

М.А. Мирсаидова

Ю.Н. Раджабова

# БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ

Монография

Тошкент 2024

УДК 616.13/.14-002.151

ББК....

А 45

Такризчилар:

1. Директор РСНПМЦДВиК МЗ РУз д.м.н. профессор

У.Ю.Сабиров

2. Заведующая кафедры Дерматовенерологии Ташкентской медицинской академии д.м.н, профессор У.А.Ташкенбаева

Бехчет касаллиги. - Т. .... нашриёти, 2024. - ... б..

ISBN 978-5-00204-164-0

Китобда Бехчет касаллиги ҳақида маълумотлар келтирилган, унинг асосий клиник белгилари ва аломатлари баён этилган, адабиётларда етарли даражада ёритилмаган этиопатогенези, генетик жиҳатлари ҳақидаги тасаввурлар, турли диагностик (ташҳисий) мезонлар, солиштирма диагностика ва даволаш усуллари кўриб чиқилган.

Китоб дерматовенерологлар, ревматологлар, офталмологлар, неврологлар, стоматологлар, гастроэнтерологлар ва терапевтлар учун мўлжалланган.

ISBN

Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н., 2024

## Мундарижа

Қисқартмалар рўйхати.....	4
СЎЗБОШИ .....	6
1-БОБ.....	7
1.1 Бехчет касаллигининг таърифи.....	7
1.2. Бехчет касаллигининг ривожланиши ҳақидаги тарихий маълумотлар.....	7
1.3 Бехчет касаллигининг эпидемиологияси.....	9
1.4 Бехчет касаллигида ёш ва жинс .....	12
2-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ.....	17
2.1 Юқумли агентлар.....	17
2.2 Иммун бузилишлар .....	22
3-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК СИМПТОМАТИКАСИ.....	39
4-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ КЕЧИШИ ВА БАШОРАТИ.....	58
5-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ ВА ҲОМИЛАДОРЛИК.....	63
6-БОБ. БОЛАЛАРДА БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ.....	66
7-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИДА МАЛИГНИЗАЦИЯЛАНИШ .....	74
ВА ЎЛИМ САБАБЛАРИ.....	74
8-БОБ. ПАТЕРГИЯ СИНОВИ.....	78
9-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЗАРАРЛАНИШ ЎЧОҚЛАРИДАН ОЛИНГАН БИОПТАТЛАРНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ТАДҚИҚОТЛАРИ .....	81
10-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ ТАШҲИСИНИНГ МЕЗОНЛАРИ.....	85
11-БОБ.....	94
БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДИАГНОСТИКАСИ .....	94
[1- 36].....	94
12-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИДА ЛАБОРАТОРИЯ КЎРСАТКИЧЛАРИ .....	102
13-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШ .....	104

## **Қисқартмалар рўйхати**

а- $\beta$ 2-ГП-1 -  $\beta$ 2-гликопротеин-1 га қарши таначалар

аКЛ - кардиолипинга қарши таначалар

АС - анкилозловчи спондилоартрит

аФЛ - фосфолипидларга қарши таначалар

БД - Бехчет касаллиги

КК - Крон касаллиги

ИЯК - ичакнинг яллиғланиш касалликлари

ЮКВ - юқори ковак вена

ОГВ - оддий герпес вируси

ЭБВ - Эбштейн-Барр вируси

ГК - глюкокортикоидлар

ТМБК - одам тўқималар мослигининг бош комплекси

ДНК - дезоксирибонуклеин кислотаси

МИТ - меъда-ичак тракти

ИЯРК – иммун яллиғланишли ревматик касалликлар

ИЛ - интерлейкин

ИНФ - инфликсимаб

ИФН - интерферон

КБ - когнитив бузилишлар

КТ - компьютер томографияси

МРТ - магнит-резонансли томография

ПКВ - пастки ковак вена

НЯҚП - ностероид яллиғланишга қарши препаратлар

НЯК - носпецифик ярали колит

ОКТ - оптик когерент томография

РБ - руҳий бузилишлар

ПЗР - полимераза занжир реакцияси

РА - ревматоид артрит

ҚАС - қайталанувчи афтозли стоматит

РНТ - рандомизацияланган назорат остидаги тадқиқотлар

ТС – тарқоқ склероз

ТДСБ - Ташвиш-депрессив спектр бузилишлари

ТҚЮ - тизимли қизил югурик

ОМС – орқа мия суюқлиги

ЭЧТ - эритроцитларнинг чўкиш тезлиги

СПА - спондилоартрит

СРО - С-реактив оқсил

ОЎИ - оилавий Ўрта ер денгизи иситмаси  
ТЎО-β - трансформацияловчи ўсиш омили-β  
УТТ - ултратовушли текширув  
ЎНО-α - ўсма некрози омили алфа  
ЦМВ - цитомегаловирус  
МНТ - марказий нерв тизими  
ЦсА - циклоспорин А  
ЦФ - циклофосфамид  
ASCA - *Saccharomyces cerevisiae* га қарши таначалар  
HLA - Human Leucocyte Antigen  
HSP - heat shock protein (иссиқлик зарбаси оқсили)  
NETs - neutrophil extracellular traps (нейтрофилли хужайрадан ташқари тузоқлар)

## СЎЗБОШИ

Бехчет касаллигини ўрганишга бўлган қизиқиш, бу камдан-кам учрайдиган касаллик бўлган беморларда, асосан Ўрта Осиё ва буюк ипак йўли давлатлари халқларининг этник вакилларида пайдо бўла бошлаган вақтда, катта қизиқиш уйғотган. Бехчет касаллиги ўзининг кўп учрайдиган асоратлари яъни полиорган патологиялари ва шу билан бир қаторда ташхислаш мезонларининг етарли даражада мукамаллаштирилмагани билан биз мутахасисларни бу муаммога чуқурроқ ёндашишга жалб қилди.

Ҳозирги кунга келиб, кўплаб Бехчет касаллиги бўлган беморлар ҳар тарафлама ўрганиш, халқаро ҳамкорлик сабабли ушбу касалликни ташхислаш ва даволашга бўлган замонавий ёндашувлар фаол жорий этилмоқда. Гелмголт номидаги Кўз касалликлари илмий-тадқиқот институти билан ҳамкорликда касалликнинг офталмологик кўринишлари айниқса фаол ўрганилган ва шу кунгача ўрганилмоқда. Узоқ йиллар давомида ушбу жиҳатлар профессор S. Ohno раҳбарлигидаги Япониянинг ихтисослашган илмий муассасалари билан халқаро ҳамкорлик мавзуси бўлиб келмоқда.

Ўтган йиллар давомида бизнинг Республика ихтисослаштирилган дерматология ва венерология илмий амалий марказда Бехчет касаллигига чалинган 200 дан ортиқ беморлар тиббий кўриқдан ўтказилди. Сўнгги пайтларда Бехчет касаллигининг нейропсихик, меъда-ичак, қон томирли аломатлари, касалликнинг этник ва гендер хусусиятлари, Бехчет касаллиги ва ҳомиладорликнинг ўртасида ўзаро таъсир, беморларни даволашнинг энг қулай схемаларини излаш ҳам алоҳида илмий-амалий қизиқиш уйғотмоқда.

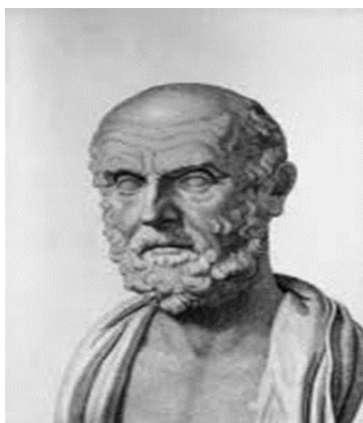
Ҳозирги кунда бизнинг марказимиз МДХ давлатлари ва узоқ чет элдаги ушбу муаммонинг тадқиқотчилари билан яқин алоқаларни қувватлашни давом эттирмоқда. Бехчет касаллиги бўйича шуғулланиш даврида биз бир неча бор маҳаллий ва халқаро конференцияларда, жумладан оғзаки ва онлайн маърузалар билан сўзга чиққанмиз (Вашингтон, Токио, Париж). Мазкур монография касалликнинг этиопатогенезидан бошлаб, даволашга янги ёндашувларгача бўлган барча жиҳатлари бўйича замонавий маълумотлар билан аҳамиятли даражада тўлдирилган. Шунингдек, биз бу монографияда марказимизда Бехчет касаллиги бўйича олиб борилган илмий кузатишлар ва натижаларни ҳам акс эттиришга ҳаракат қилдик. Ишончимиз комилки, китоб амалиётчи шифокорлар учун ҳам, ушбу муаммони ўрганувчи илмий тадқиқотчилар учун ҳам фойдали бўлади.

## 1-БОБ.

### 1.1 Бехчет касаллигининг таърифи

*Бехчет касаллиги (БК) – этиологияси номаълум, қайталанувчи кўп тизимли яллиғланиш касаллиги бўлиб, тизимли васкулит деб таснифланади, ҳамда оғиз бўшлиғи ва жинсий аъзоларда қайталанувчи яралар, теридаги ўчоқлар ва увеит билан тавсифланади [1, 2].*

### 1.2. Бехчет касаллигининг ривожланиши ҳақидаги тарихий маълумотлар



Бехчет касаллигининг биринчи таърифи Гипократ томонидан эраиздан аввалги V асрда берилган [6,7]. Шунингдек, БК клиник белгилари бўлган беморлар тўғрисидаги хабарларни Япония, Хитой ва араб мамлакатларидаги қадимги давр шифокорларининг асарларида топиш мумкин, бу ушбу касаллик қадим замонлардан бери маълум бўлганлигини яна бир бор исботлайди [8]. Бехчет касаллиги узок ўтмишда тан олинганига қарамай,

кўпинча уни ўрганиш тарихи бўйича, олимлар икки тадқиқотчининг ишларини далил қилиб кўрсатадилар.



Машҳур олим-офтальмолог Бенедикт Адамантиадис (B. Adamantiades) 1875 йилда Туркиянинг Бурса шаҳрида туғилган ва тиббий маълумотни Афина университетида олган. 1930 йили Б. Адамантиадис Афина Тиббий Жамиятининг ҳар йилги йиғилишида қайталанувчи ирит ва гипопиони бўлган 20 ёшли беморни кўрсатди. У ўз ҳисоботида, мазкур беморда

офтальмологик белгилардан ташқари, оғиз бўшлиғи ва жинсий органлар соҳасида яра-чақалар (афталар), пиодерма ва артритлар борлигини таъкидлади.



1946 йилда эса олим периферик томирлар тромбофлебитини ушбу касалликнинг таркибий қисми сифатида тавсифлаб берди [10, 11]. Касаллик биринчи марта алоҳида нозологик шакл сифатида 1937 йилда турк дерматологи Хулуси Бехчет томонидан ажратилган бўлиб, ўз асарларида у учта

беморни узоқ муддатли кузатиш асосида симптомларнинг классик учлигини (триадасини) тасвирлаб берган: увеит, афтозли стоматит ва жинсий аъзолар яралари.

Хулуси Бехчет 1889 йилда Истанбулда туғилган. Тиббий маълумотни Гулхане Ҳарбий Академиясида (Туркия), кейин Будапешт ва Берлинда олган. У Истанбулда дерматология ва венерология департаментига асос солиб, умрининг охиригача унга раҳбарлик қилган.

