛТ ва АСТ миқдорларини аниқлаганимизда патологик актив жараённинг мавжудлиги (гистологик ва биокимёвий критерийлар);

- Гепатитнинг вирусологик ва серологик активлиги яъни, қон плазмасида гепатит вируси репликациясидан дарак берувчи маркёрларнинг мавжудлиги (гепатит В ларда HBeAg ва/ёки ДНК HBV; гепатит С ларда РНК HCV ёки HCV coreAg; гепатит D РНК HDV; гепатит G РНК HGV);

- METAVIR шкаласида F2 ва ундан юқори даражадаги фибрознинг мавжудлиги [36, 47, 66, 65, 113].

Вирусли гепатитларда этиотроп даво воситаси сифатида:

- Интерферон альфа;

- Интерферон индукторлари;

- Бевосита вирусга қарши таъсир кўрсатувчи препаратлар ишлатилади.

Ҳозирги кунга қадар сурункали вирусли гепатит В, С, D ва G ларни даволаш дастурида асосан педиатрия амалиётида, рекомбинант интерферон альфа етакчи ўринни эгаллаб келган эди. Интерферон альфа қуйидаги биологик хусусиятларни намоён қилади:

- Вирусга қарши таъсир (протеинкиназа синтезини индуцирлайди, хужайра ичидаги рибонуклеаза ферментини фаоллаштириб, вирус матрикс РНК сининг бузилишига олиб келади; протеинкиназа ва аденилатсинтетаза ферментларини фаоллаштириб, хужайра мембранаси топографиясини ўзгартиради ва вирусларнинг хужайрага кириши ва жойлашиш жараёнидаги тўсиқларни ҳосил қилади);

- Иммуномодулятор таъсири: (макрофаглар мембранасидаги IgG га нисбатан Fc-рецепторлар миқдорини ошириб макрофагларнинг фагоцитоз ва антителоларга нисбатан цитотоксиклик хусусиятини оширади, Т-хужайралар цитотоксик фаоллигининг ошиши цитокинлар продукциясининг ошиши хужайра иммун жавобининг ошишига олиб келади)

- Антифибротик таъсири, ривожланиб бораётган жигар фиброзининг даражасини камайтиради. Амалиётда рекомбинант альфа интерферонлардан Виферон - шамчалар кўринишида, Реаферон, Интрон А, Роферон А, Реальдирон ва бошқалар инъекция кўринишида ишлатилиб келинмоқда [36, 39, 40, 41, 7, 47, 66]

Рекомбинант интерферон альфа қуйидаги дозаларда қўлланилади:

Сурункали ВГВ да 5-10млн МЕ/м² суткада, сурункали ВГС да 3-5 млн/м² суткада. Препаратлар парентерал қўлланилганда ҳафтада 3 марта ёки тери остига ҳар куни, қўлланилади. Виферон препарати дастлабки 10 кунда ҳар куни кейинчалик эса ҳафтада 3 марта қўлланилади [36, 7, 47, 65, 66, 113].

Интерферонларнинг тармоқланган полиэтиленгликол молекуласи билан боғланиши натижасида таъсири узоқ давом этадиган пегилирланган интерферонлар олинган. Пег ИФН да терапевтик концентрацияни сақлаш учун ҳафтада 1 марта тери ости инъекция қабул қилиш кифоя. Препарат сурункали ВГС билан касалланган беморларни даволашда қўлланилади[7].

Давонинг самарадорлиги биокимёвий, гистологик, вирусологик ва серологик критерийлар билан баҳоланади [36,48, 113, 65, 66].

Даволаш жараёнининг давомийлиги даво жараёнининг самарадорлиги ва препаратни қабул қила олиш даражасига қараб, индивидуал равишда 3 ойдан (ўткир гепатит ВГС да) 6-12 ой ва ундан кўпроқ вақтни (сурункали гепатитларда) ташкил қилади.

2011-йилдан бошлаб ВГС 1-генотиби учун янги комбинация қўлланила бошланди: пег ИФН-α, рибавирин ва NS3/4A-протеаза ингибитори I авлод вакиллари боцепривир ёки телапривир. Бу комбинация бирмунча эффектив ҳисобланиб, 70% беморларда турғун вирусологик жавобнинг юзага келиши ва даволаш курсининг давомийлигини 24 - 28 ҳафтагача қисқаришига олиб келган [71, 78, 101].

2013- йилдан бошлаб Европа ва Америка мамлакатларида, 2015-йилдан бошлаб эса Россия ва Ўзбекистонда бевосита вирусга қарши таъсир кўрсатувчи препаратларнинг 2-авлоди қўлланила бошланди. Кейинги босқич эволюцион босқич сифатида эътироф этилиб, бунда протеаза ингибиторлари 1-авлод, 2-тўлқин вакили ҳисобланган симепривир ва нуклеозид ингибитори ҳисобланган софосбувир комбинацияси ишлатила бошланди. Симепривир пег-ИФН-α ва рибавирин билан бир вақтда ишлатилганда, СВГ С ва компенция босқичидаги жигар циррози билан касалланганларда ҳам турғун вирусологик жавоб (УВО) 80 % га ва даво курсининг давомийлиги 24 ҳафтагача камайишига эришилган [67, 69, 101, 89]. Замонавий вирусга қарши даволашнинг ютуғи сифатида бевосита вирусга қарши таъсир қилувчи препаратларнинг яратилиши, бемор организмидаги вирусли юклама ва вируснинг генотипига кўра индивидуал равишда даволаш имкониятини яратди [25].

Бевосита вирусга қарши таъсир кўрсатувчи препаратлар, уларнинг таъсири учун нишон ҳисобланган вирус оксиллари хилига қараб классификация қилинади:

Протеаза ингибиторлари (препарат номи охирида «-превир» қўшимчаси қўшиб ҳосил қилинади): симепривир, асунапревир, данопревир, фалдапревир, совапревир ва бошқалар.

Полимераза ингибиторлари (препаратлар номи охирда «-бувир» кўшимчаси билан тугалланади): нуклеазид/нуклеотид аналоглари — софосбувир, мерицитабин, ALS-2200 (VX135) ва шунингдек нуклеозид бўлмаган препаратлар — делеобувир, сетробувир, АВТ-072, АВТ-333, BMS-791325 ва VX222.

— NS5A ингибиторлари (препаратлар номи охири «-асвир» кўшимчаси билан тугайди) даклатасвир, ледипасвир и АВТ-267 [82].

Симепривир (Совриад, Олизио) – протеаза ингибитори, катталарда СВГ С нинг 1a и 1b генотипларини даволаш учун, комбинирланган вирусга қарши даволашда пег ИФН ва рибавирин билан биргаликда, ёки бошқа протеаза ингибиторлари комбинацияси билан, аксарият ҳолларда софосбувир билан биргаликда қўлланилади. Кунига 150мг(1 кап.) 1махал овқат вақтида қабул қилинади, даво курси давомийлиги 12 ҳафта.

Нарлапревир – ВГС нинг NS3 рақамли протеазаси ингибитори. Сурункали вирусли гепатит С 1- генотип давосида, 18 ёшдан катталарда, жигардаги компенсацияланган даражадаги зарарланиш ҳолатида, ритонавир билан (фармакокинетик кучайтирувчи, препаратнинг қондаги миқдорини кўпайтирувчи), пег-ИФН альфа ва рибавирин билан биргаликда 200 мг/сут.дозада қўлланилади.

Асунапревир (Сунвепра) – ВГС нинг NS3/4A протеазаси ингибитори. Катталарда комбинирланган даво мақсадида даклатасвир препарати билан (1-генотипларда), шунингдек даклатасвир, пег ИФН альфа ва рибавирин билан биргаликда қўлланилади.

Викейра Пак (дасабувир - NS5В полимеразанинг нуклеозид бўлмаган аналоги; омбитасвир - NS5А протеаза ингибитори; паритапревир - NS3/4А протеаза ингибитори; ритонавир). СВГ С 1- генотипи билан касалланган беморларга 12 – 24 ҳафта давомида буюрилади.

NS5A и NS5B оқсиллари вирус полимеразалари ҳисобланиб, ВГС репликация жараёнида иштирок этади. Полимераза ингибиторлари вируснинг репликатив активлигини пасайтиради. Протеаза ингибиторлари

2 гуруҳга бўлинади: нуклеотид/нуклеозид аналоглари ва нуклеозид бўлмаган ингибиторлар.

Софосбувир (Совалди)- NS5B РНК-полимеразанинг нуклеозид ингибитори. ВГС нинг 1,2,3, ва 4 генотипларини даволаш учун қўлланилади. 1- ва 4 генотип билан касалланган беморлар учун, софосбувир, пег ИФН ва рибавирин билан биргаликда, 12 ҳафта давомида, 2 - ва 3 - генотиплар учун эса фақат рибавирин билан биргаликда 12 ва 24 ҳафта давомида қабул қилинади. Дори воситаси 400 мг/сутка дозада, овқат вақтида буюрилади. Софосбувир препаратини қўллаш орқали беморларда 99% дан юқори ҳолатда вирусга қарши турғунлик кузатилиб, жигар хужайраларида ва периферик моноклеар хужайраларида HCV РНК нинг йўқолиши, жигар аминотрансферазаларининг нормаллашиши, гистологик ҳолатнинг яхшиланиши ва жигар циррози ривожланиш частотасининг камайишига олиб келади [27].

Даклатасвир (Даклинза™) - NS5A РНК – полимеразанинг ингибитори. СВГ С нинг 1, 2, 3 ва 4 – генотипларини даволашда қўлланилади. Бошқа дори воситалари билан комбинация кўринишида қўлланилади. Ҳозирги вақтда унинг софосбувир (рибавирин билан ёки рибавиринсиз), асунапревир ва пег ИФН + рибавирин билан биргаликдаги комбинациялари ишлатилади. Катталарда 30 ёки 60 мг/сут. дозада, фақат комбинация кўринишида қўлланилади. Даво курси 12 – 24 ҳафтани ташкил этади.

Ледипасвир - NS5A РНК – полимераза ингибитори. Софосбувир препарати билан биргаликдаги комбинацияси Гарвони (Harvoni) (90 мг ледипасвир, 400 мг софосбувир) препарати сифатида қўлланилади. ВГС нинг 1- ва 4-генотипларига нисбатан эффектив. Гарвони препарати кунига 1 маҳал овқат истеъмоли билан боғлиқ бўлмаган ҳолда қабул қилинади, даво курси давомийлиги 12 ҳафта. Вирусга қарши таъсир кўрсатувчи софосбувир ва ледипасвир препаратини сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда амбулатор шароитда қўллаш орқали

вируснинг тўлиқ элиминациясига олиб келди ва 98% беморларда эрта вирусологик жавоб олинисига эришилди [28].

Ҳозирги кунда сурункали ВГВ ларни даволашда синтетик нуклеозид ва нуклеотид аналоглари ишлатилади. Бундан ташқари пегилирланган интерферон ёки ламивудин(LAM), телбувидин(LdT), адефовир(ETV), энтекавир(ETV) ва тенофавир(TDF) каби нуклеозид аналоглари комбинацияси ҳам ишлатилади [64].

Синтетик нуклеозид аналоглари: Ламивудин (Зеффикс) – цитидин нуклеозидининг синтетик аналогли ҳисобланади. Хужайраларда Ламивудин трифосфатга айланиб ўсиб бораётган ДНК занжирига боғланади, натижада ВГВ ва ВИЧ вируслари репликациясининг муддатидан олдин тўхташига сабаб бўлади. Бу препарат антиретровирус препарат сифатида яратилган. 3 ёшдан 11 ёшгача булган болаларда сурункали ВГВ да 3 мг/кг/сут., 12 ёшдан катта болаларда ва катталарда 100 мг/сут. дозада буюрилади.

Энтекавир (Бараклюд, Элгравир) HBV полимеразага селектив ва самарали таъсир кўрсатувчи гуанозиннинг аналогли ҳисобланади. Катталар учун тавсия этилган дозаси 0.5 мг/сут. Ламивудинга резистент беморларга 1мг/сут. дозада буюрилади.

Телбувидин (Себиво) - тимидиннинг аналогли. Катталар учун тавсия қилинган дозаси 600 мг/сут. ҳисобланади.

Синтетик нуклеотид аналоглари: Тенофовир – аденозин монофосфатнинг ациклик аналогли ҳисобланади. ВИЧ 1 вирусининг қайталама транскриптазаси ва гепатит В нинг полимеразасини ингибирлайди. Катталарда ва 12 ёшдан катта болаларда 300 мг/сут. (овкат вақтида) дозада буюрилади.