1937 йилдан 1940 йилгача Хулуси Бехчет (Hulusi Behçet) 6 та асарни 4 тилда, жумладан, 7 нафар беморнинг тавсифини нашр этган, унда муаллиф «ушбу тоифадаги беморларни диққат билан илмий кузатиш, турли аъзоларни бир вақтда эмас, балки узоқ муддат давомида зарарлайдиган бу касалликни эрта аниқлаш зарурлигига эътибор қаратиш» зарурлигини таъкидлаган. Унинг "уч белгили комплекси" бўлган касалликнинг биринчи кузатуви 1920 йилга тўғри келади, шунга ўхшаш белгилари бўлган иккинчи бемор 1930 йилда, учинчиси эса 1937 йилда баён этилган. 1937 йилда ушбу клиник ҳодисалар «Dermatologische Wochenschr» халқаро журналида чоп этилган [9]. Кейинги уч йил ичида Х. Бехчет яна 5 та бемор ҳақида маълум қилади, уларда учта асосий белгидан ташқари, тугунчали эритема, акнесимон тошмалар ва артралгия қайд этилган.

XIX-аср охири ва XX-аср бошларидаги тиббий адабиётларда қайталанувчи гипопион ва афтозли стоматити бўлган беморларнинг клиник ҳодисалари ҳақидаги нашрларни топиш мумкин, ушбу симптомокомплекснинг алоҳида белгиларининг комбинацияси L. Bluthé (1908) [5], H. Planner ва F. Romenowsky (1940) ишларида келтирилган. Tourain (1950) бу синдромни ўзи таърифлаган катта афтоз билан бир хил деб ҳисоблайди, Robinson ва McCrumb (1950) эса унга кўп шакли экссудатив эритеманинг варианты сифатида қарайдилар [6].

1941 йилда офталмолог T. Jensen бу касалликни "Бехчет синдроми" деб аташни таклиф қилди [10].

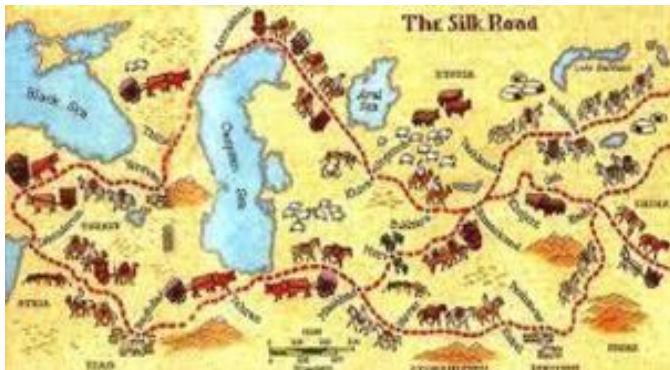


1947 йилда Женевада бўлиб ўтган Халқаро дерматологлар конгрессида “Уч симптомли комплекс” расмий ҳолатда муайян касаллик сифатида тан олинди ва “morbus Behfets” (Бехчет касаллиги) деб номланди.

Сўнгги йилларда кўпгина олимлар БК атамасини “Бехчет синдроми” га алмаштиришни таклиф қилишди, чунки “синдром” таърифи уларнинг фикрича, белгилар мажмуини ифода этувчи бу касалликнинг моҳиятини аниқроқ акс эттиради. “Бехчет синдроми” тарафдорлари ўз нуқтаи назарини қувватлаб, бугунги кунда ягона диагностик муолажа ёки маълум бўлган умумий этиология мавжуд эмаслиги, ва у мавжуд эмас экан, бу белгилар мажмуини синдром сифатида кўриб чиқиш зарурлигини билдирдилар.

Касалликнинг ифодаланганлик даражаси, алоҳида белгиларнинг частотаси, оилавий агрегация ва дори воситаларига, айниқса цитокин ингибиторларига, жавоб реакцияси бўйича географик фарқлар турли хил клиник белгиларда буни исботлайди. Аммо муқобил нуқтаи назар шундан иборат-ки, ушбу ҳолат касаллик сифатида қабул қилиниши учун етарли бўлган умумий хусусиятлар мавжуд [10, 11].

### 1.3 Бехчет касаллигининг эпидемиологияси



Турли географик ҳудудларда БК нинг тарқалганлик даражаси ҳар хил. Адабиёт маълумотларига кўра, касаллик Туркиянинг шимолий ҳудудларида қишлоқ аҳолиси орасида кенг тарқалган.

1-расм.

Шунингдек, БК тарқалганлигининг юқори даражаси Япония, Эрон ва ХХР да кузатилган, бу ерда касаллик “Ипак йўли касаллиги” деб аталади, бу Бехчет касаллигининг Европа ва Узоқ Шарқ орасидаги йўл бўйлаб тарқалишини кўрсатади (1-расм). Бу мамлакатларнинг Буюк Ипак йўли бўйлаб жойлашиши ва касалликнинг муайян иммуногенетик белги билан боғлиқлиги, БК нинг тарқалиши кўчманчи қабилаларнинг миграцияси даврида содир бўлган деган тахминни тасдиқлайди [5]. Бехчет касаллигининг энг юқори тарқалиш даражаси Туркияда кузатилади ва 100000 аҳолига 80-370 ҳолатни ташкил қилади. Япония, Корея, Хитой, Эрон ва Саудия

Арабистонида тарқалиши 100000 кишига 13,5 дан 20 та ҳолатгача, Ғарбий мамлакатларда (Англия ва АҚШ) эса 100000 аҳолига 0,64 ва 0,33 дан паст ҳолатгача ўзгариб туради. Германияда турк эмигрантлари орасида Бехчет касаллигининг аниқланиш частотаси 100000 та аҳолига 21 тани ташкил этади, бу Туркиядаги ҳолатдан паст, бироқ Германиянинг маҳаллий аҳолиси орасида касалликнинг тарқалиши частотасидан сезиларли даражада ошади[1,2].

1-Жадвал.

Бехчет касаллигининг дунёнинг баъзи минтақаларида тарқалганлик частотаси

Мамлакат	100 минг аҳолига нисбатан бўлган частотаси
Туркия	80—370
Эрон	16,67
Хитой	14,0
Япония	13,50
Миср	7.6
Германия	0.55
Буюк Британия	0.50
АҚШ	0.12
Гавайи	0

Ҳудудимизда 2017-2018 йилларда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИДВКИАТМ) клиникасида стационар даволанишга ётқизилган ўзбек аҳолисига мансуб шахслар орасидан БК бўлган 17 та беморда ҳам клиник тадқиқотлар ўтказилган (2-расм). Беморларнинг ёши 15 ёшдан 55 ёшгача бўлган (ўртача 44,5 ёш). Ўзбекистон Республикаси ҳудудларида тарқалганлиги бўйича: 17 та бемор ичидан Тошкент шаҳридан 7 та, Тошкент вилоятидан – 6 та, Андижон вилоятидан – 1 та, Қашқадарёдан – 1 та, Бухородан – 1 та ва Қорақалпоғистон Республикасидан – 1 та бемор бўлган [3].



2-расм

БК тарқалганлиги нафақат мамлакатларда, балки бир мамлакатда яшовчи этник аҳолиларда ҳам фарқ қилади. Масалан, Туркиянинг шимоли-шарқий қисмида 100 минг аҳолига 370 та БК бўлган бемор тўғри келса, шарқий-европалик қисмида – атиги 80 та. Бундан ташқари, Истанбулдан унча узок бўлмаган Силиври туманида БК частотаси 10 минг аҳолига 8 таси тўғри келади, Анатолиядан шимолроқда – 37, Истанбулнинг ўзида эса 42 га етади [8, 9]. АҚШда ҳам БК частотаси ўзгариб, 100 минг аҳолига 0,19 дан 0,38 гача ошади, бу урбанизация жараёнлари ва йирик шаҳарларда аҳолининг юқори ҳаракатчанлиги билан изоҳланади [12]. Миграция жараёнларининг аҳамияти АҚШга доимий яшаш учун кўчиб келган японияликлар мисолида муҳокама қилинган [2]. Шунингдек, Гавайида жойлашиб олган японлар орасида БК деярли учрамаслиги қайд этилган, Япониянинг ўзида эса касаллик частотаси анча юқори [3]. 2010 йилда Истанбулда яшовчи этник арманлар орасида БК нинг тарқалганлиги бўйича тадқиқот натижалари нашр қилинди [12]. Буюк ипак йўлининг марказида жойлашган Эронда БК нинг тарқалиши ҳақида қизиқарли маълумотлар мавжуд. Бу мамлакатда касалликнинг клиник, генетик, таснифий ва этник жиҳатлари бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. F. Davatchi ва бошқ., учта асосий ирқ - оқ (аҳолининг 75,4%), монголоид ва семитлар (25,1; 52,8 ва 22,1% мос равишда) орасида БК частотаси тўғрисида маълумотларни келтиради. Муаллифларнинг фикрича, генетик омиллар Хитойнинг шимолий ҳудудларидан келган турк қабиласидан келиб чиққан [8]. БК бўлган барча бирламчи беморларни аниқ рўйхатга олиш – мураккаб

вазифадир [5], бу эҳтимол, эпидемиологик тадқиқотлар натижаларига таъсир қилади. БК да турли этник гуруҳларда клиник фенотипнинг бошқача экспрессиясини кўрсатадиган далиллар мавжуд. Ушбу ҳолатни тасдиқлаш учун, Буюк Британия олимлари БК эпидемиологиясига тааллуқли бўлган Medline ва Embase маълумотлар базасини (1996-2005) таҳлил қилдилар [9]. Маълум бўлишича, фақат тўртта популяцион (аҳолига асосланган) тадқиқотлар ўтказилган, улардан иккитаси – Туркияда. Еттита иш қиёсий хусусиятга эга бўлиб, популяцияга асосланмаган. Нашрларнинг кўпчилигида алоҳида ҳолатларнинг тавсифлари мавжуд, лекин турли популяцияларда БК фенотипидаги фарқларни аниқлаш учун кесишган (кесма) тадқиқотлар сони етарли эмас экан. Муаллифлар келажакда ушбу гипотезани тасдиқлаш учун, стандарт мезонлар ва аниқ этник таърифдан фойдаланган ҳолда, популяцион кесишган (cross-sectional) ёки “ҳодиса-назорат” тадқиқотларини ўтказиш керак, деган хулосага келишади [4].

#### 1.4 Бехчет касаллигида ёш ва жинс

БК асосан ёшларда, ҳаётнинг 2-чи ва 4-чи ўн йилликларида кузатилади [1]. Ch. Zouboulis БК бошланишида беморларнинг ўрта ёшига доир қуйидаги маълумотларни 2- жадвалда келтиради [4]:

2-жадвал

Минтақа номи	Ёш
Шарқий Осиё мамлакатларида	31,7 ёш
Араб мамлакатларида	26 ёш
Туркияда	25,6 ёш
Исроилда	19,9 ёш
Европада	25,9 ёш
АҚШ да	28,3 ёш

Касалликнинг янада эрта (туғилгандан бир неча ой кейин) ёки кеч бошланиши (72 ёшгача) ҳолатлари баён этилган. БК нинг балоғатга етмаган (ювенил) шакллари ҳам маълум, яъни 16 ёшгача касал бўлган шахсларда. Масалан, Францияда БК ушбу вариантнинг частотаси 100 минг аҳолига 0,17 ни ташкил қилади[11].

Турли жинсдаги беморлар орасида БК нинг тақсимланиши минтақага қараб фарқ қилади. Аёлларга қараганда эркаклар кўпроқ БК билан касалланади, деб

ҳисобланади, Буюк Ипак йўли ўтадиган мамлакатларда Э:А нисбати 2-10:1 бўлса, Ғарбий Европада эса, хусусан Германия ва АҚШда жинсий мойиллик нисбати тесқари [7].