Мирклудекс Б (Mycludex B) – ўзида 47 та аминикислотадан ташкил топган пептид занжирини намоён қилувчи инновацион препарат ҳисобланади. HBV ва HDV га нисбатан фаолликга эга. Вирус бўлакчаларининг хужайра ичига киришига тўсқинлик қилади. Препаратнинг таъсир механизми гепатоцитлар юзасида жойлашган HBV

ва HDV га нисбатан специфик рецепторлар билан боғланиши ва натижада вирус бўлакчаларининг хужайра ичига киришига тўсқинлик қилиши ҳисобланади. Шундай қилиб, препарат вируснинг жигар тўкимасига тарқалишини блоклайди ва гепатоцитларнинг зарарланишига йўл қўймайди [79].

Клиник тадқиқотларда дори воситасининг эффективлиги ва организм томонидан яхши қабул қилиниши аниқланган. 2017 йилда препарат 2 фазадаги клиник тадқиқотлардан ўтказилди. Унга кўра 24 та СВГ D билан касалланган беморлар 1:1:1 нисбатда олиниб, Мирклудекс Б, ИФН альфа 2а ва иккала препаратни биргаликда қабул қилинганда 24 ҳафтадан сўнг Мирклудекс Б ва ИФН альфа 2а қабул қилган беморларнинг 8 тадан 2 тасида РНК HDV нинг йуқолиши кузатилган, Мирклудекс Б ва ИФН альфа 2а ни биргаликда қабул қилганларда эса 5 та ҳолатда РНК HDV нинг манфий натижаси олинган. Бундан кўриниб турибдики HDV ва HBV ларга нисбатан Мирклудекс Б ва ИФН альфа 2а нинг синергик эффекти юзага келган. Мирклудекс Б беморлар томонидан яхши қабул қилинган ва яққол намоён бўлувчи ножўя таъсирлар кузатилмаган [59].

Даклатасвир бевосита вирусга қарши таъсир қилувчи препарат ҳисобланиб, ВГС нинг ҳаёт циклида муҳим ўрин тутган, унинг репликациясида асосий рол ўйнайдиган - NS5A оқсилнинг ингибитори ҳисобланади [70, 75, 85]. Даклатасвир кучли пангенотипик активлик хусусиятига эга. У ўз хусусиятини ўтказилган *in vitro* тадқиқотларда ВГС нинг барча генотипларида намоён қилган [70]. Қабул қилгандан сўнг Даклатасвир тез абсорбцияланади ва 1 – 2 соатдан сўнг унинг қондаги юқори концентрациясини намоён қилади [58, 92]. Даклатасвир 99 % қон плазмаси оқсиллари билан боғланади [92]. Клиник тадқиқотлар жараёнида даклатасвир препаратини 60 мг дан кунига 1 маҳал қабул қилиш етарлилиги аниқланган [77]. Даклатасвир препарати дозасини буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда ёки гемодиализ қабул қиладиган беморларда модификация қилиш талаб қилинмайди [92]. Шунингдек,

даклатасвир препарати дозасини жигар етишмовчилиги бўлган беморларда яъни Чайлд-Пью бўйича А (5-6 балл), В (7-9 балл) ва С (10баллдан юқори) бўлган беморларда ҳам модификация қилиш талаб қилинмайди [58].

Даклатасвир СҮР3А4 изоферментининг субстрати ҳисобланади, шунинг учун ўртача ва кучли СҮР3А4 изоферменти индукторлари (ритонавир, кларитромицин, кетоконазол) кон плазмасидаги даклатасвир миқдорини ва унинг терапевтик эффектини пасайтириши мумкин. СҮР3А4 изоферментининг кучли ингибиторлари (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, дексаметазон, зверобой (*Hypericum perforatum*)) эса унинг кон плазмасидаги концентрациясини ошириши кузатилади. Шу сабабли даклатасвирни қўллаш жараёнида юқорида кўрсатилган гуруҳ препаратларини ишлатиш қарши кўрсатма ҳисобланади ёки аксинча [58].

Даклатасвирни пег-ИФН-а + рибавирин, шунингдек бевосита вирусга қарши таъсирга эга бўлган препаратларнинг турли гуруҳлари: NS3-протеаза ингибиторлари (асунапревир), нуклеозидли булмаган NS5В-полимераза ингибиторлари (беклабувир) ва нуклеозидли NS5В-полимераза ингибиторлари (софосбувир) билан биргаликда қўллаш синергик эффектни юзага келтиради [70, 100].

2015 йилдан Россияда ва бизнинг мамлакатимизда ВГС ларни даволашда бевосита вирусга қарши таъсир кўрсатувчи препаратларнинг қўлланила бошланиши натижасида беморларда турғун вирусологик жавобнинг юзага келиши 96 – 98% гача етганлиги кузатилган. Аммо беморларга бевосита вирусга қарши препаратларни туғри тайинлаш ҳамда, эрта ва тўғун вирусологик жавоб юзага келишини ўрганиш борасида етарлича илмий ишлар олиб борилмаганлиги бизнинг бу илмий ишни амалга оширишимизга туртки бўлди.

1.3.2 Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларда патогенетик даво ўтказиш асослари

Ҳозирги кунда жигардаги патологик жараёнларга таъсир кўрсатувчи кўплаб препаратлар мавжуд. Уларни қуйидаги гуруҳларга бўлиш мумкин:

- тўқималардаги моддалар алмашинувига таъсир кўрсатувчи моддалар (витаминлар, аминокислоталар ва оксил гидролизатлари, пептидлар, стероид ва ностероид анаболик воситалар, адаптогенлар);
- жигар ва бошқа органларнинг дезинтоксикация қилиш фаолиятини оширувчи препаратлар (адсорбентлар ва антидотлар);
- ўт ҳайдовчи воситалар;
- иммуномодуляторлар;
- яллиғланишга қарши дори воситалари (стероид ва ностероид);
- ксенобиотиклар метаболизмини амалга оширадиган микросомал тизимнинг ингибиторлари ва индукторлари;
- антиоксидантлар.

Турли хил этиологияли жигар касалликларида патогенезнинг асосий звеносини ҳисобга олган ҳолда жигар ҳужайраларига таъсир кўрсатадиган препаратларни танлаш керак бўлади. Бундай гуруҳ препаратлари - гепатопротекторлар деб аталади. Уларнинг таъсир йўналиши жигардаги гомеостазни тиклаш, таъсир кўрсатувчи патоген омилга нисбатан органнинг турғунлигини ошириш, жигар функционал активлигини ва жигардаги репаратив – регенерацион жараённи стимуляциялашдан иборат [29].

Гепатопротекторлар – бу, гепатоцит ҳужайраларининг турли хил ножўя таъсирларга чидамлилигини ва уларнинг детоксикация қилиш қобилятини оширувчи препаратлар гуруҳи ҳисобланади [3]. Гепатопротектор воситалар қаторига жуда кўплаб препаратларни киритишимиз мумкин. С.В. Оковитый ва бошқаларнинг (2010й.) маълумотларига кўра нисбатан кўпроқ қўлланиладиган ва яхшироқ натижалар олинган гепатопротектор воситалар қаторига ўсимликлардан

олинган препаратлар (54% гача), фосфолипид препаратлари (16%) ва бошқа гуруҳ препаратлари (30%) киради [29].

Ҳозирги вақтда гепатопротекторлар гуруҳига кирувчи препаратларнинг аниқ бир чегараси мавжуд эмас [22]. Чет эл адабиётларида бу термин кам ишлатилади.

ЖССТ нинг 2011 йил, 19 декабрдаги АТС – классификациясини қайта кўриб чиқиш вақтида гепатопротектор воситалари (АО5В) гуруҳига (АО5ВА01-08) хусусий кодлари билан қуйидаги препаратлар киритилди: аргинин глютамат, силимарин, цитиолон, эпомедиол, орнитин оксоглурат, тидиацикаргинин, глицирризин кислота кабилар киритилди.

Адеметиониннинг унинг метаболитлари ва ферментларининг физиологик самараси нормал ҳужайраларга хос бўлган метилланиш ва транссульфатланиш жараёнларини қайта тиклашга асосланган. Адеметиониннинг гепатопротектор хусусиятидан ташқари антидепрессив ва қон плазмасидаги гомоцистеин миқдорида ижобий таъсирлари ҳам мавжуд бўлиб, бу хусусияти унинг юрак қон – томир тизими касалликларида ҳам кенг миқёсда ишлатилишига сабаб бўлган.

Систематик таҳлил ва мета – анализлар адеметиониннинг турли этиологияли холестазлар кечишига таъсирини кўрсатди. Адеметионинни қабул қилиш (0.8 г /сут. в/в 2 ҳафта давомида ва 1.6 г/сут. 8 ҳафта давомида) кузатув остидаги беморларнинг 77% ида қондаги холестаз ва цитоллиз жараёнларининг биокимёвий маркёрлари миқдорининг сезиларли даражада пасайишига, астеник синдром ва теридаги қичишишларнинг йўқолишига олиб келди [22]. Ҳомиладор аёллардаги холестаз жараёнларини узоқ вақт давомида ўрганиш ва бу жараёнга адеметиониннинг таъсирини ўрганиш давомида фақатгина урсодезоксихол кислотаси (УДХК) унумлари қабул қилган беморларга нисбатан УДХК ва адеметионин комбинациясини қабул қилган беморларда қондаги билирубин миқдорининг пасайиши ва теридаги қичишишларнинг йўқолиши сезиларли даражада юқори бўлган. 2009 йилда Европа жигарни

Ўрганиш Ассоциация УДХК монотерапияси самарасиз бўлган жигар ичи холестази мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда адеметионин ва УДХК комбинациясини қўллашни тавсия қилди. Адеметионин самарадорлигини ўрганишда асосий қизиқишни жигарнинг дори моддалари билан зараланиши ва жигарнинг алкоғолли касаллиги мавжуд бўлган онкологик беморларда қўллаш давомида олинган натижалар кўрсатди [109]. Жигарнинг алкоғолли касаллигида УДХК ва адеметионинни комбинация кўринишида қўллаш қон биокимёвий кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келди. Шундай қилиб адеметионин кенг терапевтик таъсирга эга бўлиб, умуман хавфсиз, холестаз ва депрессияни камайтирувчи препарат ҳисобланади, лекин унинг гепатобилиар патология оқибатида юзага келадиган ўлим ҳолати ва жигар фибрози прогрессиясига таъсири ҳақида ҳали етарли маълумотлар мавжуд эмас.

УДХК гепатоцитлар ва холангиоцитлар мембранасини мустаҳкамлаб, тўғридан тўғри цитопротектив таъсир кўрсатиб, ўт ҳайдовчи, гепатопротектив, гипохолестеринемик ва холелитолитик хусусиятларни намоён қилади.

Глицирризин кислотасининг фосфолипидлар билан комбинацияси (фосфоглив) гепатопротектор, яллиғланишга қарши, антиоксидант, ўртача даражадаги вирусга қарши таъсир кўрсатиш хусусиятларига эга. Зарарланган гепатоцитлар мембранаси функцияси ва структурасини тиклайди, оксил, липид ва ёғлар алмашинувини нормаллаштиради, жигарнинг дезинтоксикацион функциясини тиклайди, жигар туқимасида бириктирувчи тўқима шаклланиши жараёнини тўхтатади ва ЖФ ва ЖЦ ривожланиш хавфини камайтиради [21, 74].

Эссенциал фосфолипидлар (ЭФЛ) +/- ҳужайра қобиғи ва митохондрияларнинг асосий структура элементи ҳисобланади. Липид ва углеводлар алмашинувини бошқаради, жигарнинг функционал ҳолати ва дезинтоксикацион фаолиятини яхшилади, ўт суюқлигининг реологик ҳолатини яхшилади. ЭФЛ турли этиологияли сурункали гепатитлар билан

оғриган беморлардаги қон биокимёвий кўрсаткичларини, жигар гистологик картинасини яхшилайти ва клиник симптомларнинг яққоллигини сезиларли даражада камайтиради [22].

Силимарин - жигардаги эркин радикаллар билан ўзаро таъсирлашиб, уларнинг токсиклик хусусиятини пасайтиради. Липидларнинг пероксидланиш жараёнини тўхтатиб, жигар ҳужайраларининг зарарланиш жараёнига тўсқинлик қилади. Силимарин антифибротик эффективликка эга бўлиб, ҳужайра мембраналарини стабиллиштиради, ҳужайра компонентлари йўқотилишининг олдини олади, жигар ҳужайралари регенерациясини тезлаштиради [118].

R.Preisig ва ҳаммуаллифлари (2013й.) идеал гепатопротектор препаратлар қаторига киритилиши учун керак бўладиган хусусиятларни куйидагилар деб ҳисоблади:

- керакли даражадаги тўлиқ сўрилиши;
- жигарга бирламчи таъсирнинг мавжудлиги;
- юқори даражадаги боғланишни намоён қилиши;
- яққол намоён бўлган яллиғланиш жараёнини камайтириш хусусиятига эга бўлиши;
- фиброгенез жараёнини тўхтатиши;
- жигарнинг регенерация хусусиятини стимуллаши;
- жигар патологиясида табиий метаболизмга учраши;
- экстенсив энтерогепатик циркуляция;
- токсиклик хусусиятининг булмаслиги кабилар.