БК бўлган беморлар орасида эркакларнинг устунлиги Туркия, Ўрта Шарқ, Эрон ва Қувайтда кузатилади [6]. Аксинча, Японияда аёллар орасида БК частотаси эркакларникига қараганда анча юқори, бунда аёллардаги касаллик унинг енгил кечиши билан боғлиқ [5]. Аксарият тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, эркакларда касаллик аёлларга қараганда оғирроқ кечади, айниқса бу кўзнинг зарарланиши ва БК нинг бошқа жиддий белгиларига (аневризмалар, ўпкага оид белгилар ва қон томирларининг зарарланишига) тааллуқлидир [8]. Касаллик айниқса ёш эркаклар орасида, Ўрта ва Узоқ Шарқ, Япония ва Ўрта ер денгизи мамлакатларида яшовчи аҳолида тажовузкор ва оғирроқ кечади, ғарбий ҳудудларнинг худди шу ёшдаги эркакларига ва қора танли африкаликларга қараганда [4,8]. Эркакларда БК, умуман олганда, касалликнинг юқори фаоллиги ва кўриш қобилияти йўқолишининг юқори хавфи билан боғлиқ [7, 12].

Ҳудудимизда Бехчет касаллигининг турли клиник кўринишлари бўлган 8 нафар ўсмир ва ёш беморларнинг клиник-анамнестик ва лаборатор кузатувиغا асосланган иш олиб борилди, улар 2017 йилдан 2019 йилгача Ўзбекистон Республикаси ихтисослашган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг жинсий йўл билан юқадиган касалликлар ва репродуктив бузилишлар бўлимида текширишлардан ўтдилар. Уларнинг ёши 15 дан 18 ёшгача бўлиб, қизлар кўпчиликини ташкил этган. Даволашни бошлашдан олдин барча беморларга уларнинг ихтиёрий розилиги ва керак бўлса, ота-оналарнинг розилиги билан, қўйидаги текширув усуллари ўтказилди: беморларнинг клиник-лаборатор текшируви билан сийдик-таносил йўлларида ажратмаларнинг бактериологик текшируви, уrogenитал тракт инфекцияларини аниқлаш учун полимераза занжир реакцияси, аутоиммун қарши таначалар мавжудлигини аниқлаш учун иммунологик тадқиқотлар (Anti-double-stranded DNA, IgG and Anti-single-stranded DNA, IgG), зарарланиш ўчоқларидан олинган материални гистологик текшириш, шунингдек ҳамкор мутахассисларнинг маслаҳати. Касалликнинг бошланишидан то Марказ клиникасига ётиш ва клиник ташҳисни аниқлашгача бўлган вақт оралиғи 3 йилдан 5 йилгача бўлган даврни ташкил қилди. Барча беморларда бирламчи белги кўпинча афтозли стоматит ва унга ҳамроҳ бўлган иситма бўлди. 8 та бемордан 6 тасида афтозли стоматит бошланганидан сўнг 2 йил ичида жинсий органларнинг эрозив-ярали зарарланиши кузатилди. 3 беморда тугунчали ва пуфакчали тошмалар шаклидаги тери аломатлари, 4 беморда – тугунчали эритема ва 1

беморда – тугунчали эритема ва акнесимон тошмалар комбинацияси аниқланди. Кейинчалик патологик жараёнга бошқа органлар ва тизимлар ҳам кўшилди. Касалликнинг авж олган босқичида аллақачон клиник симптомокомплекс ривожланди, шу жумладан, афтозли стоматит, жинсий органларнинг ярали жараёни, тери, кўзлар, меъда-ичак трактининг зарарланишлари ва камдан-кам, тез-тез бош оғриқлар билан кечувчи марказий нерв тизимининг зарарланиши. Марказимиз клиникасига мурожаат қилишдан аввал 100% беморларнинг деярли барчаси вақтинчалик таъсир билан ёки ҳеч қандай таъсирсиз касалликнинг у ёки бу белгиси сабабли турли хил даволаш олди. Илгари беморлар асосан офталмолог, стоматолог, педиатр, болалар гинекологи ва ревматологларга мурожаат қилганлар. Тайинланган препаратлар ичида кортикостероид гормонлар, витаминотерапия ва антибиотиклар устунлик қилган. Ўсмирлар ва ёшларда Бехчет касаллигини янада оғир кечишини кўзғатувчи омилларни ўрганишда, биринчи навбатда оғир анамнезни таъкидлаш мумкин: 6 та беморда она томондан қариндошларда ўқтин-ўқтин зўрайиш билан кечадиган қайталанувчи афтозли стоматит ва конъюнктивит ҳолатлари кузатилган.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, зарарланиш ўчоқларидан олинган ажратмаларни бактериоскопик текшириш усули ёрдамида текширилган беморлар орасида 8 (100%) беморда *Candida albicans* ва 5 (62,5%) беморда – *Gardnerella vaginalis* аниқланган. Бундан ташқари, зарарланиш ўчоқларидан ажратмаларнинг маданий диагностикаси Бехчет касаллиги бўлган беморларда бошқа бактериал кўзғатувчилар ҳам аниқланганлигини кўрсатди. Масалан, 4 та (50,0%) беморда *Staphylococcus epidermidis*, 3 та (37,5%) беморда – *Enterobacter*, 2 беморда (25,0%) - *Streptococcus haemolyticus* экиб чиққан. Полимераза занжир реакцияси ёрдамида зарарланган ўчоқлар ажратмаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ушбу текшириш усулида Бехчет касаллиги билан текширилган 8 та кишидан 5 тасида (62,5%) *Ureaplasma Urealyticum* га ижобий натижа олинган. ПЗР-диагностикасида қон зардобидида вируслар мавжудлиги текширилганда, ушбу касаллик бўлган 8 та бемордан 5 (62,5%) ҳолатда оддий герпес вируси I тури (HSV I), 1 та беморда (11,1%) – оддий герпес вируси II тури (HSV II), 2 тасида (25,0%) – цитомегаловирус (ЦМВ) ва 2 тасида (25,0%) - одам папилломаси вируси (ОПВ) аниқланган. Шунингдек, ушбу гуруҳдаги беморларда сийдик-таносил тизимининг касалликлари: 8 тасида уретрит, 4 сида вулвит, 3 тасида цистит ва битта беморда пиелонефрит аниқланган[3]. Шундай қилиб, айтиш мумкинки, жинсий ва ёшга доир фарқлар БК нинг этник ва географик хусусиятларини аниқ акс эттиради. БК касаллиги тасодикий деб саналади, бироқ БК нинг такрорий ҳолатлари оилаларда учраши (10 бемордан 1 тасида), Буюк Ипак

йўли бўйлаб 30-45° шимолий кенглик оралиғида (Япониядан Ўрта Ер денгизи ҳавзасигача) юқори даражада тарқалганлиги ва турли популяцияларда HLA B51 билан боғлиқлиги, БК нинг келиб чиқишида генетик омилнинг ролини тахмин қилади [5,12]. Баъзи муаллифлар болаларда касаллик аутосом-рецессив моделга яқинроқ деб ҳисоблайдилар. Оилавий ҳодисалар анамнези БК нинг Мендел қонунига асосан наслдан наслга ўтишини кўрсатмади. Шундай бўлса ҳам, БК нинг оилавий ҳодисалари касалликка мойиллик мавжудлигини тасдиқловчи омиллар деб ҳисобланади [4]. Таъкидланишича, оилавий агрегациянинг частотаси БК бўлган беморларнинг этник мансублигига боғлиқ. Япония ва Хитойда бу кўрсаткич паст – мувофиқ равишда 2,2 ва 2,6% ни ташкил қилади. Шу билан бирга, Шарқий Араб давлатлари, Исроил ва Туркияда оилавий агрегация 18 % этади, бу Европадагидан анча юқори [7,8]. БК нинг такрорий ҳолатлари бўлган оилаларда HLA B51-антигени фақат 19% ҳолларда топилган, бу эса БК нинг бошқа "HLA бўлмаган" генлар билан боғланиш эҳтимоли ҳақидаги масалани яна бир бор кўтаради [5].

Шундай қилиб, БК генетикаси ҳақидаги маълумотлар тўпланган сари, HLA тизимининг нафақат А ва В локуслари, балки бошқа генлар ҳам БК га мойилликда иштирок этади, деган мулоҳаза янада кучайиб бормоқда, бу эса турли этник популяцияларда бошқа маркерларни излаш зарурлигини белгилайди.

#### **Адабиётлар:**

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. Атлас. Ташкент; 2008
2. Арифов С.С., Абидова З.М., Абидов А.М. Клинический случай болезни Бехчета. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2008; № 4:16-18.
3. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Этнические аспекты характерные для болезни Бехчета//Новости Дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. -Ташкент, 2017, №1(77). - С.142-144. (14.00.11; №1). 616.
4. Kone-Paut I., Yurdakul S., Bahabri S. Clinical features of Behcet's disease in children an Internation collaborative study of 86 cases. J.Pediatr. 1998; 132: 721- 725.
5. Zouboulis Ch., Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. BD News. 2001; 2 (2): 3-4.
6. Kaklamani V.G., Kaklamanis P.G. Treatment of Behcet's disease: an update. Semin.Arthr.Rheum. 2001; 30: 299-312.
7. Tugal-Tutkun I., Önal S., Altan Yayıcioglu R. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. Am.J.Ophthalmol. 2004; 138: 373-380

8. Tursen U., Gürler A., Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int.J.Dermatol.* 2003; 42: 346-351
9. Jacyk W.K. Behcet's disease in South African blacks: report of five cases. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1994; 30: 869-873
10. Poon W., Verity D.H., Larkin G.L. et al. Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br.J.Ophthalmol.* 2003; 87: 876-878
11. Yurdakul S., Hammuryudan V., Yazici H. Behcet's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004; 16: 38-42
12. Sakane T., Takeno M., Susuki N. et al. Behcet's disease. *N.Engl.J.Med.* 1999; 341: 1284-1291



## 2-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ

БК этиопатогенези мураккаб жараён бўлиб ҳисобланади, бунда генетик ва юқумли омилларни ўз ичига олган турли омилларнинг комбинациясига бошловчи рол берилади, унинг натижасида туғма иммун жавоб фаоллашади ва атроф-муҳит омиллари ва аутоантигенларга қарши мослашишнинг иммун реакциялари ҳаракатга келади. [4].

### 2.1 Юқумли агентлар

БК пайдо бўлишининг юқумли (инфекцион) назарияси 1937 йилда касаллик тавсифи берилганидан бери муҳокама қилинади. Тўртта асосий гипотезалар таклиф қилинган: 1) бактериал – касалликнинг бошланишини стрептококклар таъсири билан боғлайди; 2) вирусли – 1 ва 2 тур оддий герпес вируслари (ОГВ), 6 ва 7 тур герпес вируслари, цитомегаловирус (ЦМВ), Эбштейн-Барр вирус (ЭБВ) ларининг этиологик ролини тахмин қилади; 3) воситачилик – иссиқлик зарбаси оқсиллари (heat shock proteins (HSP)) орқали, ва 4) кесма ёки молекуляр мимикрия гипотезаси орқали намоён бўлади [4,11].

**Стрептококклар.** Стрептококкнинг турли хил серотиплари касалликнинг фаоллашишига олиб келадиган асосий омиллар бўлиб ҳисобланади, чунки оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида яралар пайдо бўлиши, тишларни даволаш, тонзиллит билан бир вақтга тўғри келади, бир қатор беморларда эса стрептококк антигенига интрадермал синовни ўтказишда юқори сезувчанлик мавжуд. Бундай ҳолларда оғиз бўшлиғининг микробиал флорасида БК патогенезида иштирок этадиган атипик стрептококклар устунлик қилади, деб тахмин қилинади [8,10]. Антибактериал препаратларни, хусусан, пенициллинларни колхицин билан биргаликда муваффақиятли қўлланилиши ҳам, бир қатор ишларда стрептококкларнинг БК да иштирок этишининг тасдиғи сифатида кўриб чиқилади [10]. Стрептококк антигенлари БК га чалинган беморларда Т-лимфоцитлар томонидан интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерферон ва ўсма некрози омили секрециясининг ошишига сабаб бўлиши мумкин, деб ҳисобланади [11,14]. Юқорида айтилганларнинг барчаси ушбу бактерияларнинг таъсирини, агар этиологик бўлмаса, ҳеч бўлмаганда, ушбу касалликнинг триггери сифатида кўрсатади.

**Стафилококклар ва бошқа микроорганизмлар.** БК да бўғимларнинг зарарланиши тугунчали ва пуфакчали тошмалар билан боғлиқлиги қайд этилган [15]. Шу билан бирга, баъзи тадқиқотлар шуни кўрсатдики, БК бўлган беморларнинг пуфакчали тошмалари турли хил микроорганизмлар билан инфицирланган, жумладан, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* ва *Prevotella* sp. билан [16]. Оддий ҳуснбузарлари бўлган беморларда пуфакчали

тошмалар таркиби 29% ҳолларда *Staphylococcus aureus* ўсишини кўрсатган, БК бўлган беморларда эса бу микроорганизмнинг ўсиши 58% да қузатилган. БК бўлган беморларнинг пуфакчаларида *Prevotella sp.* мавжудлиги эса яна бир қизиқарли янгилик бўлди. Ушбу бактериялар одатда темирлатки ва гўш каби иккиламчи юқумли тери касалликларида бўлади. БК бўлган беморлар пуфакчаларининг таркиби экилганда, *Prevotella sp.* нинг ўсиши 24% ҳолларда қайд этилган, оддий ҳуснбузарли беморларнинг пуфакчалари таркиби эса ҳеч бир ҳолатда бундай ўсишни бермаган.

**Оддий герпес вируси.** БК нинг вирусли табиати ҳақида биринчи марта Х.Бехчетнинг ўзи 1937 йилда гапирган [16]. Ҳозир ҳам ОГВ кўпинча БК да этиологик агент деб ҳисобланади. Бир қатор тадқиқотларда маълум қилинадики, БК бўлган беморларнинг қон зардобиди, назорат гуруҳлари билан солиштирганда, ОГВ-1 га қарши таначаларнинг юқори титрлари айланади, қонда айланаётган иммун комплекслари эса ОГВ-1 антигенига эга [18]. Бундан ташқари, БК бўлган беморларда полимераза занжир реакциясида, кўпинча яралар жойлашган жойларда – афталарда, жинсий органларда ва ингичка ичакда ОГВ нинг ДНК си аниқланган [19]. *Varicella zoster* вируси, ЦМВ, ЭБВ ва оддий герпес вируслари 6 ва 7 турларининг эҳтимолий этиологик роли ҳам муҳокама қилинмоқда [20]. Шу билан бирга, БК бўйича вирусли гипотеза бошқа тадқиқотларда тасдиқланмади, чунки полимераза занжир реакциясида сўлак, периферик қон лейкоцитлари ва оғиз бўшлиғидан олинган суртма препаратлардаги ОГВ ДНКсига бўлган натижалар, назорат гуруҳидаги худди шундай натижалари билан солиштириш мумкин [5, 19, 20]. Шунга қарамай, ОГВ нинг патогенездаги аҳамиятини муҳокама қилиниши давом этмоқда.

**Микробиота.** Бактериялар, вируслар, архебактериялар ва эукариотларни ўз ичига олган одам микробиотасининг аҳамияти тобора ойдинлашиб бормоқда. Улар организмдаги барча ҳужайраларнинг 90% ни ташкил қилади. Уларнинг аксарияти меъда-ичак трактида жойлашган. Одатда, МИТ комменсал микробиотасининг соғлом муҳити ҳар қандай патоген бактерияларнинг колонизациясини олдини олади ёки уларнинг симбиотик мавжуд бўлишига имкон беради. Комменсал микробиота меъда-ичак трактида, шу жумладан оғиз ва ичакларда, шиллик қаватнинг емирилишини олдини олади. Бироқ, ҳамроҳ касалликлар, парҳез, дорилар, атроф-муҳит омиллари ва БК да генетик мойиллик дисбактериозни кучайтиради ва шиллик қават тўсиғининг бузилишига олиб келади, бу эса, ўз навбатида, БК этиопатогенезининг асосий механизмлари бўлган – иммун ва яллиғланиш реакцияларини қўзғатувчи патоген микроорганизмларнинг сингиб киришини кучайтиради [13].

БК бўлган беморларда уларнинг тез-тез аниқланишига асосланган ҳолда, *Streptococcus strains*, *S. sanguinis*, *Saccharomyces fermentans*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycobacterium* ва *Klebsiella pneumoniae* БК нинг потенциал омиллари сафига киритилган [21].

**Иссиқлик зарбаси оқсиллари (ИЗО) (Heat shock proteins (HSPs)).** Дисбактериоз яллиғланишни кўзғатиш билан иммунитет тизимидаги бузилишларга олиб келиши мумкин. БК учун муҳим бўлган яллиғланишнинг кўзғатилиши механизмларидан бири молекуляр мимикриядир. Бунга мисол қилиб, одам иссиқлик зарбаси оқсиллари (HHSPs) билан кетма-кетлик гомологиясини намоёйиш этадиган бактериал иссиқлик зарбаси оқсиллари (HSPs) бўлиб, бу уларнинг БК патогенезида триггерли яллиғланишни чақирувчи ролини юзага келтиради. Аниқланишича, *Streptococcus sanguinis* нинг HSP-65 kD си одам HSP-60 kD га ўхшаш эканлиги аниқланган, бу уларнинг БК патогенезида иштирок этишини кўрсатади. Бактериал HSP65 нинг 311-326 оқсалига гомологик бўлган одам HSP60 оқсалининг 336-351 оқсали, «toll-like» рецепторлари (TLR) учун лиганд сифатида БК бўлган беморларда Th-1-цитокинларини ишлаб чиқаришни рағбатлантиришга қодир [22,24]. БК патогенезида иштирок этиши мумкин бўлган яна бир омил – бу, HSP га ўхшаш стресс билан боғлиқ иммунодоминант антиген – алфа ва бета-кристаллиндир. Марказий нерв тизимининг зарарланиши қон томирли эмас, балки паренхиматоз бўлган БК беморларда бу антигеннинг қон зардобидида юқори миқдори қайд этилган [25]. Бундан ташқари, HSP-65 ва алфа ва бета-кристаллинга жавоблар бир-бири билан ўзаро боғлиқ бўлиб, ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначалар реакциясига жавоб берадиган иммун механизмларининг умумийлигини кўрсатади [5].

Охирги пайтларда БК бўлган беморларда бошқа қарши таначалар, улар орасида *Saccharomyces cerevisiae* [26], алфа-энолаза [27] га қарши таначалар топилди, бу охиргиларнинг БК эҳтимолий диагностик маркерлари қаторига қўшиш учун асос бўлиб хизмат қилди. Касаллик микробиологик кашфиётлар даврида аниқланганлигини инобатга олсак, БК да аниқланаётган юқумли кўзгатувчилар касалликнинг асл сабабчиси бўлмай, иккинчи даражали аҳамиятга эга бўлиши табиийдир. Оғиз бўшлиғи ва жинсий органларнинг шиллик қаватида асосий элементларнинг жойлашиши, унинг ривожланишида асосан жинсий йўл билан юқадиган инфекцияларнинг (ЖЙБЮИ) иштирок этишига имкон беради. Бироқ, ўша даврда ҳам ЖЙБЮИ диагностикаси, кўзгатувчиларни микроскопия қилиш учун озик муҳитлар ва асбоблар йўқлиги сабабли бир қатор аҳамиятли камчиликларга эга эди, микробиологияда фақат ўтган асрнинг охирида инкилобга олиб келган ПЗР-

диагностикаси ҳақида гапирмаса ҳам бўлади. Ҳозирги кунда тавсия қилинаётган текшириш стандарти, жинсий органлар ва оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг эрозив-яралли зарарланишлари билан кечадиган бир қатор касалликларни истисно қилишни назарда тутаяди, улар қаторига қуйидагилар киради – эрозив баланопостит, захм, юмшоқ шанкр, жинсий герпес, шанкрсимон пиодермия, ўткир Чапин-Липшюц яраси, қўтир эктимаси, тери лейшманиози, жинсий органларнинг шиддатли гангренази, ёмон сифатли ўсмалар, бартолинит, сўзак, трихомонадли яралар ва эрозиялар ва бошқалар. Ушбу нозологияларнинг барчасини истисно қилиш учун, диагностика кидирувни камайтириш мақсадида, бир қатор дифференциал диагностика синовларини ўтказиш керак. Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, оғиз бўшлиғи ва жинсий органлар шиллик қаватининг эрозив-яралли зарарланишлари бўлган беморларни кузатиш тери, шиллик пардалар ва ички органларнинг ҳолатини ҳар томонлама тавсифлашни ўз ичига олиши лозим, БК ни эса гумон қилинаётган ташҳисларнинг биринчи қаторида кўриб чиқиш даркор[2].

Юқоридагилардан келиб чиқиб, турли мамлакатлар ва минтақалар муаллифлари ўртасида қарама-қаршилиқ борлигини тахмин қилиш мумкин. Биз ўзимизнинг тадқиқотларимизда оддий герпес вируслари ва унга ҳамроҳ бўлган микрофлоранинг касалликнинг ривожланишида эҳтимолий этиологик роли ва таъсирини ўргандик. Ушбу мақсадда биз Бехчет касаллиги бўлган 50 та беморда бактериоскопик, маданий усуллар ва ПЗР-диагностика усулини қўллаган ҳолда оддий герпес вируслари ва унга ҳамроҳ бўлган микрофлорани аниқлаш бўйича тадқиқот ўтказдик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, зарарланиш ўчоқларидан ажратмаларни бактериоскопик текшириш усули ёрдамида текширилган беморлар орасида *Candida albicans* беморларнинг 42,0% ида ва *Gardnerella vaginalis* 22,0% ида аниқланган. Зарарланиш ўчоқларидан ажратмаларни ўрганишнинг маданий усулида 36,0% беморларда *Ur. Urealyticum* аниқланган. Бундан ташқари, зарарланиш ўчоқларидан ажратмаларнинг маданий диагностикаси, Бехчет касаллиги бўлган беморларда бошқа бактериал қўзғатувчилар ҳам аниқланганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, *Staphylococcus epidermidis* - 32,0%, *Enterobacter* - 14,0%, *Streptococcus haemolyticus* - 6,0%, *Staphylococcus saprophyticus* - 4,0%, *Streptococcus pyogenes* - 2,0%, *Streptococcus faecalis* - ва *E.coli* - 2,0% беморларда экилган. Демак, Бехчет касаллиги бўлган беморларнинг 60,0% ида зарарланиш ўчоқларида ҳамроҳ микрофлора аниқланган[2,3,4].

ПЗР-диагностикаси ёрдамида зарарланиш ўчоқларидан ажратмаларни текшириш шуни кўрсатдики, ушбу тадқиқот усули билан Бехчет касаллиги бўлган беморларнинг 36,0% ида *Ur. Urealyticum* га ижобий натижа олинди.