Шунга қарамасдан ҳозирги кунда қўлланиладиган бирорта препарат ҳам юқоридаги барча хусусиятларни намоён қила олмайди [22].

II - боб.

МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

2.1 Танланган клиник материалнинг умумий характеристикаси ва тадқиқот методлари

Бухоро вилоят оилавий поликлиникаларида сурункали вирусли гепатит С ташхиси билан диспансер назоратида турган 18 ёшдан 71 ёшгача бўлган 80 нафар беморлар, назорат гуруҳи сифатида эса 20 нафар соғлом шахслар танлаб олинди.

Беморларнинг 62.5% ини аёллар, 37.5% ини эркаклар ташкил қилди (2.1-жадвал).

2.1-жадвал. Текшириш учун олинган беморларнинг ёш ва жинс бўйича тақсимланиши (%).

Ёши	Аёл	Эркак	Жами
18-30 ёш	3.75%	2.5%	6.25%
31-40 ёш	11.25%	7.5%	18.75%
41-50 ёш	11.25%	8.75%	20%
51-60 ёш	26.25%	10%	36.25%
60 < ёш	10%	8.75%	18.75%
Жами:	62.5%	37.5%	100%

Барча беморлар қуйидаги кетма кетликда текширилди: 1) Физикал текширишлар (анамнез, умумий кўрик, пальпация, перкуссия, аускултация); 2) Лаборатор текширувлар (клиник таҳлиллар, қон биокимёвий таҳлили, коагулограмма, ИФА ва ПЗР усуллари); 3) Инструментал текширишлар (УТТ ва Эластография). Диагноз физикал текширувлар, лаборатор ва инструментал текширишлар асосида қўйилди.

2.2 Текшириш учун олинган беморларда ўтказилган лабораториявий текшириш усуллари

Тадқиқот жараёнида беморларнинг барчасида умумий қон таҳлили, сийдик умумий таҳлили, нажас умумий таҳлили, қон биокимёвий кўрсаткичларидан кондаги умумий билирубин, умумий оксил, альбумин ва жигар трансаминаза ферментлари фаоллиги каби лаборатор текширувлар даво жараёни бошланишидан аввал, давонинг 4-ҳафтасидан кейин ва 12 ҳафталик даво курсидан кейин ўтказилди ва натижалар таққосланди.

Тадқиқот жараёнида беморлар умумий қон таҳлили MINDRAY BC – 30 (Хитой) гематологик анализаторида Бухоро Вилоят Юқумли Касалликлар Шифохонаси лабораториясида текширилди.

Вирусли гепатитларнинг серологик маркерлари ИФА услуги ёрдамида Вилоят юқумли касалликлар касалхонаси лабораториясида аниқланди. Қон зардобидаги ВГС маркери - анти HCV антигени, серологик текширувлар Rayto RT-2100C Microplate Reader, Rayto RT-3100 Microplate Washer ва Rayto RT-A29 Incubator Shaker аппаратлари ёрдамида аниқланди (2.2 - жадвал).

2.2- жадвал. Текшириш усуллари ва текширилган беморлар сони (%).

Текшириш усули	Кўрсаткичлар	Текширилган беморлар сони
ИФА	анти HCV	100%
ПЗР	сифат, миқдор, генотип.	100%
УТТ	-	100%
Эластография	-	100%

Қон биокимёвий таҳлилидаги умумий билирубин ва унинг фракциялари, оксил ва альбумин миқдори ҳамда трансаминаза ферментларининг (АЛТ, АСТ) фаоллиги MINDRAY BA – 88A (Хитой)

биокимёвий анализаторида Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг биокимёвий лабораториясида ўтказилди (2.3-жадвал).

2.3 - жадвал. Тадқиқотда иштирок этаётган беморлар қонидаги умумий билирубин, умумий оқсил ва альбумин миқдори ҳамда трансаминаза ферментларининг фаоллигининг даво бошланишидан олдинги текширишлар давомида олинган натижалар ($M \pm m$).

Кўрсаткичлар	Даволаш гуруҳи (n=80)	
	Муолажага қадар	p
АЛТ, (Ед/л)	54.1 ± 4.47	< 0,05
АСТ, (Ед/л)	38.7 ± 2.35	< 0,02
Умумий билирубин,(мкм/л)	16.63 ± 1.4	< 0,01
Умумий оқсил, (г/л)	65.78 ± 3.2	< 0,01
Альбумин, (г/л)	33.34 ± 3.0	< 0,01

Изоҳ: Жадвалдаги маълумотлар ўрта ҳисобда олинган бўлиб, беморларнинг бир қисмида кўрсаткичларнинг нормал даражадан юқори, қолган қисмида эса нормал ҳолатда бўлган.

Иммунофермент анализ (ИФА) усули – қондаги иммуноглобулинлар, гормонлар ва антигенлар миқдорини сифат жиҳатдан аниқлаб, уларнинг миқдорини ўлчаш имконини берадиган лаборатор иммунологик усул ҳисобланади. ИФА методи юқори сезгирлик ва спецификлик хусусиятига эга бўлиб, ҳозирги кунда бу кўрсаткич 90% дан юқори ҳисобланади. ИФА усули орқали турли хилдаги инфекцияларни аниқлаш имкони мавжуд: ВИЧ инфекцияси, вирусли гепатитлар, цитомегаловирусли инфекция, токсоплазмоз, герпес ва бошқалар шулар жумласидандир. ИФА усули орқали қондаги касаллик қўзғатувчи агентнинг ўзи аниқланмасдан, балки унга нисбатан ҳосил бўлган антителолар аниқланади (IgG, IgA, IgM). Организм бу антителоларни организмга тушган инфекцияга қарши жавоб

реакцияси сифатида ишлаб чиқаради. Антителоларни аниқлашда таркибида тегишли антигенлар бўлган препаратлар қўлланилиб, улар антителолар билан мустахкам комплекслар ҳосил қилиши орқали аниқланади. Усулнинг асосий принципи қўзғатувчи антигенларини антителолар орқали аниқлаш жараёни ҳисобланади. Тест тизимида қайси антитело ишлатилганлигига мос равишда унга мос антиген аниқланади. Текшириш учун материал сифатида эталаб нахорда олинган веноз қон ва қон плазмаси ишлатилади. Усулнинг ижобий томони инфекцияларни эрта аниқлаш ва жараённинг динамикадаги ўзгаришини кузатиш имконини беради. Бунга қўшимча равишда усулни бажариш қулай бўлиб, натижаларни қисқа муддат ичида олиш имконияти мавжуд. Усулнинг камчилиги шундаки бевосита диагностика усули ҳисобланмайди, бу усул орқали қўзғатувчининг ўзи аниқланмасдан организмнинг қўзғатувчига нисбатан жавоб реакцияси аниқланади.

ПЗР (сифат, миқдор ва генотиплаш) усули тиббиётда ишлатиладиган замонавий лаборатор усуллардан бири ҳисобланади. Бу усулнинг моҳиятини жуда осонлик билан тушунтириш мумкин. Одам организмида турли хил инфекциялар туфайли жуда кўплаб касалликлар юзага келиши мумкин бўлиб, одам ўзи касал эканлигини узоқ вақт давомида билмасдан юриши мумкин. Анъанавий таҳлил усуллари орқари ҳар доим ҳам касалликнинг тўлиқ картинасини очиқ бериб бўлмайди ва натижада аниқ даво тактикасини танлашнинг иложи бўлмай қолади. ПЗР усули имкониятларидан фойдаланган ҳолда организмдаги микроорганизмларнинг жуда кичкина концентрациясида ҳам касаллик қўзғатувчи микроорганизмни аниқлаш имконияти мавжуд бўлади.

Вирусли гепатитлар турли хилдаги гепатотроп вируслар орқали чақирилади. Бу вирусларнинг организмдаги РНК ёки ДНКсини аниқлаш орқали гепатитни юзага келтирган омил тегишли вирус эканлиги ҳақида аниқ фикр юритишимиз мумкин бўлади.

Гепатит вирусларини ПЗР усулида аниқлашнинг афзалликлари куйидагилардан иборат: ПЗР усули орқали вирусларни фақатгина сифат жиҳатдан аниқлабгина қолмасдан (уларнинг РНК ёки ДНКси мавжудлигини), 1 мл қондаги вирусларнинг сонини ва вируснинг генотипини аниқлаш ва динамикада вирусли юкламани аниқлаш орқали берилган давланинг самарасини баҳолаш имкониятининг мавжудлиги.

ПЗР усули орқали вирус РНК сини фақатгина қонда эмас балки жигар тўқимасидан ҳам аниқлаш мумкин. Бу усул қон зардобида вирусга қарши антитело ёки вирус РНК си аниқланмаган ҳолатда ГЦК ривожланишида вируснинг роли борлигини аниқлаш имконини беради.

Биз тадқиқотимиз жараёнида ПЦР усулида текшириш учун биологик материал (веноз қон) эрталаб наҳорда олинди ва Real -Time PCR услубида Амплификатор DT LITE аппарати ёрдамида текширилди.

Текшираладиган беморларга: текширишдан 2-3 кун олдин овқат рационидан ёғли ва қовурилган овқатлар, спиртли ичимликларни чиқариб ташлаш, текширишдан 1 сутка олдин стресс, оғир юк кутариш, спорт заллари ва бассейнга боришни чеклаш, текширишдан 8 соат олдин барча турдаги егуликларни қабул қилишни чеклаш буюрилди. Қондаги адреналин миқдорининг меёридан юқори булиши олинадиган натижага таъсир қилишини ҳисобга олган ҳолда беморларга текширув жараёнидан 20 дақиқа олдин келиш буюрилди. Текшириладиган барча беморларда ВГС РНК сининг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари ва генотипик хилма - хиллиги текширилди. Вирусларнинг сифатий, миқдорий ва генотипик кўрсаткичлари Амплификатор DT LITE аппаратида, ПЗР усули ёрдамида даво курси бошланмасдан олдин, даво жараёнининг 4-ҳафтасидан кейин ва 12 ҳафталик даво курсидан кейинги ҳолатларда аниқланди ва натижалар таққосланди. Даво курси бошланишидан олдинги ҳолатда текширилганда беморлар орасида 1 – генотипдаги HCV РНК аниқланган беморлар жами беморларнинг 86.25% (69) ини, 2- генотипдаги HCV РНК 1.25% (1) ини, 3- генотип 12.5% (10) ини ташкил қилди (2.4-жадвал).

12 ҳафталик даво курсидан кейин қайта ўтказилган ПЦР диагностика усули орқали олинган натижаларга кўра беморларнинг 74 нафарида HCV РНК нинг бутунлай йўқолиши, 6 нафар беморда эса вирус РНКси дастлабки миқдорининг 2 log ва ундан кўпроқ камайганлиги аниқланди.

2.4- жадвал. Текшириш учун олинган беморларнинг генотиплар бўйича тақсимланиши (%).

Генотип	1 a	1b	1a b	2b	3a	3a b
Аёл	6.25%	48.75%	1.25%	-	1.25%	5%
Эркак	2.5%	27.5%	-	1.25%	2.5%	3.75
Жами:	8.75%	76.25%	1.25%	1.25%	3.75	8.7%

Текшириш учун олинганларнинг кўпчилигини 1b генотипга мансуб беморлар ташкил қилди.

2.3 Тадқиқотда иштирок этаётган беморларни текшириш жараёнида қўлланилган инструментал текшириш усуллари

Тадқиқот жараёнида беморларда инструментал текширувлардан УТТ ва Эластография усулларидадан фойдаланилди.

Эластография – бу жигар фибрози ва жигар циррозини аниқлашнинг замонавий, билвосита усули ҳисобланади. Аппаратнинг асосий қисми ўзгарувчан ультратовуш датчиклари ҳисобланиб, унга паст частота ва ўрта тебранишлар амплитудаси манбаи ўрнатилган. Унинг ҳосил қилган тебранишлари жигар тўқимасига ўтказилади ва ҳосил қилинган эластик тўлқинларни модуляция қилади. Эластик тўлқинларнинг тарқалиш тезлигига кўра жигар тўқимасининг эластиклиги баҳоланади. Тўлқинлар тарқалишининг ўртача ҳажми 6 см³ бўлиб, бу пункцион биопсияда кўриладиган жигар тўқимаси ҳажмидан бир неча марта катта ҳисобланади ва жигар ҳолати ҳақида етарлича маълумот олиш имконини беради.