ПЗР-диагностикаси пайтида қон зардобида вируслар мавжудлигини текширганда, ушбу патологияга эга 50 та беморда 20,0% ҳолларда оддий герпес вируси I тури (HSV I) ва 18,0% ҳолларда оддий герпес вируси II тури (HSV II), 4,0% - цитомегаловирус (ЦМВ) ва 4,0% - одам папиллома вируси (ОПВ) бўлганлиги аниқланди. Олинган натижалар *Ur. Urealyticum* (36,0%), HSV I (20,0%), II тури (18,0%), *Candida albicans* (42,0%), *Gardnerella vaginalis* (22,0%), *Staphylococcus epidermidis* (32,0%), *Enterobacter* (14,0%) ларнинг жуда тез-тез учрашиш ҳолларини кўрсатади. *Ur. Urealyticum* нинг муҳим хусусияти шундаки, у сийдикчилни аммиаккача гидролизлайди, бу эпителийнинг шикастланишига олиб келади, яъни уларнинг ферментатив фаоллиги терининг патологик жараённинг юзага келишини қўзғатиши ва бу билан унинг узоқ давом этишига олиб келиши мумкин. Шунингдек, уреоплазма инфекцияси бактериал вагиноз, кандидоз инфекцияси билан боғлиқ тез-тез учрайдиган микробдир. I ва II турдаги оддий герпес вируслари жинсий органларда яллиғланиш ва дистрофик жараёнларни қўзғатишдан ташқари, канцероген потенциалга эга бўлиб, нерв толалари ва қон томирларини шикастлайди ва теридаги жараённинг тез-тез қайталанишига олиб келади. Шартли патоген микрофлора ҳам муайян шароитларда патоген хусусиятларга эга бўлишга қодир. Масалан, *Staphylococcus epidermidis* жароҳатларнинг ва сийдик чиқариш йўллариининг йирингли инфекцияларини чақиради. *Enterobacter* буйраклар ва жинсий органларнинг юқумли касалликларини келтириб чиқаради. Эҳтимол, бу билан тадқиқот гуруҳидаги беморларнинг 60,0% ида сийдик-таносил тизимининг зарарланиши изоҳланади. Вируслар ва ҳамроҳ микрофлоранинг аниқланишини оғирлик даражасига қараб текширганда, паст ва ўртача оғирликдаги беморлар гуруҳида қўзғатувчиларнинг аниқланиш даражаси юқори эканлиги аниқланди. Энг аниғи, бу касалликнинг нисбатан қисқа давом этиши, шифокорларга кам мурожаат қилиш, патоген қўзғатувчиларнинг мавжудлигини тўлиқ текширмаслик, шунга тегишли равишда беморлар антибиотиклар ва вирусга қарши/кандидозга қарши даволашни қабул қилмаганлиги билан боғлиқ[4]. Патоген микроорганизмларнинг аниқланиши – касалликнинг янада узоқ давом этиши, эрозив-ярали элементларнинг секин битиши, тез-тез қайталаниши, тери зарарланишининг катта фоизи (тугунчали эритема ва псевдофоликулитлар), ва паст оғирлик даражали беморларда сийдик-таносил тизими зарарланишларининг устун келишини тушунтиради. Иккинчи гуруҳда ОГВ ва уреоплазма инфекциясини аниқлаш устунлик қилган, эҳтимол бу билан, беморларда марказий нерв тизимининг зарарланиши ва бўғим патологиясининг ташҳисланишини, шунингдек, узоқ давом кечишини ва йилига 4 марта қайталанишларни тушунтириш мумкин.

Эҳтимол, касалликнинг узок давом этиши иммунитетнинг пасайиши учун фон пайдо қилиб, бу ўз навбатида ЖЙБЮИ ва ОГВ қўзғатувчиларининг ҳаёт фаолиятини фаоллаштиришга олиб келади. Касалликнинг бундай кечиши сийдик-таносил тизимида доимий яллиғланиш жараёни воситасида намоён бўлиб, у яна оқим каби иммун тизимининг тажовузига ва аутоантигенларнинг пайдо бўлишига, ҳамда уларга жавобан ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначаларнинг пайдо бўлишига олиб келади. Бизнинг тадқиқотимиз БК бўлган беморларни ОГВ ва унга ҳамроҳ бўлган микрофлора мавжудлигини текшириш ва аниқланган қўзғатувчига мувофиқ даволашни тайинлаш зарурлигига ишонтиради. Бундай ёндашув мажмуали даволашнинг таркибий қисми сифатида, касалликнинг оғир шакллари ва асоратлари ривожланишига тўсқинлик қилишга имкон беради[3,4].

## **2.2 Иммун бузилишлар**

БК бўлган беморларда туғма (хужайрали) ва орттирилган (гуморал) иммунитет кўрсаткичларини ўрганиш натижалари касалликнинг иммун-яллиғланиш хусусиятини намоён қилади.

### **БК да туғма иммунитет**

#### **Нейтрофилларнинг фаоллашиши**

БК нинг пуфакчали фолликулит, патергия реакцияси ва гипопион каби классик клиник белгилари учун тўқималарнинг нейтрофиллар билан сезиларли инфилтрацияланиши хос бўлишини ҳисобга олганда, уларнинг функцияси ва ҳолати чуқур ўрганилди, чунки айти нейтрофиллар туғма иммун реакцияси учун муҳим аҳамиятга эга [1,12].

Нейтрофиллар фагоцитар фаоллигининг ошиши ёки пасайиши, кислород фаол метаболитларининг ишлаб чиқарилиши, хемотаксис ва нейтрофил-эндотелиал адгезия ҳақидаги тадқиқотчиларнинг фикрлари бир-бирига жуда зид. Калций боғлайдиган оқсилларнинг S100 оиласига мансуб бўлган, ҳамда фаоллаштирилган нейтрофиллар томонидан чиқариладиган – 16 S100A12 нинг миқдори, яллиғланган тўқималарда ёки қон оқимида, касалликнинг зўрайиши даврида БК бўлган беморларда ошганлиги кўрсатилган [1,5].

Туғма иммун реакциясининг бузилишидан келиб чиқадиган яна бир механизм – бу нейтрофилли хужайрадан ташқари тузоқлар (neutrophil extracellular traps (NETs)) шаклланишининг ошиши. Ушбу тузоқлар нейтрофилларга мезбон хужайраларининг минимал зарарланишида хужайрадан ташқари қўзғатувчиларни йўқ қилишга имкон беради[1,14].

Нейтрофил хужайрадан ташқари тузоқларнинг асосий компонентлари – гистонлар, ферментлар ва гранулалар пептидлари (нейтрофил эластазаси, миелопероксидаза, катепсин G, лактоферрин, желатиназа, лизоцим C,

калпротектин ва бошқалар). NETs нинг ҳосил бўлиш жараёни нетоз (NETosis) деб аталади ва уни турли индукторлар келтириб чиқариши мумкин: микроорганизмлар, бактериал компонентлар, фаоллашган тромбоцитлар, комплементар пептидлар, ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначалар, ИЛ-8, монурат кристаллари, сигарет тутуни. Меъёрий ҳолатда, нетоз нейтрофиллар дастурлаштирилган ўлимининг ўзига хос механизмидир. Ушбу физиологик механизм потенциал равишда ўзгартирилиши ва баъзи аутоиммун касалликларда ўта фаоллашиши мумкин, хусусан, майда томир васкулитларида, яллиғланишни таъминлаб, қон томирларининг шикастланишига олиб келиши мумкин. БК бўлган беморларнинг қонда айланадиган нейтрофиллари NETs ни *in vitro* шароитида ажратишга ва цитоплазматик деминаза PAD4 нинг янада юқори миқдорини экспрессиялашга мойил бўлиши, ушбу беморларда колхицин ва дексаметазоннинг қўлланилиши эса нейтрофиллар томонидан NETs ларнинг ўз-ўзидан шаклланишига тўсқинлик қилиши мумкинлиги кўрсатилган [16, 17].

γδ Т-лимфоцитлари – бу Т-лимфоцитларининг кичик популяциясини ифодалайди (периферик қон Т-хужайраларининг 1-10%), улар “γ” ва δ гетеродимерлардан ташкил топган Т-хужайра рецепторларини (TCRs) таъсирлайди. Vγ9δ2+ Т-лимфоцитлари – периферик қондаги γδ Т-лимфоцитларининг асосий кичик тўплами бўлиб, улар бактериялар томонидан ишлаб чиқариладиган нопептид антигенларни аниқлайдилар. γδ Т-лимфоцитлари микроорганизмларга қарши биринчи ҳимоя чизиги сифатида туғма иммунитетда, ўсмаларни назорат қилишда ва, эҳтимол, аутоиммун реакцияларнинг ўзгаришида муҳим рол ўйнайди.

Периферик қон γδ Т-лимфоцитларнинг поликлонал фаоллашуви БК бўлган беморларга хосдир. БК нинг зўрайиши кузатилган беморларда γδ Т-лимфоцитлари CD29 ва CD69, шунингдек, ИФН-γ ва ЎНО-α ни фаолроқ таъсирлайди. БК да фаол яллиғланиш ўчоқларида γδ Т-лимфоцитларининг сезиларли маҳаллий мавжудлиги, HSP60 нинг юқори таъсирланиши билан тавсифланади, ва бунда HSP ва γδ Т-лимфоцитлари ўртасидаги эҳтимолий ўзаро таъсирлардан далолат беради [31,33]. Vγ9Vδ2+ Т-лимфоцитлари БК нинг зўрайиши пайтида ЎНО II ва β1 ИЛ-12 рецепторларини фаол равишда таъсирлаши, ва ЎНО-α га моноклонал қарши танача бўлган инфликсимаб (ИНФ) эса фаоллашган Vγ9Vδ2+ Т-лимфоцитларини ингибирлаши кўрсатилган [34]. БК да ИЛ-13, ИФН-γ, гранулоцитар-макрофагли колония ҳосил қилувчи омил (ГМ-КСФ), ЎНО-α, CCL4 ва CCL5 хемокинлар ишлаб чиқарилиши, TLR3 ва BrHPP (bromohydrin pyrophosphate) лигандалари билан қайта тикланганда соғлом назорат гуруҳларига нисбатан пастроқ бўлган, бу

γδ Т-лимфоцитларининг аллақачон фаоллигини ўзгартирган мунтазам таъсирларга дучор бўлганлигини кўрсатади [35]. Шунингдек, γδ Т-лимфоцитлари ИЛ-17 ни нейтрофилларнинг яллиғланишнинг эрта активатори сифатида ишлаб чиқариши ҳам кўрсатилган [36].

Табиий қотил хужайралар (НК-хужайралари) – туғма иммунитет реакциясини амалга оширишда иштирок этадиган цитотоксик лимфоцитлардир. БК нинг зўрайиши даврида бу лимфоцитларнинг сезиларли даражада ошиши кузатилади [37]. Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, БК бўлган беморларнинг НК-хужайралари Th1 [38] га жавобан қутбланади ва касалликнинг қайталаниши пайтида ЎНО-α, ИФН-γ ва ИЛ-2 ни янада юқори миқдорларда чиқаради [39]. Шунингдек, CD16+ интерферон-γ+ NK1 турдаги хужайралар ошиши ҳам кўрсатилди, бу БК да доминант ИФН-γ-иммун жавобидан далолат беради [40].