Эластография усулининг устунлик томонлари: хавфсиз, ноинвазив, педиатрия амалиётида ҳам қўллаш мумкин, беморларни текширув жараёнига чуқур тайёрлаш ва кўрик ўтказишни талаб қилмайди, госпитализация қилишни талаб қилмайди, биопсия амалиётидан кўра иқтисодий жиҳатдан ҳам қулай, ЖЦни эрта муддатларда аниқлаш имконини беради, текшириш жараёни 15 дақиқадан кўпга чўзилмайди, натижалар кўриктан сўнг дарҳол олинади, текширишни динамикада қайта ўтказиш ва даво самарасини баҳолаш имкони мавжуд.

Эластография усулида текшириш қуйидаги беморларда ўтказилади:

1. Сурункали вирусли гепатит;
2. Ўтказилган вирусли гепатитлардан сўнг;
3. ЖЦ ташхисини тасдиқлаш ва даво самарасини баҳолаш учун ишлатилади.
4. Этиологияси аниқланмаган криптоген гепатитларда;
5. Аутоиммун гепатитларда;
6. Тегишли жигар ферментлари фаол бўлган жигарнинг ёғли дистрофияларида;
7. Алкоголь қабул қилиш натижасида холестаз ва цитоллиз синдроми белгилари бўлган жигарнинг зарарланиши ҳолатларида;
8. Жигарнинг токсик зарарланишида, узоқ давом этган сариқлик ҳолатларида;
9. Склерозланувчи холангитларда;

Эластография жараёнида олинadиган кўрсаткичлар қуйидаги омиллар туфайли нотўғри натижалар олишимиз мумкин:

1. Ортиқча тана вазни;
2. Асцит;

Фиброскан аппаратида текшириш ўтказиш учун беморларга камида 2 ҳафта олдин спиртли ичимликлар истеъмолини тўхтатиш ва текширув жараёнидан 6 соат олдин овқат истеъмолини тўхтатиш тавсия қилинади.

Фиброскан аппаратида текширув ўтказиш жараёни қуйидагича амалга оширилади:

Бемор кушеткага орқаси билан ётган ҳолатда, ўнг кўлни максимал даражада юқорига кўтариб, бош орқасига кўйилади;

Датчик тери юзпасига перпендикуляр равишда жигарнинг ўнг бўлаги соҳасида, IX-X- қовурғалар оралиғида кўйилади. Датчикдаги босим миқдори аппарат томонидан назорат қилиб турилади.

Бир марталик текшириш жараёнида камида 10 та ишончли бўлган кўрсаткичлар олинади.

Аппаратда турли категориядаги беморлада ишлатиш мақсадида 3 хил датчиклар мавжуд (кўкрак қафаси айлана ўлчамига қараб) :

1. Датчик S

Режим S1: ≤ 45 см

Режим S2: $> 45 \geq 75$ см

2. Датчик M

Режим M: > 75 см

3. Датчик XL

Режим XL: > 110 см; ИМТ(индекс массы тела) ≥ 30

Эластография усулида олинган маълумотлар асосида METAVIR шакаласи орқали жигардаги фиброзланиш даражаси аниқланади.

2.5-жадвал. Метавир шкаласи

METAVIR шкаласи кўрсаткичи	Эластография усули натижаси (кПа)	Хулоса
F0	<6.2	Фиброз йўқ
F1	6.2–8.3	Бошланғич стадия
F2	8.3–10.8	Ўртача даражадаги фиброз
F3	10.8–14	Яққол ривожланган фиброз

F4	>14	Цирроз
----	-----	--------

Тадқиқот охирида даво бошланишидан аввалги ва кейинги маълумотлар таққосланди. 12 ҳафталик даво курсидан кейин деярли барча беморларда УТТ ва эластография текширувидаги картинанинг яхшиланишига эришилди. Эластография усулида Фиброскан аппарати орқали текширилганда беморлардаги жигардаги ўзгаришнинг турли хил даражалари мавжудлиги аниқланди ва натижалар 2.6 – жадвалга киритилди.

2.6 - жадвал. Беморларда даво бошланишидан олдин ўтказилган Эластография текшируви натижалари

METAVIR шкаласи кўрсаткичи	Беморлар сони	Натижалар (% ҳисобида)
F0	16	20
F1	34	42.5
F2	26	32.5
F3	3	3.75
F4	1	1.25

III- боб.

ТАДҚИҚОТДА ИШТИРОК ЭТАЁТГАН БЕМОРЛАРДА ЎТҚАЗИЛГАН ЛАБОРАТОР ВА ИНСТРУМЕНТАЛ ТЕКШИРУВЛАРДА ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР

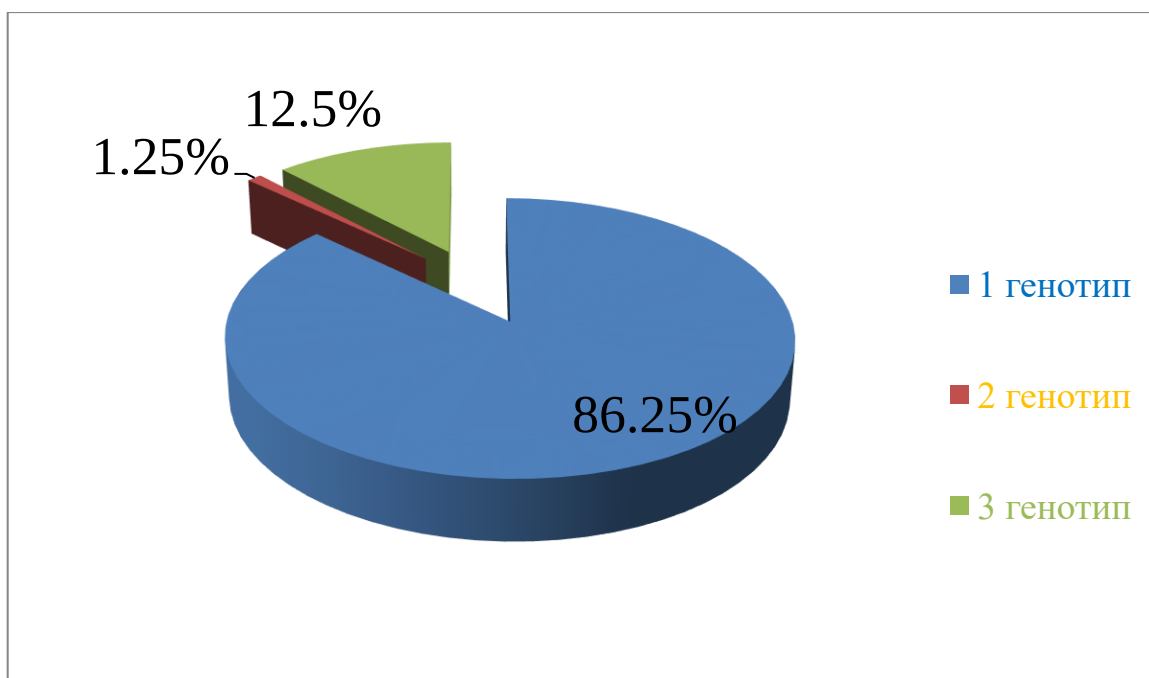
Диссертациянинг ушбу бобида ВГС кечишидаги клиник ўзгаришлар беморларда даво қабул қилишдан олдин, даво жараёнининг 4-ҳафтасида ва 12 ҳафталик даво курсидан кейинги ҳолатларда ўрганилди. Тадқиқот жараёнида Бухоро вилояти поликлиникаларида диспансер назоратида бўлган 80 нафар беморлар эпидемиологик нуқтаи назардан ўрганилди. Беморларнинг 62.5% ини аёллар, 37.5%ини эркаклар ташкил қилди (3.1- жадвал).

3.1-жадвал. Текшириш учун олинган беморларнинг ёш ва жинс бўйича тақсимланиши(abc ва %).

Ёши	Аёл	Эркак
18-30 ёш	3.75%	2.5%
31-40 ёш	11.25%	7.5%
41-50 ёш	11.25%	8.75%
51-60 ёш	26.25%	10%
60 < ёш	10%	8.75%
Жами:	62.5%	37.5%

Беморларда касаллик анамнезини йиғиш пайтида олинган маълумотлар асосида касалликнинг ўткир даври қандай кечганлиги таҳлил этилди. Ўтқазилган таҳлил шуни кўрсатдики, аксарият беморларда касаллик клиник белгиларсиз кечиб, бир гуруҳ беморларда умумий ҳолсизлик, тез чарчаш, артралгия, дармонсизлик, ўнг қовурға остида оғриқлар, тилнинг оқ қараш билан қопланиши, иштаҳанинг пасайиши, кўнгил айниши каби клиник белгилар аниқланди. Беморларда касалликнинг авж олиш даври асосан қуйидаги вариантларда кечди:

диспептик - 24,4%, астеновегетатив – 36,2%, аралаш 15.3% ва клиник белгисиз – 24.1%. (3.1- расм).



3.1– расм. Кузатув остидаги беморларда касалликнинг авж олиш давридаги клиник синдромларнинг учраш миқдори(%).

Демак, ВГС да касалликнинг авж олиш даврида асосан диспептик, астеновегетатив синдром белгилари кузатилди. Бундан ташқари беморларда ўнг қовурғалар ёйи остида оғриқ, тилнинг оқ қараш билан қопланиши каби клиник белгилар баъзи ҳолларда эса сариклик белгиси (n=8) ҳам кузатилди.

Касаллик анамнези бўйича йиғилган материаллар асосида ВГС билан касалланган беморларда даво бошланишидан олдинги, даво жараёнининг 4-ҳафтасидан кейинги ва 12 ҳафталик даво курсидан кейинги касаллик клиник белгиларининг ўзгариш даражаси ўрганилди (3.2-жадвал).

3.2 - жадвал. Текширилган беморларда асосий клиник белгиларнинг даводан олдин ва даводан кейинги даврлардаги ўзгариши (касаллик анамнези маълумотлари бўйича) (abc ва %).

Клиник симптомлар	Даво бошланишидан олдин (n=80)	12 ҳафталик даводан кейин (n=80)
----------------------	--------------------------------------	-------------------------------------

Ҳолсизлик	45 (56.25%)	5 (6.25%)
Артралгия	22 (27.5%)	3 (3.75%)
Иштаҳанинг пасайиши	30 (37.5%)	4 (5%)
Кўнгил айланиши	20 (25%)	-
Ўнг қовурғалар ёйи остида оғриқ сезиш	25 (31.25%)	1 (1.25%)
Тил қараш бойлаши	25 (31.25%)	-
Қорин дам бўлиши	32 (40%)	3 (3.75%)
Функционал характердаги неврологик бузилишлар	11 (13.75%)	3 (3.75%)

*Текширилаётган беморлардаги турли клиник белгиларнинг 12 ҳафталик даво курсидан кейин камайиши.

3.2-жадвалда келтирилган рақамлардан кўриниб турибдики, беҳоллик, дармонсизлик, камқувватлик каби астеновегетатив синдромнинг клиник аломатлари даво ўтказилгандан кейинги даврда сезиларли даражада камайган (рақамлар орасидаги фарқ ўртача даражада олинган).

Шу билан бирга айрим беморларда касалликнинг ушбу даврида асаб тизимининг функционал ўзгаришларига хос белгиларлар ҳам кузатилганлиги диққатга сазовордир. Бу белги даво ўтказишдан олдин – 11 нафар(13.75%) беморда кузатилган бўлса, даво ўтказгандан кейин - 3 нафар (3.75%) беморда баъзи клиник белгилар аниқланди.

Худди шундай ўзгаришлар даво ўтказиш жараёнининг дастлабки ҳафталарида ҳам кузатилди. Бу ўзгаришлар функционал характерда бўлиб, даволаш жараёнининг 3-4 ҳафталарига бориб камайди.

Шунингдек астеновегетатив, артралгия, диспептик синдром белгилари эса узоқроқ давомида савқланиб қолди.

Айтиб ўтилган синдром аломатлари асосан даво жараёнининг иккинчи ҳафтаси ўрталарида юзага чиқиб, қуйидаги босқичлардан иборат бўлди: пайдо бўлиш, ривожланиш ва клиник белгиларнинг сўниши. Ҳар бир босқич ўртача 3 - 4 кун мобайнида давом этди.

Бу ўринда умумий заҳарланиш ва сариқлик каби клиник симптомларнинг статистик ишончли равишда кам даражада кузатилганлигини қайд қилиб ўтиш лозим.

Юқорида баён этилган маълумотлар даво ўтказиш жараёнида астеновегетатив ва интоксикация синдромларининг пасайиб бориши гепатоцитларга таъсир қилувчи вируслар сонининг камайиб бориши билан боғлиқ эканлиги тахмин қилинади.

Клиник аломатлардан энг узоқ давом этгани ва кўпроқ қисм беморларда кузатилгани бу астеновегетатив ва диспептик синдром белгилари ҳисобланади. Беморлардаги бу клиник симптомлар ва синдромлар турлича муддатга давом этди, баъзи беморларда бу белгилар қисқа муддатда ўтиб кетган бўлса, баъзиларида белгиларнинг бирмунча узоқ давом этиши кузатилди.