### **Ўз-ўзидан яллиғланиш (аутояллиғланиш) ва БК**

Сўнгги йилларда БК ни ўз-ўзидан яллиғланиш касаллиги сифатида таснифлаш имконияти муҳокама қилинмоқда. Ўз-ўзидан яллиғланиш касалликлари – ирсий бузилишлар гуруҳи бўлиб, улар сунъий равишда кўзгатилмаган, асосан нейтрофиллар воситасида намоён бўлган, такрорланувчи яллиғланиш хуружлари билан тавсифланади [41]. Классик аутоиммун касалликлардан фарқли ўларок, бу касалликларда ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначалар ишлаб чиқариш ёки антигенга хос Т-хужайралари мавжуд эмас. Касалликнинг прототипи – оилавий Ўрта Ер денгизи иситмаси (ОЎДИ), пирин/маренострин оқсилени кодловчи MEFV (MEditerranean FeVer) генидаги мутациялар билан боғлиқ касалликдир. Шиллиқ қаватнинг қайталанувчи чандиксиз зарарланишлари ва деформацияланмайдиган артрит, ИЛ-1 ва ИЛ-18 ишлаб чиқарилишининг ошиши ва ўзига хос ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначаларнинг йўқлиги каби баъзи клиник белгилари билан БК ни ўз-ўзидан яллиғланиш касалликлари қаторига қўшиш мумкин [42]. Яқин Шарқда кенг тарқалган иккита касаллик – ОЎДИ ва БК ўртасидаги боғлиқликни излаганда, MEFV генидаги мутация БК бўлган беморларда назорат гуруҳига қараганда тез-тез аниқланганлиги ва касалликнинг янада оғир кечиши ва қон томирларининг шикастланиши билан боғлиқлиги аниқланди [43]. MEFV нинг аҳамияти яқинда БК да тўлиқ геном бўйича ўтказилган тадқиқотда тасдиқланди [7]. Бошқа томондан, БК дан фарқли ўларок, деярли барча ўз-ўзидан яллиғланишга қарши касалликлар моноген ирсийликка эга, ва БК учун хос бўлган патергия ходисаси ўз-ўзидан яллиғланиш касалликларга хос эмас.

БК да орттирилган иммунитет

### **Хужайра иммунитет**



БК периферик конда ҳам, тўқималарда ҳам Т-лимфоцитларнинг фаоллашиши билан тавсифланади. Кўпгина бошқа аутоиммун касалликлар ва васкулитларда бўлгани каби, БК бўлган беморларда Th1-туридаги цитокинларнинг гиперпродукцияси устунлик қилади. Th1-турдаги яллиғланиш цитокинлари ИЛ-2, 8, 12, 18, ЎНО- $\alpha$  ва ИФН- $\gamma$  ни ишлаб чиқарувчи CD4<sup>+</sup> ва CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитларининг концентрацияси, ҳамда, бу яллиғланиш цитокинларининг БК бўлган беморларнинг қондаги миқдори, одатда, ошган ва касалликнинг фаоллиги билан боғлиқдир [11,41, 43]. БК да меъда-ичак трактининг зарарланиши ва унинг тери белгиларида, шикастланган тўқималарда ИЛ-12 ва ИЛ-23 миқдорининг ошиши қайд этилган [32, 43]. Th-17 лимфоцитлар, ёрдамчи Т-лимфоцитларнинг бир тури, асосан ИЛ-17А, ИЛ-17Б, ИЛ-22 ва ЎНО- $\alpha$  ишлаб чиқаради [42]. ИЛ-1, ИЛ-6 ва ТЎО- $\beta$  – (трансформацияловчи ўсиш омили- $\beta$ ) содда Т-лимфоцитларни орган-специфик аутоиммун жавобга жалб қилинган Th-17 лимфоцитларга табақаланишини келтириб чиқаради. БК нинг зўрайиши даврида ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 концентрациясининг сезиларли даражада ошиши қайд этилган, БК да циклоспорин А (ЦсА), пегилланган ИФН- $\alpha$ 2 $\beta$ , ЎНО- $\alpha$  ингибиторлари, 1,25-дигидрoвитамин Д3 каби дори препаратларни қўлланилиши эса Th-17 жавобининг оғирлик даражасини камайтиришга олиб келган [5, 6].

БК да Th1 ёки Th2 иммун жавоб фенотипларидан қайси бири энг муҳим эканлиги ҳақидаги масала мунозарали бўлиб қолмоқда.

Ҳудудимизда Бехчет касаллиги бўлган 50 та беморда иммунологик кўрсаткичлар ўрганилди. Назорат гуруҳини 20 ёшдан 35 ёшгача бўлган 14 деярли соғлом одам ташкил қилди.

1-жадвал

Бехчет касаллиги умумий гуруҳининг беморларида баъзи цитокинларнинг кўрсаткичлари (M $\pm$ m)

Цитокинлар	Назорат гуруҳи n=14	Бехчет касаллиги умумий гуруҳининг беморлари n=50
ИЛ-4, пг/мл ЎНО- $\alpha$ , пг/мл	3,07 $\pm$ 0,18 14,17 $\pm$ 0,88	2,40 $\pm$ 0,09* 21,24 $\pm$ 0,48*

Изоҳ: p – назоратга нисбатан маълумотларнинг ишончилиги.

\* - p<0,001

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики (1-жадвал), даволашдан олдин Бехчет касаллиги умумий гуруҳининг беморлари қон зардобида яллиғланиш цитокин ЎНО- $\alpha$  концентрациясининг, назорат гуруҳи (p<0,001)

маълумотлари билан таққослаганда, статистик жиҳатдан ишончли ошиши кузатилган ва назоратдаги  $14,17 \pm 0,88$  пг/мл кўрсаткичида, ўртача  $21,24 \pm 0,48$  пг/мл га тенг бўлган. Аксинча, ушбу гуруҳдаги яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-4 миқдори аниқ камайган ( $p < 0,001$ ) ва назоратдаги  $3,07 \pm 0,18$  пг/мл га нисбатан ўртача  $2,40 \pm 0,09$  пг/мл ни ташкил этди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, Бехчет касаллиги умумий гуруҳининг беморлари қон зардобида цитокин ҳолатининг бузилиши кузатилади, у ЎНО- $\alpha$  яллиғланиш цитокини миқдорининг ошиши ва ИЛ-4 яллиғланишга қарши цитокин концентрациянинг пасайиши билан ифодаланади[1,4].

Кейинчалик, биз томондан Бехчет касаллиги бўлган беморларда касалликнинг давомийлигига қараб текширилган цитокинларнинг ҳолати ўрганиб чиқилди.

Бехчет касаллиги бўлган беморларда цитокин кўрсаткичларини ўрганишда, касалликнинг давомийлигига қараб, касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларнинг қон зардобида даволаш бошланишидан олдин, ИЛ-4 яллиғланишга қарши цитокин миқдорининг пасайишига ( $p > 0,05$ ) ва ЎНО- $\alpha$  яллиғланиш цитокини миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан аниқ ошишига ( $p < 0,05$ ) бўлган мойиллик мавжудлиги аниқланди (2-жадвал) ва ўртача улар  $2,88 \pm 0,21$  пг/мл ва  $17,77 \pm 0,64$  пг/мл, ва назоратда мос равишда  $3,07 \pm 0,18$  пг/мл ва  $14,17 \pm 0,88$  пг/мл ни ташкил этди[4].

Бехчет касаллигининг давомийлиги 1 йилдан 3 йилгача бўлган беморларда цитокинлар миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики (2-жадвал), ушбу гуруҳдаги беморларнинг қон зардобида, соғлом шахсларнинг кўрсаткичларига нисбатан ( $14,17 \pm 0,88$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) ЎНО- $\alpha$  концентрацияси аниқ ошиши ( $19,90 \pm 0,62$  пг/мл), ва ИЛ-4 миқдори статистик жиҳатдан аниқ камайиши (назоратда  $3,07 \pm 0,18$  пг/мл,  $p < 0,05$  га нисбатан  $2,65 \pm 0,15$  пг/мл) кузатилди[4].

2-Жадвалдан кўриниб турибдики, Бехчет касаллиги бўлган беморларда даволаш бошланишидан 3-5 йил олдин, қон зардобида текширилган цитокинлар кўрсаткичларида янада сезирли даражадаги ўзгаришлар аниқланади. Шундай қилиб, ушбу гуруҳдаги беморларда, назорат гуруҳи билан солиштирганда (мос равишда  $3,07 \pm 0,18$  пг/мл ва  $14,17 \pm 0,88$  пг/мл), ИЛ-4 концентрациясининг статистик жиҳатдан аниқ пасайиши ( $2,38 \pm 0,15$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) ва ЎНО- $\alpha$  нинг ошиши ( $21,77 \pm 0,73$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) кузатилади.

Бехчет касаллиги бўлган беморларда касалликнинг давомийлигига қараб  
цитокин ҳолатининг кўрсаткичлари (M±m)

Касалликнинг давомийлиги	Текширилган шахслар сони	ИЛ-4 (пг/мл)	ЎНО-α (пг/мл)
Назорат гуруҳи	14	3,07 ± 0,18	14,17 ± 0,88
1 йилгача	10	2,88 ± 0,21	17,77 ± 0,64*
1 йилдан 3 йилгача	13	2,65 ± 0,15*	19,90 ± 0,62**
3 йилдан 5 йилгача	12	2,38 ± 0,15*	21,77 ± 0,73**
5 йилдан 7 йилгача	8	2,02 ± 0,18**	23,15 ± 0,93***
7 йилдан ортиқ	7	1,71 ± 0,23***	25,61 ± 1,00***

Изоҳ: p – назоратга нисбатан маълумотларнинг ишончилиги.

\*-p<0,05; \*\*-p<0,01; \*\*\*-p<0,001

Бехчет касаллигининг давомийлиги 5 йилдан 7 йилгача ва 7 йилдан ортиқ бўлган беморларда цитокин кўрсаткичларини ўрганишда маълум бўлдики (2-жадвал), қабул қилинганда ҳар иккала текширилган гуруҳдаги беморларнинг қон зардобиди, назорат гуруҳига нисбатан ( $3.07 \pm 0.18$  пг/мл ва  $14.17 \pm 0.88$  пг/мл мос равишда), ИЛ-4 цитокин концентрацияси ( $2.02 \pm 0.18$  пг/мл,  $p < 0.01$  ва  $1.71 \pm 0.23$  пг/мл,  $p < 0.001$  мос равишда) аниқ камайди ва ЎНО-α миқдори эса ( $23.15 \pm 0.93$  пг/мл,  $p < 0.001$  ва  $25.61 \pm 1.00$  пг/мл,  $p < 0.001$  мос равишда) статистик жиҳатдан аниқ ошди. Шунини таъкидлаш керакки, аниқланган ўзгаришлар патологик жараён мавжудлигининг давомийлигига боғлиқ бўлган, яъни цитокин кўрсаткичларининг энг кам бузилиши касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда ва энг катта ўзгаришлар касаллик давомийлиги 5 йилдан 7 йилгача ва 7 йилдан ортиқ бўлган беморларда аниқланган. Олинган маълумотлар, Бехчет касаллигида давомида қон зардобиди текшириладиган цитокинлар кўрсаткичларининг бузилишини кўрсатади. Юқорида ўрганилган цитокинлар (ЎНО-α ва ИЛ-4) ҳужайрали ва гуморал иммун реакцияларни тезлаштиришда иштирок этишини ҳисобга олсак, бу касалликда цитокинлар ҳолатининг ўзгариши туфайли ушбу цитокинларни ишлаб чиқариш жараёни бузилади, натижада мазкур организмда патологик жараённинг ривожланиши учун қулай шароит яратилади, деб тахмин қилиш мумкин[4].