3.3- жадвал. Текширилаётган беморларда касалликнинг авж олиш давридаги асосий клиник белгиларнинг давом этиш муддати (кунлар ҳисобида) ($M \pm m$).

Клиник симптомлар	Даво бошланишидан олдин (n=80)	12 ҳафталик даводан кейин (n=80)
Ҳолсизлик	$12,0 \pm 1,1^*$	$5,0 \pm 0,4^*$
Артралгия	$12,0 \pm 1,0^*$	$6,0 \pm 1,3^*$
Иштаҳанинг пасайиши	$15,0 \pm 1,3^*$	$9,0 \pm 1,0^*$
Кўнгил айланиши	$10,0 \pm 1,0^*$	$4,0 \pm 0,3^*$
Ўнг қовурға остида оғриқ сезиш	$5,0 \pm 0,5^*$	$4,0 \pm 0,7^*$

Ортнер белгиси	$7,0 \pm 0,9^*$	$3,0 \pm 0,6^*$
Тил қараш бойлаши	$7,0 \pm 0,9^*$	$6,0 \pm 1,2^*$
Қорин дамлиги	$6,0 \pm 1,2^*$	$4,0 \pm 1,0^*$
Функционал характердаги неврологик бузилишлар	$7,0 \pm 0,5^*$	$3,2 \pm 0,8^*$

Эслатма: * - ВГС беморларига нисбатан статистик ишончлилик фарқи;

Ўтказилган тадқиқот жараёни давомида беморларда ИФА усули ёрдамида беморлар қонида вирус маркёрлари аниқланди. Бунда беморларнинг барчасида IgG нинг юқори титрда эканлиги аниқланди. Демак, бундан текширилаётган беморларнинг барчасида касаллик сурункали босқичда кечмоқда деб хулоса чиқаришимиз мумкин.

Тадқиқот жараёнида беморлар ПЗР усулида ҳам текширилди. ПЗР усулида текшириш учун биологик материал сифатида тадқиқотда иштирок этаётган беморлардан олинган веноз қон зардоби хизмат қилди. Қон олиш эрталаб наҳорда ўтказилди. Барча қон намуналари Real-Time PCR услубида Амплификатор DT LITE аппарати ёрдамида текширилди. Текширилган барча беморларда ВГС РНК сининг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари ва генотипик хилма - хиллиги аниқланди. Вирусларнинг сифатий, миқдорий ва генотипик кўрсаткичлари Амплификатор DT LITE аппаратида, ПЗР усули ёрдамида даво курси бошланмасдан олдин, даво жараёнининг 4 - ҳафтасидан кейин ва 12 ҳафталик даво курсидан кейинги ҳолатларда аниқланди ва натижалар таққосланди. Даво курси бошланишидан олдинги ҳолатда текширилганда беморлар орасида I - генотипдаги HCV РНК аниқланган беморлар 69 нафарни (86.25%), II - генотипдаги беморлар 1 нафарни (1.25%), III - генотипдаги беморлар 10 нафарни (12.5%) ташкил қилди (3.4-жадвал).

3.4- жадвал. Текшириш учун олинган беморларнинг генотиплар бўйича тақсимланиши(%).

Генотип	1 a	1b	1a b	2b	3a	3a b
Аёл	6.25%	48.75%	1.25%	-	1.25%	5%
Эркак	2.5%	27.5%	-	1.25%	2.5%	3.75%
Жами:	8.75%	76.25%	1.25%	1.25%	3.75%	8.75%

Жадвал маълумотларидан кўрииб турибдики Текшириш учун олинган беморларнинг аксарияти 1 b генотипга мансуб беморлар бўлиб, салмоғи 76.25% ни ташкил қилди.

ПЗР усулида текшириш бизга беморлар қонидаги вирусларнинг сифат ва миқдор жиҳатидан аниқланишига ҳамда вируснинг генотипини аниқлашга имкон берди. Бунинг натижасида биз организмнинг вирусли юкламасига ва вируснинг генотипига мос равишда даво жараёнида ишлатиладиган препаратни, даво курси давомийлиги ҳамда бериладиган препарат дозасини белгилаш имконига эга бўлдик. Бу усулда ўтказилган текширишлар ва танланган препарат натижасида даво курси самараси бирмунча юқори бўлди.

Тадқиқот жараёнида биз бевосита вирусга қарши препаратлар қабул қилиш жараёнида беморларда эрта вирусологик жавобнинг юзага келишини ўргандик. Бунда биз даво курсини бошлангандан 4 ҳафта ўтгандан сўнг беморларда қайта ПЗР таҳлили ўтказиш орқали беморлар қонидаги гепатит С вируси сонининг камайганлигига гувоҳ бўлдик. Бунда беморларнинг 43.75% ида ВГС РНК си умуман аниқланмади, беморларнинг 43.75% ида вирусли юкламанинг 2 Log миқдорида камайишига эришилди. Беморларнинг 12.5% қисмида эса қондаги вируслар миқдорининг деярли ўзгаришсиз қолиши ҳолати кузатилди.

ПЗР усулида динамикада 12 ҳафталик даво курсидан сўнг қайта текшириш жараёнида беморларнинг 74 нафарида ВГС РНК сининг бутунлай элиминациясига ва 6 нафар беморлар вирус РНК си миқдорининг 2 log даражагача камайганлигига гувоҳ бўлдик.

Тадқиқот жараёнида инструментал текширувлардан УТТ ва Эластография усуллари ўтказилди.

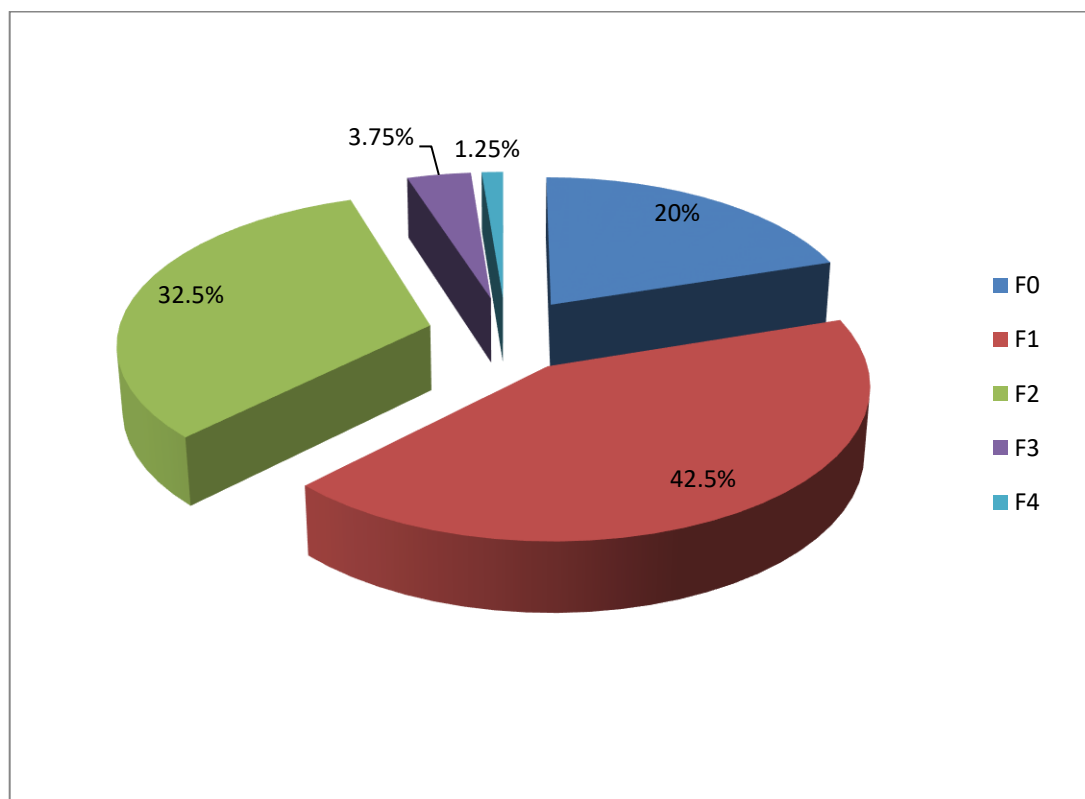
3.5-жадвал. Даво бошланишидан олдин ўтказилган УТТ текшируви натижасида олинган хулосалар.

УТТ хулосаси	Кузатувдаги беморлар (n=80)
Сурункали гепатит	77
Жигар циррози	3
Ёғли гепатоз	24
Сурункали холецистит	37
Сурункали панкреатит	24

Ўтказилган УТТ текширувлари жараёнида беморларда жигардаги турли хил зарарланишлар билан бир қаторда ҳазм тракти бошқа аъзоларида ҳам бирмунча ўзгаришлар борлиги аниқланди. Бундай ўзгаришлар қаторига сурункали панкреатит, сурункали холецистит ва ўт тош касаллиги ва бошқаларни киритиш мумкин (3.5-жадвал).

Беморларни эластография усулида фиброскан аппарати билан текшириш жараёнида улардаги жигарнинг турли даражадаги ўзгаришларини гувоҳи бўлдик. Бунда беморларда жигарда фиброз ривожланмаган ҳолатдан тортиб яққол ривожланган жигар фибрози ва жигар циррози каби клиник ҳолатларни ҳам учратдик (3.2-расм).

3.2-расм. Беморларда ўтказилган Эластография текшируви кўрсаткичлари.



IV – БОБ.

ТАДҚИҚОТДА ИШТИРОК ЭТАЁТГАН БЕМОРЛАРДА СОФОСБУВИР ВА ДАКЛАТАСВИР ПРЕПАРАТЛАРИ КОМБИНАЦИЯСИНИНГ ТАЪСИРИ

Софосбувир – РНК га боғлиқ бўлган NS5В РНК полимеразанинг ингибитори бўлиб, бу препаратнинг интерферонга резистент бўлган гепатит С вируси штамларига ҳам кучли антирепликатив таъсир кўрсатиш хусусияти кўплаб тадқиқотлар давомида исботланган.

Даклатасвир – репликатив комплекслар ҳосил бўлишида катализатор вазифасини бажарувчи NS5А оқсилнинг кучли нуклеотид бўлмаган ингибитори ҳисобланади. Иккала компонент ҳам гепатит С вирусининг I ва III генотипларига нисбатан яққол самарали эканлиги исботланган. Уларни биргаликда қўллаш уларнинг пангенотипик эффектини юзага келтиради ва биргаликдаги таъсири натижасида вирусларнинг дори моддасига нисбатан турғунлиги юзага келишининг олдини олади. Софосбувирнинг суткалик дозаси 400мг ни, даклатасвир эса 60мг ни ташкил этади. Баъзи ҳолатларда даклатасвирнинг суткалик дозасини 30мг гача камайтириш мумкин. Софосбувир ва даклатасвир комбинацияси яхши сифатли фармакокинетик хусусиятларга эга бўлиб, жигар ва буйрак функционал ҳолатининг бузилиш ҳолатлари препаратнинг самарадорлиги ва хавфсизлигига таъсир кўрсатмайди. Ўткир ва сурункали гепатит, шунингдек, компенсация даражасидаги жигар циррози мавжуд бўлган ҳолатларда ҳам қўллаш мумкин бўлиб, даво жараёнининг давомийлиги 12 ҳафтани ташкил қилади.

Тадқиқот жараёнида беморларга софосбувир ва даклатасвир комбинациясини 12 ҳафта давомида қабул қилиш буюрилди. Беморларга препаратни софосбувир 400мг ва даклатасвир 60мг дозада, кунига 1 маҳал, овқатдан 1 соат олдин қабул қилиш буюрилди. Препаратни қабул қилиш давомида беморларнинг шикоятлари, умумий қон таҳлили, қон биокимёвий таҳлили хар 4 ҳафтада 1 марта ўтказилди. Даво жараёнининг 4

– ҳафтасидан кейин қўлланилаётган препаратлар таъсирида бирламчи вирусологик жавобнинг юзага келиш даражасини аниқлаш мақсадида беморларда ПЗР таҳлили ҳам ўтказилди. Препарат қабул қилишнинг дастлабки ҳафталарида беморларнинг бир қисмида турли хилдаги клиник ва лаборатор ўзгаришлар кузатилди. Бу ўзгаришлар ўткинчи характерга эга бўлиб, даво жараёни давомида камайиб борди.

4.1- жадвал. Текширилаётган беморлардаги турли клиник белгиларнинг даво курсининг 4 – ҳафтасида ўзгариши(abs, %).