### Т-регулятор ҳужайралар

Т-регулятор ҳужайралар Т-лимфоцитларнинг CD4+ субпопуляциясига киради ва иммун гомеостазини сақлашда марказий рол ўйнайди. Т-регулятор

хужайралар Foxp3 транскрипция омилини ва хужайра юзаси ва хужайра ичи маркерларини, шу жумладан CD25, GITR ва CTLA-4 ни таъсирлайди, бу маркерлар кенг доирадаги иммун хужайраларининг фаоллашиш, пролиферация ва эффектор функцияларини бостириши мумкин, шунингдек, ИЛ-10, ИЛ-35 ва T<sub>H</sub>17 каби иммуносупрессив цитокинларни таъсирлаши мумкин [8]. БК зўрайиши кузатилган беморларда баъзи тадқиқотларда CD4+CD25+T-регулятор хужайралар сонининг кўпайиши қайд этилган [17], бошқа муаллифлар эса, увеитнинг зўрайиши арафасида периферик кон мононуклеар хужайраларида T-регулятор хужайралари улушининг камайгани ҳақида маълум қилганлар [28]. БК да яллиғланиш назоратсиз характерга эга бўлганлиги сабабли, баъзи муаллифлар БК бўлган беморларда T-хужайраларининг регулятор фаоллиги бузилган ва етарли эмаслигини таъкидлайдилар [39].

Ҳудудимизда Бехчет касаллиги бўлган 50 та беморда иммунологик кўрсаткичлар ўрганилди. Назорат гуруҳини 20 ёшдан 35 ёшгача бўлган 14 деярли соғлом одам ташкил қилди[4].

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Бехчет касаллиги умумий гуруҳининг беморларида даволашдан олдин CD3-хужайраларининг нисбий сонидан статистик аниқ пасайиш кузатилди ( $p < 0,01$ ), ва назоратга нисбатан  $59,07 \pm 0,95\%$  ўртача  $49,76 \pm 0,64\%$  ни ташкил этди. T-лимфоцитларнинг субпопуляция таркибини ўрганиш, Бехчет касаллиги бўлган беморларда назорат гуруҳининг маълумотлари билан солиштирганда, CD4 хужайраларининг нисбий сони аниқ камайган ва назоратга  $38,57 \pm 0,41\%$  нисбатан ўртача  $30,66 \pm 0,62\%$  ни ташкил этишини кўрсатади. T-лимфоцитларнинг бошқа популяцияси – CD8-хужайраларининг таркиби, аксинча, кўпайиш мойиллигига эга бўлган ( $p > 0,05$ ). Иммунорегулятор индекс (ИРИ) аниқ камайган ( $p < 0,01$ ). Иммун тизимининг гуморал қисми ҳолатини ўрганишда, умумий гуруҳдаги беморларда CD19-хужайралари нисбий сонининг статистик жиҳатдан аниқ ошиши (меъёрда  $16,86 \pm 0,47\%$  га нисбатан  $22,90 \pm 0,91\%$ ) аниқланди ( $p < 0,01$ ).

Бизнинг маълумотларимиз шуни кўрсатадики, умуман олганда, Бехчет касаллиги бўлган беморлар иммунитет тизимининг бузилишлари кузатилади, у хужайра иммунитетининг фаоллигининг пасайиши ва иммунитет гуморал қисмининг кучайиши билан ифодаланади. Кейинги тадқиқотларда биз Бехчет касаллиги бўлган беморларнинг иммун ҳолатини касалликнинг давомийлигига қараб ўрганиб чиқдик[4].

Текширилаётган беморлар касалликнинг давомийлиги бўйича 5 та гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳга касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган 10 та бемор, иккинчи гуруҳга – касалликнинг давомийлиги 1 йилдан 3 йилгача

бўлган 13 та бемор, учинчи гуруҳга – касалликнинг давомийлиги 3 йилдан 5 йилгача бўлган 12 та бемор, тўртинчи гуруҳга – касалликнинг давомийлиги 5 йилдан 7 йилгача бўлган 8 та бемор ва бешинчи гуруҳга – касалликнинг давомийлиги 7 йилдан ортиқ бўлган 7 та бемор кирди[4].

Бехчет касаллиги бўлган беморларнинг иммун ҳолатини касалликнинг давомийлиги бўйича ажратмасдан аниқлашда, иммунологик кўрсаткичлар динамикасида аниқланган қонуниятлар уларни алоҳида гуруҳларга бўлганда ҳам сақланиб қолади.

3-жадвал

Бехчет касаллиги бўлган беморларда касалликнинг давомийлигига ( $M \pm m$ ) қараб иммунитет тизимининг кўрсаткичлари келтирилган.

Иммунитет кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи n=14	Касаллик давомийлиги				
		1 йилгача n=10	1 йилдан 3 йилгача n=13	3 йилдан 5 йилгача n=12	5 йилдан 7 йилгача n=8	7 йилдан ортиқ n=7
OD3, %	59,07 ± 0,95	51,30 ± 0,97**	51,23 ± 0,56**	49,17 ± 1,13**	49,37 ± 2,39**	46,28 ± 2,37**
CD19, %	16,86 ± 0,47	20,30 ± 1,36*	20,77 ± 1,74*	22,25 ± 1,21*	25,62 ± 3,02**	28,57 ± 2,56**
CD4, %	38,57 ± 0,41	29,90 ± 2,19*	31,08 ± 0,81*	31,08 ± 0,79*	30,25 ± 1,36*	30,71 ± 2,27*
CD8, %	18,21 ± 0,46	20,00 ± 0,79	21,54 ± 0,73	21,25 ± 0,95	19,75 ± 0,25	20,57 ± 1,13
ИРИ	2,12 ± 0,06	1,52 ± 0,13*	1,45 ± 0,06*	1,47 ± 0,07*	1,51 ± 0,06*	1,50 ± 0,15*

Изоҳ: p – назоратга нисбатан маълумотларнинг ишончилиги.

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики (3-жадвал), барча текширилган гуруҳларда CD3-хужайраларининг нисбий сони аниқ камайиши кузатилган ( $p < 0,01$ ). Касалликнинг давомийлиги 7 йилдан ортиқ бўлган беморларда кучли ифодаланган пасайиш кузатилди (назорат гуруҳидаги  $59,07 \pm 0,95\%$  га нисбатан  $46,28 \pm 2,37\%$ )[4].

CD4 хужайралари таркибини ўрганиш, иммун тизимининг ушбу популяциясида аниқланган бузилишлар назорат гуруҳига нисбатан барча текширилган гуруҳларда аниқ пасайишдан далолат беради ( $p < 0,05$ ). Даволанишдан олдин барча текширилган беморлар гуруҳларида CD8-хужайраларининг нисбий сони назорат гуруҳига нисбатан ошишга мойиллиги бўлган ( $p > 0,05$ ). ИРИ сезиларли даражада пасайган ( $p < 0,05$ ).

Иммунитетнинг гуморал ҳолатини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, барча текширилган гуруҳларда CD19 хужайралари нисбий сонининг аниқ ошиши кузатилган ( $p < 0,01$ ). Шуни таъкидлаш керакки, аниқланган ўзгаришлар патологик жараённинг давомийлигига боғлиқ бўлган, яъни иммун тизими ушбу кўрсаткичининг энг кам бузилиши касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда ва энг катта ўзгаришлар касалликнинг давомийлиги 7 йилдан ортиқ бўлган беморларда аниқланган[4].

## **БК да аутоиммунитет ва В-лимфоцитлар фаоллиги**

БК ни классик аутоиммун касаллик сифатида таснифлаш мумкин эмас, аммо касаллик баъзи аутоиммун хусусиятларга эга. БК да В-лимфоцитларнинг умумий сони одатда меъерий бўлса-да, улар CD13, CD33, CD80 ва CD45RO хотира маркерлари каби фаоллашиш маркерларининг ошиб бораётган миқдорини ифодалайди [30]. БК бўлган беморларда, антинуклеар ва ревматоид омил каби иммун-яллиғланиш ревматик касалликлари (ИЯРК) билан боғлиқ классик ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначалар аниқланмайди, аммо антиэндотелиал ёки шиллиқ қават антигенларига қарши таначалар каби хужайранинг юзаки антигенларига қарши ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначалар хосдир [41,42]. Охирги пайтда, протеомик ёндашувлардан фойдаланган ҳолда, БК бўлган беморларнинг зардобда  $\alpha$ -энолаза,  $\alpha$ -тропомозион, кинектин, селенни боғловчи оксил, эстераза-D ва Sip1 карбокси-терминал суббирлиги каби ўзига хос антигенларга қарши таначалар аниқланди [43]. Ушбу ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначаларнинг аксарияти увеит бўлган беморларда аниқланган ва уларнинг касаллик патогенезидаги роли ҳали номаълум.

Аутоиммунитетнинг яна бир муҳим элементи – бу тўқималар мослигининг бош комплекси (ТМБК) генлари билан боғлиқлик (major histocompatibility complex (MHC)). Классик аутоиммун бузилишларнинг аксарияти ТМБК II синф генлари билан боғлиқлиги кўрсатилган, БК ривожланиши эса кўпроқ ТМБК I синф антигени HLA-B51 билан боғлиқ [43].

БК даги аутоантиген-номзодлардан бири – бу асосан, тўр парда хужайраларда аниқланадиган, тўр парданинг S-антигенидир (S-Ag). S-Ag га қарши Т-хужайраларининг реакциялари инсон увеитининг ҳар хил турларида, шу жумладан, БК да учрайди [23]. S-Ag нинг иммунодоминант эпитоплари орасида пептид (aa 342-355, PDSA<sub>g</sub>) HLA-B молекуласининг B51 ва B27 каби соҳаларига (aa 125-138, B27PD) гомологик бўлиб, БК ва спондилоартритда (СПА) кечадиган увеит билан боғлиқ [36]. Ушбу эпитоп CD4<sup>+</sup> Т-хужайралари томонидан тақдим этилган ва аниқланлиги сабабли, ТМБК I синф молекулаларининг ўзлари антиген эпитопларга айланадиган модел таклиф қилинган [17]. I синф антигенларини аниқлайдиган Т-лимфоцитлари иммун жавобнинг табиий қисми бўлганлиги сабабли, увеит бўлган беморларда толерантликнинг бузилиши PDS-Ag ва B27PD-реактив Т-лимфоцитлари ўртасидаги кесишган реакция натижасида юзага келиши мумкин. Қизиғи шундаки, фақат орқа увеити бўлган ва БК бўлмаган беморларнинг Т-лимфоцитлари (HLA-B51 мусбат), аммо увеитсиз, увеитоген пептидларга жавоб беради. Бу, PDS-Ag га жавоб берувчи увеал трактнинг

жиддий бузилиши ва Т-лимфоцитларининг фаоллашиши, анти-B27PD билан кесишган реакция учун зарурлигини кўрсатади.

### **Қон томирлар зарарланишининг патогенези**

2012 йилда АҚШ нинг Chapel Hill шаҳрида қабул қилинган тизимли васкулитларнинг замонавий таснифига кўра, БК Коган синдроми билан бир қаторда ҳар қандай тур ва калибрдаги томирларни зарарлайдиган васкулит (ўзгарувчан турдаги васкулит) [38] деб таснифланган, бу касалликнинг гистологик ва клиник белгиларининг атипиклигини тасдиқлайди. Ҳақиқатан ҳам, БК ва бошқа тизимли васкулитлар ўртасида бир нечта аҳамиятли клиник ва гистологик фарқлар мавжуд: 1) барча калибрдаги артерия ва веналар зарарланишининг бир хил эҳтимоли (умуман олганда, веналар тез-тез зарарланади); 2) томирларнинг бошқа яллиғланиш касалликларига қараганда атеросклероз ривожланиш хавфи ошишининг йўқлиги; 3) аневризмалар шаклланишига бўлган ноёб мойиллиги, хусусан, ўпка артериясида; 4) томир деворида грануломатоз яллиғланишнинг йўқлиги.