Клиник симптомлар	Даво бошланишидан олдин(n=80)	Даво жараёнининг 4-ҳафтасида(n=80)
Ҳолсизлик	45 (56.3%)	20 (25%)
Артралгия	22 (37.5%)	6 (7.5%)
Иштаҳа пасайиши	30 (37.5%)	8 (10%)
Кўнгил айланиши	20 (25%)	7 (8.75%)
Ўнг қовурға остида оғриқ сезиш	25 (31.25%)	8 (10%)
Тил қараш бойлаши	25 (31.25%)	6 (7.5%)
Қорин дам бўлиши	32 (40%)	10 (12.5%)
Функционал характердаги неврологик бузилишлар	11 (13.75%)	4 (5%)

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, беморларда даво жараёнининг 4 – ҳафтасига келиб клиник белгиларнинг камайишига эришилди.

Даволаш жараёни тугаганидан кейин беморларнинг деярли барчасида юқоридаги клиник белгиларнинг бутунлай йўқолишига эришилди (4.1 жадвал).

Маълумки, вирусли гепатитларнинг ривожланган даври юқори гипербилирубинемия ва трансаминаза ферментлари фаоллигининг ошиши билан характерланади. Биз тадқиқот жараёнида беморлардаги билирубин ва трансаминаза ферментлари миқдорининг ўзгаришини ҳам кузатдик. Кузатув давомида даволаш жараёнининг дастлабки ҳафталарида беморларнинг аксарият қисмида билирубин ва трансаминаза ферментлари миқдорининг камайишига гувоҳ бўлдик. Беморларнинг иккинчи қисмида эса трансаминаза ферментлари миқдори деярли ўзгаришсиз қолди. Даво бошланишидан олдинги ва даво жараёнининг 4 - ҳафтасидаги қон биокимёвий кўрсаткичларининг ўзгариши қуйидагича: даво бошланишидан олдин беморларнинг 24 нафарида (30%) умумий билирубин миқдорининг нормадан юқори эканлиги, 56 нафар беморда (70%) эса норма даражасида эканлиги аниқланди. Даво жараёнининг 4 - ҳафтасида беморларнинг 2 нафарида (2.5%) умумий билирубин миқдорининг норма даражасидан юқорилиги, 78 нафар беморда (97.5%) эса норма кўрсаткичи даражасида эканлиги аниқланди. АЛТ ферменти фаоллигининг даво бошланишидан олдин беморларнинг 39 нафарида (48.75%) нормадан юқори эканлиги, 41 нафарида (51.25%) эса норма даражасида эканлиги аниқланди. Даво жараёнининг 4 - ҳафтасидан кейин АЛТ ферменти фаоллиги текширилганда, беморларнинг 3 нафарида (3.75%) норма кўрсаткичига нисбатан юқори, 77 нафарида (96.75%) АЛТ ферменти фаоллигининг норма даражасида эканлиги аниқланди. АСТ ферменти фаоллигининг даво бошланишидан олдин беморларнинг 32 нафарида (40%) нормадан юқори эканлиги, 48 нафарида (60%) эса норма даражасида эканлиги аниқланди. Даво жараёнининг 4 - ҳафтасидан кейин АСТ ферменти фаоллиги текширилганда, беморларнинг 2 нафарида (2.5%) норма даражасидан юқори, 78 нафарида (97.5%) АСТ ферменти фаоллигининг норма даражасида эканлиги аниқланди (4.2-жадвал).

4.2-жадвал. Қон биокимёвий таҳлилидаги умумий билирубин ва жигар трансаминаза ферментларининг даво жараёнининг 4 – ҳафтасида камайиши(% ва abs.).

Биокимёвий кўрсаткичлар	Даво бошланишидан олдинги натижалар		Даволаш жараёни 4- ҳафтасидаги натижалар	
	юқори	норм.	юқори	камайиши
Ум.Бил.(мкм/л)	24(30%)	56(70%)	2(2.5%)	78(97.5%)
АЛТ (Ед/л)	39(48.75%)	41(51.25%)	3(3.75%)	77(96.75%)
АСТ (Ед/л)	32(40%)	48(60%)	2(2.5%)	78(97.5%)

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики даво бошланишидан олдин беморларнинг бир қисмида кўрсаткичлар миқдори нормадан юқори, иккинчи қисмида эса нормал ҳолат атрофида бўлган. Даволаш жараёнининг 4 -ҳафтасига келиб, беморларнинг аксарият қисмида умумий билирубин ва жигар трансаминаза ферментлари фаоллигининг камайиши кузатилди. Беморларнинг қолган қисмида бу кўрсаткичлар турли сабаблар туфайли нормада даражасидан юқори кўрсаткични ташкил қилди.

Ўтказилган текширишларнинг натижалари шуни кўрсатдики, даво бошланишидан олдин қондаги умумий билирубин, унинг фракциялари миқдори ва жигар трансаминаза ферментларининг фаоллиги ўртача даражага олганда бирмунча юқори кўрсаткичларда бўлган. 12 ҳафталик даво курсидан сўнг ўтказилган биокимёвий таҳлилларда беморларнинг барчасида умумий билирубин ва трансаминаза ферментлари миқдорининг пасайиши ва нормал ҳолатга тенглашганлиги аниқланди (4.3-жадвал).

Энг юқори натижалар ВГС аниқланган ва ПЗР маълумотларида вирусли юклама бирмунча юқори даражада бўлган беморларда олинди. Касалликнинг реконвалесценция даврида эслатиб ўтилган параметрларнинг ишончли даражада пасайганлиги кўзга ташланди.

4.3 жадвал. 12 ҳафталик даво курсидан кейинги қондаги умумий билирубин ва жигар трансаминаза ферментлари миқдорининг ўзгариши.

Биокимёвий кўрсаткичлар	Даволаш гуруҳи (n=80)		p
	Муолажага қадар	Муолажадан кейин	
Ум.бил.(мкмоль/л)	16.63 ± 1.4	13.46 ± 1.2	<0,05
АЛТ (Ед/л)	54.1 ± 4.47	32.92± 3.2	< 0,01
АСТ (Ед/л)	38.7 ± 2.35	22.64 ± 1.8	< 0,01

ПЗР текширувида вирусли юкламаси кам бўлган беморлар қонидаги умумий билирубин ва унинг фракциялари, жигар трансаминаза ферментларининг кўрсаткичлари ҳам норма даражасидан бирмунча юқори бўлиб, лекин вирусли юкламанинг юқори кўрсаткичлари қайд этилган беморларда олинган натижаларга нисбатан бирмунча пастроқ даражада эди.

Юқорида келтирилган маълумотлар, ВГС билан касалланган ва вирусли юкламаси кўп бўлган беморларда жигардаги холестатик ва цитолитик ўзгаришлар вирусли юкламаси кам бўлган беморларга нисбатан яққолроқ ривожланишидан далолат беради. Ушбу беморларда касалликнинг реконвалесценция даврида ҳам гипербилирубинемия ва гиперферментемия жараёнларининг сақланиб қолиши, уларда қондаги вируслар миқдорининг кўплиги сабабли деб баҳоланди.

Тадқиқот жараёнида беморлар қонидаги умумий оқсил ва альбумин миқдорининг ўзгаришини кузатганимизда, даволаш жараёнининг 4 - ҳафтасида унинг ўзгариш даражаси дастлабки ҳолатга нисбатан бироз кўпайган бўлсада, 12 ҳафталик даво курсидан кейин беморлар қонидаги умумий оқсил ва альбумин миқдорининг дастлабки кўрсаткичга нисбатан ишончли даражада ортганлигига гувоҳ бўлдик (4.4 - жадвал).

4.4 – жадвал. Беморлар қонидаги умумий оксил ва альбуминлар миқдорининг даво жараёнидан кейинги ўзгариши.

Биокимёвий кўрсаткичлар	Даволаш гуруҳи (n=80)		p
	Муолажага қадар	Муолажадан кейин	
Ум.оксил(г/л)	65.78 ± 3.2	69.4 ± 3.6	<0,01
Альбумин (г/л)	33.34 ± 3.0	35.24± 3.4	< 0,01

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, беморлар қонидаги умумий оксил миқдори даво жараёнидан кейин сезиларли даражада ортганлиги ва норма даражасига етганлигига гувоҳ бўлди. Бу жараёни жигардаги оксил синтези жараёнининг яхшиланиши натижасида юзага келган деб айтишимиз мумкин.

Олинган натижалар ВГС билан касаланган беморларда жигарнинг оксил синтез қилиш функцияси сезиларли даражада бузилишини кўрсатади. Ушбу патологик жараён, айниқса, ВГС да жигар фибрози ва жигар циррози ташхиси қўйилган беморларда яққол ривожланиши маълум бўлди.

4.4- жадвалнинг кейинги таҳлили шуни кўрсатдики, даво жараёнидан олдин қондаги альбуминнинг миқдори норма даражасидан анча паст бўлган. Даво жараёнидан кейин барча кузатув остида бўлган беморлар қонида альбуминлар миқдори сезиларли даражада кўтарилган. Лекин альбуминлар миқдори беморларнинг кичик бир қисмида норма даражасидан биров камлигича қолган.

Тадқиқот жараёнида беморларда ўтказилган ПЗР текширувлари натижасида беморлар қонидаги HCV РНК миқдори ва вируснинг генотипини аниқлашга қаратилган текширувлар олиб борилди. Даво бошланишидан олдинги текширишда олинган натижалар 3.3-жадвалда келтирилган.

Тадқиқот жараёнида биз бевосита вирусга қарши препаратлар қабул қилиш жараёнида беморларда эрта вирусологик жавобнинг юзага келишини ўргандик. Бунда биз даво курсининг 4 - ҳафтасидан сўнг беморларда қайта ПЗР таҳлили ўтказиш орқали беморлар қонидаги гепатит С вируси РНКсининг миқдор жиҳатидан камайганлигига гувоҳ бўлдик. Бунда беморларнинг 43.75%ида гепатит С вируси РНКси умуман аниқланмади, 43.75%ида эса вирусли юкламанинг 2 Log миқдорида камайишига эришилди, беморларнинг қолган 12.5% қисмида эса вируслар сонининг сезиларли даражада камайиши аниқланмади.

12 ҳафталик даво курсидан кейин беморларда қайта ўтказилган ПЗР таҳлилида 80 нафар бемордан 92.5%ида HCV РНКнинг сифат жиҳатидан аниқланмаслиги кузатилди. Беморларнинг 7.5%ида эса HCV РНК сифат жиҳатидан аниқланди ва миқдор жиҳатидан текширилганда HCV РНК миқдорининг дастлабки кўрсаткичнинг 2 log даражасигача камайганлиги кузатилди. Қонида вирус вниқланган 7.5% бемор давонинг 4 – ҳафтасидан кейин эрта вирусологик жавоб кузатилмаган 12.5% беморлар орасида аниқланди.

Демак бундан шундай хулоса чиқариш мумкинки, софосбувир ва даклатасвир комбинацияси орқали гепатит С вирусини даволаш жараёнида эрта вирусологик жавоб кузатилмаган беморларда турғун вирусологик жавобнинг юзага келиш эҳтимоли паст бўлади.

Тадқиқот жараёнида ўтказилган даводан кейинги УТТ даги эхокартинанинг ўзгариш даражасини ўрганиш давомида беморларда эхокартинанинг сезиларли даражада яхшиланганлигига гувоҳ бўлдик. 12 ҳафталик даво курси ўтказилгандан кейин қайта ўтказилган УТТ натижасида беморларда эхокартинанинг ўзгариш даражаси қуйидагича: 60 нафар беморда сурункали гепатит, 2 нафар беморда жигар циррози, 8 нафар беморда ёғли гепатоз, 6 нафар беморда сурункали холецистит, 7 нафар беморда сурункали панкреатит белгилари аниқланди (4.5-жадвал).

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, беморларда ўтказилган даво курсидан сўнг УТТ картинанинг бирмунча яхшиланишига эришилди.

4.5-жадвал. Даво курси тугагандан кейинги УТТ натижалари.

УТТ хулосаси	Кузатувдаги беморлар (n=80)
Сурункали гепатит	60 (75%)
Жигар циррози	2 (2.5%)
Ёғли гепатоз	8 (10%)
Сурункали холецистит	6 (7.5%)
Сурункали панкреатит	7 (8.75%)

Худди шундай ҳолатни эластография усулида Фиброскан аппаратида текшириш жараёнида ҳам гувоҳи бўлдик. Бунда 12 ҳафталик даво курсидан кейин организмдан вируснинг чиқиб кетиши натижасида вируснинг жигар тўқимасида юзага келтирадиган фибротик ўзгаришлари жараёнининг тўхташи, ҳосил бўлган фиброз тўқимасининг маълум миқдорда парчаланиш жараёни кузатилган деб тахмин қилишимиз мумкин. Даво курсидан кейин олинган эластография усули натижаларига кўра, беморларнинг 20 нафарида (25%) METAVIR шкаласи бўйича F0 даража, 38 нафарида (47.5%) F1 даража, 19 нафарида (23.75%) F2 даража, 2 нафарида (2.5%) F3 ва 1 нафарида (1.25%) F4 даражадаги фибротик ўзгаришлар борлиги аниқланди (4.6-жадвал).

4.6-жадвал. Эластография текшируви натижалари

METAVIR шкаласи кўрсаткичи	Даво бошланишидан олдин	12 ҳафталик даво курсидан кейин
F0	20%	25%
F1	42.5%	47.5%
F2	32.5%	23.75%
F3	3.75%	2.5%

F4	1.25%	1.25%
----	-------	-------

Жадвал маълумотларидан шуни билиш мумкинки даво курси тугагандан кейин беморларнинг аксарият қисмида эластографиядаги картинанинг яхшиланишига эришдик.

Хулоса

Беморлар эпидемиологик нуқтаи назардан ўрганилганда беморларнинг 62.5% ини аёллар, 37.5% ини эркаклар ташкил қилди. Даво курси бошланишидан олдин текширилганда беморлар орасида I - генотипдаги HCV РНК аниқланган беморлар 86.25%, II - генотипдаги беморлар 1.25% ни, III - генотипдаги беморлар 12.5% ни ташкил қилди. Текшириш учун олинган беморларнинг аксарияти 1 b генотипга мансуб беморлар бўлиб, салмоғи 76.25% ни ташкил қилди.

Беморларда касалликнинг авж олиш даври асосан қуйидаги клиник синдромларнинг устунлиги билан кеди: диспептик - 25%, астеновегетатив – 36.25%, аралаш 15% ва клиник белгиларсиз – 23.75%.

Касаллик анамнези бўйича йиғилган материаллар асосида ВГС билан касалланган беморларда даво бошланишидан олдинги, даво жараёнининг 4-ҳафтасидан кейинги ва 12 ҳафталик даво курсидан кейинги касаллик клиник белгиларининг ўзгариш даражаси ўрганилди. Шу билан бирга айрим беморларда касалликнинг ушбу даврида асаб тизимининг функционал ўзгаришларига хос белгиларлар ҳам кузатилганлиги диққатга сазовордир. Бу белги даво ўтказишдан олдин – 13.75% беморда кузатилган бўлса, даво ўтказгандан кейин - 3.75% беморда баъзи клиник белгилар аниқланди. Беморлардаги астеновегетатив, артралгия, диспептик синдром белгилари бирмунча узоқроқ давом этганлигини гувоҳи бўлдик. Айтиб ўтилган синдром аломатлари асосан даво жараёнининг иккинчи ҳафтаси ўрталарида юзага чиқиб, қуйидаги босқичлардан иборат бўлди: пайдо бўлиш, ривожланиш ва клиник белгиларнинг сўниши. Ҳар бир босқич ўртача 3 - 4 кун мобайнида давом этди. Юқорида баён этилган маълумотлар даво ўтказиш жараёнида астеновегетатив ва интоксикация синдромларининг пасайиб бориши гепатоцитларга таъсир қилувчи вируслар сонининг камайиб бориши билан боғлиқ деб айтишимиз мумкин.

Даво бошланишидан олдинги ва даво жараёнининг 4 - ҳафтасидаги қон биокимёвий кўрсаткичларининг ўзгариши қуйидагича: даво бошланишидан олдин беморларнинг 30%ида умумий билирубин миқдорининг нормадан юқори эканлиги, 70% ида эса норма даражасида эканлиги аниқланди. Даво жараёнининг 4 - ҳафтасида беморларнинг 2.5% ида умумий билирубин миқдорининг норма даражасидан юқорилиги, 97.5% ида эса норма кўрсаткичи даражасида эканлиги аниқланди. АЛТ ферменти фаоллигининг даво бошланишидан олдин беморларнинг 48.75% ида нормадан юқори эканлиги, 51.25% ида эса норма даражасида эканлиги аниқланди. Даво жараёнининг 4 - ҳафтасидан кейин АЛТ ферменти фаоллиги текширилганда, беморларнинг 3.75% ида норма кўрсаткичига нисбатан юқори, 96.75% ида АЛТ ферменти фаоллигининг норма даражасида эканлиги аниқланди. АСТ ферменти фаоллигининг даво бошланишидан олдин беморларнинг 40% ида нормадан юқори эканлиги, 60% ида эса норма даражасида эканлиги аниқланди. Даво жараёнининг 4 - ҳафтасидан кейин АСТ ферменти фаоллиги текширилганда, беморларнинг 2.5% ида норма даражасидан юқори, 97.5% ида АСТ ферменти фаоллигининг норма даражасида эканлиги аниқланди. Тадқиқот жараёнида беморлар қонидаги умумий оқсил ва альбумин миқдорининг ўзгаришини кузатганимизда, даволаш жараёнининг 4 - ҳафтасида унинг ўзгариш даражаси дастлабки ҳолатга нисбатан биров кўпайган бўлсада, 12 ҳафталик даво курсидан кейин беморлар қонидаги умумий оқсил ва альбумин миқдорининг дастлабки кўрсаткичга нисбатан сезиларли даражада ортганлигига гувоҳ бўлдик.

Тадқиқот жараёнида барча беморлар ПЗР усулида текширилди. ПЗР усулида текшириш учун биологик материал сифатида тадқиқотда иштирок этаётган беморлардан олинган веноз қон зардобии хизмат қилди. Текширилган барча беморларда ВГС РНК сининг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари ва генотипик хилма хиллиги аниқланди. Вирусларнинг сифатий, миқдорий ва генотипик кўрсаткичлари Амплификатор DT LITE

аппаратида, ПЗР усули ёрдамида даво курси бошланмасдан олдин, даво жараёнининг 4 - ҳафтасидан кейин ва 12 ҳафталик даво курсидан кейинги ҳолатларда аниқланди ва натижалар таққосланди.

Тадқиқот жараёнида беморларга софосбувир ва даклатасвир комбинациясини 12 ҳафта давомида қабул қилиш буюрилди. Беморларга препаратни софосбувир 400 мг ва даклатасвир 60 мг дозада, кунига 1 маҳал, овқатдан 1 соат олдин қабул қилиш буюрилди. Препаратни қабул қилиш давомида беморларнинг шикоятлари, умумий қон таҳлили, қон биокимёвий таҳлили ҳар 4 ҳафтада 1 марта ўтказилди. Даво жараёнининг 4 – ҳафтасидан кейин қўлланилаётган препаратлар таъсирида бирламчи вирусологик жавобнинг юзага келиш даражасини аниқлаш мақсадида беморларда ПЗР таҳлили ҳам ўтказилди. Препарат қабул қилишнинг дастлабки ҳафталарида беморларнинг бир қисмида турли хилдаги клиник ва лаборатор ўзгаришлар кузатилди. Бу ўзгаришлар ўткинчи характерга эга бўлиб, даво жараёни давомида камайиб борди.

Тадқиқот жараёнида биз бевосита вирусга қарши препаратлардан софосбувир ва даклатасвир комбинациясини биргаликда қабул қилиш жараёнида беморларда эрта вирусологик жавобнинг юзага келиш даражасини ўргандик. Бунда биз даво курсини бошлангандан 4 ҳафта ўтгандан сўнг беморларда қайта ПЗР таҳлили ўтказиш орқали беморлар қонидаги гепатит С вируси РНКсининг камайганлигига гувоҳ бўлдик. Бунда беморларнинг 43.75% ида ВГС РНКси умуман аниқланмади, беморларнинг 43.75% ида вирусли юкламанинг 2 log миқдорида камайишига эришилди. Беморларнинг 12.5% қисмида эса қондаги вируслар РНКсининг деярли ўзгаришсиз қолиши ҳолати кузатилди.

ПЗР усулида динамикада 12 ҳафталик даво курсидан сўнг қайта текшириш жараёнида беморларнинг 92.5% ида ВГС РНК сининг бутунлай элиминациясига ва 7.5% беморлар вирус РНКси миқдорининг 2 log даражагача камайганлигига гувоҳ бўлдик.

Амалий тавсиялар

- Жигарнинг сурункали диффуз касалликларига чалинган беморларда касалликнинг этиологик омилини аниқлаш мақсадида ИФА методи қўлланилгандан сўнг мақсадли равишда ПЗР ни ўтказиш тавсия этилади;
- Амалиётга эрта вирусологик жавобни аниқлашни тадбиқ этиш ва эрта вирусологик жавоб кузатилмаган беморларда қўлланилаётган вирусга қарши препаратлар комбинациясини ўзгартириш тавсия этилади.

Адабиётлар рўйхати:

1. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз. Клиническая гепатология, 2009; 1:47—50.
2. Арямкина О.Л., Бригиневиц В.Е., Виноградова И.Б., Климова Н.Н., Мухорин В.П., Насыров Р.А. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С //Российский медицинский журнал. 2006. № 1. С. 6-8
3. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Ленахин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009; 976 с
4. Бурневич Э., Лопаткина Т. Системные проявления первичного билиарного цирроза // Врач. 2008. № 8. С. 22- 26.
5. В. В. Алексеев, В. Б. Сбойчаков, А. М. Сокурова и др.; Под ред. А. И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. /— 3-е изд., перераб. и доп. — Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 792 с
6. Гепатит С. Информационные бюллетени № 164 и № 204. ВОЗ, 2013 [Gepatit C. Informatsionnyye byulleteni № 164 i № 204. VOZ, 2013 (in Russian)]
7. Государственный реестр лекарственных средств РФ. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [State Register of Medicines of the Russian Federation. (In Russ.) <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>]
8. Дерябин Н.Г. “Гепатит С: современное состояние и перспективы” ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения РФ 2012.91-102 ст.
9. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С // Нефрология. 2008. Т. 12. № 4. С. 9-19.

10. Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Структурно-функциональная организация генопа вируса гепатита С. Вопросы вирусологии. 2006; 51 (2): С. 10-14
11. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьев Н.А. и др. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 И CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;160 (8): С. 204-208
12. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. “Хронические вирусные гепатиты В, С и D”. — М.: МЕДпрессинформ, 2011. — 464 с.
13. Ерёмина Е.Ю. Болезнь Вильсона-Коновалова // Вестник современной клинической медицины. 2011. Т. 4. № 1. С. 38-46
14. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М: М-Вести 2005: 66—536., Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005; 115: 209—218.
15. К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А.Гусев, К.В. Козлов. — СПб.: Вирусные гепатиты / Фолиант, 2012. — 304 с
16. Кривошее Б.Н., Кривошее А.Б. Вирус гепатита С и болезни кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 6. С. 12-18.
17. Кузнецов С.Д. Клинико-иммунологические и генетические особенности больных хроническим гепатитом С в отдаленном периоде// Автореферат дис. ... канд. мед. наук, Москва, 2013. 24 С
18. Лабораторная диагностика инфекционных вирусных заболеваний. 2-е издание // Коллектив авторов СПб ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)», Экспертная лаборатория Минздрава РФ. — СПб, 2004. — 94 с.
19. М.В. Кручинина, С.А. Курилович, М.И. Воевода и др. Хронический вирусный гепатит В: взаимосвязь электрических и

вязкоупругих характеристик эритроцитов с вирусной активностью.
Архивъ внутренней медицины • № 4(18) • 2014

20. Маевская М.В. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. Т. XV, № 2. С.21-25.
21. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. РЖГГК. 2011; (4): 52-9.
22. Матвеев А.В. гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». 2013: 17-18
23. Милованова С. Особенности внепеченочных проявлений хронического гепатита С при криоглобулинемии // Врач. 2005. № 5. С. 27-29
24. Мукомолов С.Л., Калинина О.В., Ликий И.В. и др. Молекулярно-биологическая характеристика возбудителей вирусных гепатитов В и С. Профилактическая и клиническая медицина. 2008; 3: С. 27-30.
25. Нарзиев И.И., Облокулов А.А., Фармонова М.А. и др. HCV инфекция давосида антивирус терапия самараси// Новый День в Медицине.2019;1(25): 274-276.
26. Николаева Л.И., Самоходская Л.М., Макашова В.В. и др. Поиск генетических факторов вируса гепатита С и пациентов с хроническим гепатитом С, ассоциированных с формированием устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию // В мире вирусных гепатитов. – 2011. – № 1. – С. 26–35.
27. Облокулов А.Р., Нарзиев И.И., Исмоилов У.Ю. и др.(2016) Эффективность софосбувира в противовирусной терапии Хронического

- гепатита С// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии-№5(26)-С.64.
28. Облокулов А.Р., Элмуродова А.А., Фармонова М.А. и др. “Гепатит С инфекцияси давосида софосбувир ва ледипасвир препаратлари комбинациясининг самарадорлиги” Тиब्биётдаянги кун1-(29)2020й. 306.с.
29. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. “Гепатопротекторы”. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 23-26
30. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4–9.
31. Положение о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.09.2005 г. № 569.3.
32. Приказ Минздрава России от 21.10.2002 г. № 322 «О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови человека».
33. Приказ Минздравсоцразвития России от 22.02.2008 г. № 91 н «О порядке контроля за качеством донорской крови и ее компонентов».
34. Приказ Роспотребнадзора от 04.10.2007 г. № 269 «Об организации центра молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов».
35. Рахметова В.С. Системные внепеченочные проявления хронических заболеваний печени, вызванных вирусами гепатита различных генотипов. Автореф...дисс.док.мед.наук, Алматы. – 40 с
36. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С”2. Рекомендации разработаны экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов в соответствии с поручением министра здравоохранения Российской Федерации от 06 августа 2012 г. № 68. Сопредседатели: Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., ответственный исполнитель:

- Маевская М.В. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 2:3—32.,
37. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С. и др. Особенности популяционного состава СХСРС-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013; 6: С. 69-76.
38. Сергеев Ю.В., Свечникова Е.В., Дудник В.С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 4. С. 37-39.
39. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах (в дневном стационаре”). Приложение к приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1128н. Зарегистрировано в Минюсте РФ 7 февраля 2013 г. Регистрационный № 26912.,
40. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром гепатите С средней степени тяжести”. Приложение к приказу Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 733н. Зарегистрировано в Минюсте РФ 22 января 2013 г. Регистрационный № 26671,
41. Стандарт специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С”. Приложение к приказу Минздрава России от 7 ноября 2012 г. № 685н. Зарегистрировано в Минюсте РФ 23 января 2013 г. Регистрационный № 26699
42. Сысоев К.А., Морозова Е.Б., Чухловин А.Б. и др. Экспрессия мРНК хемокинов у пациентов с различными генотипами вируса гепатита С. Медицинская иммунология. 2004;6 (3-5): С. 339.
43. Технический регламент «О требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии», утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации от 26.01.2010 г. № 29,

44. Фазылов В.Х., Еналеева Д.Ш., Киясов А.П. Клинико-морфологическая характеристика естественного течения хронического вирусного гепатита С. //Практическая медицина. 2006. № 4(18). С. 18-19
45. Ферри С. Смешанная криоглобулинемия // Нефрология. 2010. Т. 14. № 1. С. 11-28
46. Чурбакова О.В Клиническое течение хронического вирусного гепатита в в репликативную фазу у детей и подростков. Журнал Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2) – С. 381-385
47. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 4–60.
48. Юшук Н.Д., ответственный исполнитель: Маевская М.В. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 2:3—32.,
49. Abdurahmanov D.T., Hronicheskiy gepatit V i D (Chronic hepatitis B and D), M., GEOTAR Media, 2010; 288 p.
50. Al-Ali J, Al-Mutari N, Ahmed el-SF. Hepatitis C virus and the skin // Hepatogastroenterology. 2011 May-Jun;58(107- 108):880-6
51. Alter M.J. Epidemiolog of hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. N 17. P. 2436–2441
52. Amosov A. D., Gepatit V: inform.-metod. Posobie, A. D. Amosov. M., 2006; pp. 100-103. ,
53. Bacon B. R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology. 2002. Vol. 36, № 5. P. 179-184.
54. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005; 115: 209—218.
55. Beck J., Nassal M. “Hepatitis B virus replication”. World Journal of Gastroenterology.2007.13.48-64

56. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *J Hepatol* 2010; 24: 289—293.
57. Bertoletti A., D'Elia M.M., Boni C. et al. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology*.1997; 112 (1): P193 –199.
58. Bifano M., Sevinsky H., Persson A., Chung E. et al. “Single-dose pharmacokinetics of daclatasvir (DCV; BMS-790052) in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects”. 62th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, 2011, Nov 6–9
59. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N. et al. “Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase 1b/2a study”. *J. Hepatol.* 2016; 65: 490—498.
60. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2011; 24: 3—20.
61. Bueverov, A.O., Immunologicheskie mehanizmyi povrezhdeniya pecheni (Immunological mechanisms of liver damage), *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1998; 5:18-21
62. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations // *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 Feb;35(1):125-37.
63. Degertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int.* 2008; 28(4):494-8.,
64. EASL 2017 “Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection” *J. Hepatol.* 2017 Aug. 67 (2). 370-398.
65. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection”. *Journal of Hepatology.* 2012; 57: 167—185.;
66. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology.* 2015; 63:199—236,

67. Forns X., Lawitz E., Zeuzem S., Gane E. et al. "Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial " *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. N 7. P. 1669—1679.,
68. Francoise D. Practices of Liver Biopsy in France: Results of Prospective Nationwide Survey. *J Hepatol* 2011; 32 (6): 1403—1408.,
69. Fried M.W., Buti M., Dore G.J., Flisiak R. et al. "Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitisC: the randomized PILLAR study" *Hepatology*. 2013. Vol. 58. N 6. P. 1918–1929.;;
70. Gao M., Nettles R.E., Belema M., Snyder L.B. et al. "Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect". *Nature*. 2010; Vol. 465 (7294): 96–100.;;
71. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L. et al. "An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases" *Hepato-logy*. 2011. Vol. 54. N 4. P. 1433–1444.;;
72. Global hepatitis report, 2017: World Health Organization
URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>
73. Glushenkov D.V., Konovalova O.N., Pavlov Ch.S., Zolotorevskii V.B., Ivashkin V.T. Sensitivity and Specificity of Fibro Test in Patients with Chronic Hepatitis C/B at Different Stages of Hepatic Fibrosis. *Hepatology International* (official journal of the Asian Pacific Association for the study of the liver). 2008; 2 (Suppl 2): 48.,
74. Hajiaghamohammadi A.A., Ziaee A., Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2012; 26(9): 1381-4.

75. Herbst D.A., Reddy K.R. “NS5A inhibitor, daclatasvir, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection”. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; Vol. 22 (10): 1337–46.
76. Ivashkin, V.T., Kletochnaya i molekulyarnaya biologiya vospaleniya pecheni (Cellular and molecular biology of liver inflammation), *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998; 5:13-17.
77. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., Fried M.W. et al. “Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial” *Lancet*. 2014. Vol. 384. N 9941. P. 403–413.
78. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., DiBisceglie A.M. et al. “Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection” *N. Engl. J. Med*. 2011 Vol. 364. N 25. P. 2405–2416,
79. Janssen H.L. et al. “Extrahepatic portal vein thrombosis” *J Hepatol* 2004 40 (5):736-41;
80. Kaliaskarova K.S., *Primenenie Pegintrona pri 1b genotipe hronicheskogo gepatita S u kazahov* (The use of Pegintron at 1b genotype of chronic hepatitis C in Kazakhs), *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*, 2008; 3:13-14.
81. Kanto T., Hayashi N. Immunopathogenesis of C Virus Infection: Multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern. Med*. 2006;45(4): P. 183 – 191.
82. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 2013, 381: 2100-2107.
83. Kramvis A. “Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus”. *Intervirology*. 2014. 57. 141-150
84. Lavanchy D. “Evolving epidemiology of hepatitis C virus” // *Clin. Microbiol. Infect*. 2011. Vol. 17. N 2. P. 107–115.

85. Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomized study. *Lancet*. 2014; 384:1756—1765
86. Lazebnik LB, Golovanova EV, Slupskaia VA, Trubitsina IE, Kniazev OV, Shaposhnikova NA. Realities and prospects for the use of cell technologies for the treatment of chronic diffuse liver diseases // *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(6):3-10.
87. Lohr H.F., Coergen B., Buschenfelde K.H.M. et al. HCV replication in mononuclear cells simulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa. *J. Med. Virol.*1995;46(4): P.314 – 321
88. Lohr H.F., Elste C., Dienes H.P. et. al. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alfa. *J. Hepatol.*1996; 25(3):P.292 – 301
89. Manns M., Marcellin P., Poordad F., de Araujo E.S. et al. “Simeprevir with pegylated interferonalfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis Cvirus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, doubleblind,placebo-controlled phase 3 trial” *Lancet*. 2014. Vol. 384. N 9941. P. 414—426.;
90. Mc Mahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2005;25 Suppl 1:3–8.
91. Naghavi M., Wang H., Lozano R., Davis A. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 117-171.
92. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P. et al. Alloral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology*. 2015; 61:1127—1135

93. Nersesov A.V., i dr . Rasprostranennost virusnyh gepatitov sredi zhiteley Yuzhno-Kazahstanskoy oblasti (The prevalence of viral hepatitis among residents of the South Kazakhstan region), Medicine (Almaty). 2016; 9(171):30-33.,
94. Norder H., Couroucé A. M., Coursaget P. et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. Intervirology 2004; 47 (6): 289—309.
95. Okamoto H., Tsuda F., Mayumi M. et al. Defective mutants of hepatitis B virus in the circulation of symptom-free carriers. Jpn. J. Exp. Med. 1987; 57 (4): 217—221.
96. Oyunsuren T., Kurbanov F., Tanaka Y. High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia; association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses. J. Med. Virol. 2006; 78: 1688—1695.
97. Pavlov Ch., Glushenkov D., Konovalova O., Ivashkin V. Screening-research CDLD with liver elastography. Liver fibrogenesis common and organ specific mechanisms. EASL: monothematic conference. Petersberg, Germany 2011: 145.
98. Pavlov Ch., Konovalova O., Glushenkov D., Ivashkin V. Diagnostics of cirrhosis of liver with use of non-invasive methods. Liver fibrogenesis common and organ specific mechanisms, EASL: monothematic conference, Petersberg, Germany, 2011: 143.
99. Pavlov Ch., Konovalova O., Glushenkov D., Zolotorevskii V., Ivashkin V. Evaluation and comparative analysis of liver fibrosis non-invasive diagnostic methods in patients with chronic hepatitis C and B: Dopp- ler ultrasonography, elastography and fibrotest. Ultrasound in medicine and biology, 12th Congress of the World Federation for ultrasound in medicine and biology, Sydney, Australia, 2009; 35 (8 S): 178, 1290.,
100. Pawlotsky J.M. “NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C”.J. Hepatol. 2013; 59 (2): 375—382.

101. Poordad F., McCone J.Jr., Bacon B.R., Bruno S. et al. "Boceprevir for untreated chronic HCVgenotype 1 infection" *N. Engl. J. Med.* 2011 Vol. 364. N 13. P. 1195– 1206.;
102. Poynard T. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hep* 2008; 2: 3—7.
103. Poynard T., Ratziu V., Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *J Gastroenterol* 2009; 14 (543): 8.
104. Rantala M, van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Eur Surveill.* 2008;13(21):P.1 – 8
105. Rizzetto M. Hepatitis D: Thirty years after. *J. Hepatol.* 2009; 50:1043– 1050
106. Rizzetto M., Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D. *Semin. Liver. Dis.* 2012; 32:211–219.,
107. Sagawa M., Takao M., Nogawa S. et al. Wilson's disease associated with olfactory paranoid syndrome and idiopathic thrombocytopenic purpura // *No To Shinkei*, 2003, 55 (10), 899-902.
108. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F., Christidis C., Ziol M., Poulet B., Kazemi F., Beaugrand M., Palau R. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2009; 29 (12): 1705—1713
109. Santini D., Vincenzi B. et al. AdoMet supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.* 2003; 23(6D): 5173-9
110. Schafer S. Hepatitis B virus genotypes in Europe. *Hepatol. Res.* 2007, 37 (s1): S520—26.
111. Schafer S. Hepatitis B virus: Significance of genotypes. *J. Viral Hepat.* 2005; 12: 111—124.
112. Sendi H., Mehrab-Mohseni M., Zali M. R. T1764G1766 core promoter double mutants are restricted to Hepatitis B virus strains with an A1757 and are common in genotype D. *J. Gen. Virol.* 2005; 86 (Pt 9): 2451—2458.

113. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S. et al. “Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition”. *Journal of Hepatology*. 2013; 59: 814—829
114. Terrier B, Cacoub P. Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation // *Rev Med Interne*. 2011; 32(10):622-7
115. Tsai S.L., Liaw Y.F., Chen M.H. et al. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology*. 1997; 25(2): P. 449 – 458.
116. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530442-global-regional-and-national-age-sex-specific-all-cause-and-cause-specific-mortality-for-240-causes-of-death-1990-2013-a-systematic-analysis-for-the-global-burden-of-disease-study-2013/>
117. Wedemeyer H., Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 7:31.
118. Wei F., Liu S.K., Li Z., Li B. et al. Meta-analysis- silimarin and its combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Eur. J. Chin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ*. 2013; 32(5): 657-669.
119. Zhang L, Miao L, Liu JF, Fu HC, Ma L, Zhao GZ, Dou XG. Study on the relationship between the serum levels of Th1/Th2 cytokines and the clinical manifestations of chronic hepatitis C and the outcome of interferon therapy // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2009 Oct;23(5):352-4.