БК да тромб ҳосил бўлишига олиб келадиган коагуляцион оқимда ўзига хос бузилишлар аниқланмаган. Тромбозларнинг асосий сабаби – қон томирларнинг яллиғланишидир. Қизиғи шундаки, БК да қон томирлардаги инфилтратлар айниқса нейтрофиллар ва лимфоцитлардан иборат. Бошқа тизимли васкулитлардан фарқли ўлароқ, БК да бу хужайралар девор ичида эмас, балки кўпроқ томирлар атрофида жойлашади. Классик тизимли васкулитларга қараганда кўпинча нейтрофил дерматозга ўхшайдиган БК даги ушбу гистологик периваскуляр инфилтрация, шиллик қават ва кўзнинг зарарланишларида, ҳамда ўпка артериялари аневризмаларида намоён бўлган. Худди шундай, нейтрофиллар ва лимфоцитлардан таркиб топган периваскуляр инфилтратлар, "ҳақиқий" васкулитнинг ўзига хос белгиларисиз, БК бўлган беморларда тери патергия синовининг гистопатологик асоси ҳисобланади [39].

М. Vecatti ва бошқ. [30] ўз ишларида БК тромбоз аломатларининг патогенезида нейтрофилларнинг ҳал қилувчи ролини тасдиқлади. Оксидланиш стресси ва нейтрофиллар томонидан кислород фаол метаболитларининг ҳаддан ташқари кўп ҳосил бўлиши натижасида БК бўлган беморларда фибриногеннинг трансляциядан кейинги ўзгариши (карбонилланиш) нинг содир бўлиши ва фибриннинг плазмин лизисига сезгирлигининг пасайиши кўрсатилган. Ушбу натижалар БК бўлган беморларда тромб шаклланишига нисбатан антикоагулянт даволаш эмас, балки иммуносупрессив даволашнинг ижобий таъсирини қисман тушунтиради. БК нинг зўрайиши бўлган беморларга, тромбоз мавжудлигидан катъий назар, гиперкоагуляция ва фибринолизнинг фаоллашиши хосдир [12].

Тромбоз хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлган турли хил прокоагулянт ҳолатлар, масалан, С оксили, S оксили ва антитромбин III тақчиллиги, V омил (Лейден) ва протромбин (20210A) гени мутациялари ҳам, БК протромботик ҳолатига кўмаклашиши мумкин. V омил ва протромбин гени мутациясининг ташувчиси бўлган БК беморларда тромбоз хавфининг бир неча бор ортиши қайд этилган [31].

### **БК патогенезининг бошқа механизмлари**

БК нинг иммунопатогенезини ўрганиш учун генлар экспрессиясини профиллаш усули ҳозирги пайтда бутун геномнинг ДНК-микрочипларидан фойдаланиш ёрдамида қўлланилади. БК бўлган беморларнинг ҳам CD14+ моноцитларида, ҳам CD4+ лимфоцитларида мРНК ни профиллашда қатъий деб ҳисобланган йўллари бойитиш таҳлилидан фойдаланган ҳолда, JAK/STAT сигнализациясининг фаоллашиши аниқланди, бу ҳам туғма, ҳам орттирилган иммунитетнинг фаоллашишидан далолат беради [9,43]. ИФН-γ, глюкокортикоид рецептор ва ИЛ-6, CD14+ моноцитлар генларини бошқаришда муҳим аҳамиятга эга. J.M. Xavier ва бошқ. [34] ишида БК патогенезида нейрегулин сигнализация йўли EGF/ErbB (Epidermal Growth Factor/ Epidermal growth factor receptor) нинг иштирок этиши кўрсатилган. Турк ва япон тўлиқ геномлари бўйича ўтказилган тадқиқотлар маълумотларига асосан, БК бўлган беморларда хужайралараро адгезия, MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнализация йўллари, ТҶО-В, ЕСМ-рецепторлари (extracellular matrix-receptor) билан ўзаро таъсирлар, коагуляцион каскаднинг комплементга боғлиқ фаоллашиши, протеосомали бузилишларининг генетик хавфи мавжуд бўлиб, улар касалликнинг патогенезида муҳим рол ўйнайди [35].

### **БК – тўқималар мослигининг бош комплекси I синф генлари (MHC-I-Orpathy) билан боғлиқ касаллик сифатида**

Одамларда ТМБК соҳаси тарихий жиҳатдан Одам лейкоцитар антигени (инглизча HLA, Human Leucocyte Antigen) деб аталади. HLA учта кичик соҳа фарқланади: биринчи навбатда I синф, кейин III ва II синф деб аталадиган соҳалар келади. I ва II синфлар деб аталадиган, ТМБК молекулаларини кодлайдиган I ва II синф генларининг иккита тўплами – хужайра иммунитетининг марказий ўйинчиларидир. ТМБК I синф молекулаларининг асосий вазифаси – оксил молекулаларининг хужайра ичида бўлиниши натижасида олинган пептид фрагментларини боғлаш, ҳамда бу пептидларни Т- ва НК-хужайра рецепторлари томонидан тан олиниши учун хужайра юзасида намоёиш этиш ва қўзғатувчини зарарсизлантириш учун кейинчалик иммун реакциясини фаоллаштиришдир. Одатда, Т-лимфоцитлар антигенларни уларнинг дастлабки шаклида фарқлай олмайдилар; улар



антиген-тақдим қилувчи хужайралар юзасида ТМБК молекулалари билан боғланган антигенларнинг фақат қайта ишланган парчаларини аниқлайдилар, бу ТМБК тизимининг орттирилган иммунитет учун аҳамиятини таъкидлайди. Яқинда СпА учун "МНС-I-Opathy" (ТМБК I синф генлари билан боғлиқ касалликлар) концепцияси ишлаб чиқилган, биринчи навбатда – HLA-B27 билан боғлиқ анкилозловчи спондилит (АС), HLA-C\*0602 билан боғлиқ темирлатки ва HLA-B51 билан боғлиқ БК [1,15]. Ушбу касалликларнинг намоён бўлиши тўсиқ функцияси бузилган жойлар (оғиз бўшлиғининг шиллиқ қавати, ичаклар, тери) ёки энг кучли жисмоний таъсир кўрсатиладиган жойлар (пайлар, шу жумладан, кўзлар, томир деворлари ва клапанлар соҳаларининг кичик пайлари) билан боғлиқ. "МНС-I-Opathy" концепцияси тўсиқ органлар функцияси ва механик стресс жойларида туғма иммун реакциясининг бузилиши кўпинча кучли ифодаланган нейтрофил яллиғланиш ва ИЛ23 - ИЛ-17 ўқи цитокинларининг ортиқча ишлаб чиқарилиши билан Т-лимфоцитларининг CD8(+) иккиламчи адаптив иммун реакцияларини чақиритиши мумкинлигига асосланади, бу эса касалликларнинг зўрайиши ва қайталаниши билан яқунланади. Ушбу касалликларнинг патогенези, ТМБК I синфига боғланган Т-лимфоцитлари билан боғлиқ, ҳам туғма иммунитет, ҳам цитотоксик реакцияларни ўз ичига олишини ҳисобга олсак, "МНС-I-Opathy" туғма ва орттирилган иммунитет бузилишлари кузатилган касалликлар ўртасидаги оралиқ бўғин бўлган касаллик сифатида таснифланиши мумкин. Шунинг учун, ушбу бузилишлар туғма иммун жавоби хужайралари ва Т-лимфоцитлар томонидан ишлаб чиқариладиган цитокинларга қарши қаратилган терапияга жавоб беришининг эҳтимоли каттадир[1].

### **Бехчет касаллиги бўлган беморлардаги икки ва бир занжирли ДНКга G-синф аутоиммун қарши таначаларнинг таъсири**

IgG ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначалар – бу иммун тизимининг таркибий қисмлари бўлиб, уларнинг фаолияти бузилганда иммунитетнинг ўз организмига нисбатан тажовузи вужудга келади. Бу ҳолда, тажовузкорлик икки занжирли ДНК-специфик оқсилга нисбатан иммуноглобулин IgG ни ишлаб чиқариш билан ифодаланади, у эса қатъий белгиланган элементлар билан алоқада уларни йўқ қилади. Хужайрадан ташқари ДНКнинг асосий манбаларидан бири ўлик хужайралар эканлиги ҳақида далиллар мавжуд. Бундан ташқари, ҳар бир хужайрада дастурлашган "ўз жонига қасд қилиш" механизми – апоптоз мавжуд. Апоптоз тамойили шундан иборатки, хужайра ўз ДНК сини "шикастлайди", ва сигнал манбасини "ютиб, қайта ишлайдиган" фагоцит-хужайраларга сигнал юборади. Шикастланган хужайралар

парчаларини ўз ичига олган фагоцитларда барча компонентлар, шу жумладан, икки занжирли ДНК аниқланади[1].

Шу муносабат билан биз ЎзР Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида (РИДВКИАТМ) Бехчет касаллигининг аутоиммун хусусиятини аниқлаш учун қон зардобидаги икки занжирли ДНК (dsДНК) ва бир занжирли ДНК (ssДНК) га G (IgG) синф аутоиммун қарши таначаларбни ўрганишга қизиқдик[4].

Ушбу бобда Бехчет касаллиги бўлган 50 та беморнинг қон зардобида икки занжирли ДНК (dsДНК) ва бир занжирли ДНК (ssДНК) ни ўрганиш натижалари 14 та амалий соғлом шахсларнинг кўрсаткичлари билан таққосланади. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, Бехчет касаллиги бўлган умумий гуруҳ беморларининг қон зардобида даволанишдан олдин dsДНК ва ssДНК концентрацияси назорат гуруҳи маълумотларига ( $p < 0,001$ ) нисбатан сезиларли даражада ошган ва улар назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан  $23,14 \pm 0,76$  ХБ ва  $22,16 \pm 1,02$  ХБ мос равишда, ўртача  $35,26 \pm 0,79$  ХБ ва  $31,29 \pm 0,68$  ХБ га тенг бўлган[4].

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, умумий гуруҳдаги Бехчет касаллиги бўлган беморлар қон зардобида dsДНК ва ssДНК ишлаб чиқарилишининг бузилиши кузатилади, бу улар миқдорининг ошиши билан ифодаланади, ҳамда аутоиммун жараён ривожланишини кўрсатади. Кейинчалик, касалликнинг давомийлигига қараб Бехчет касаллиги бўлган беморларда текширилган dsДНК ва ssДНК ҳолатини ўрганиб чиқдик. Бехчет касаллиги бўлган беморларда ушбу кўрсаткичларни касалликнинг давомийлигига қараб ўрганиш шуни кўрсатдики, даволанишдан олдин касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларнинг қон зардобида dsДНК ва ssДНК ( $p < 0,05$ ) миқдори назорат гуруҳининг кўрсаткичлари билан солиштирганда сезиларли даражада ошган, ва улар назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан  $23,14 \pm 0,76$  ХБ ва  $22,16 \pm 1,02$  ХБ мос равишда, ўртача  $31,29 \pm 1,86$  ХБ ва  $29,80 \pm 2,34$  ХБ га мос равишда тенг бўлган. Бехчет касаллигининг давомийлиги 1 йилдан 3 йилгача бўлган беморларда ушбу кўрсаткичлар даражасини ўрганишда, ушбу гуруҳдаги беморлар қон зардобида қабул қилинганда, соғлом одамларнинг кўрсаткичларига нисбатан ( $23,14 \pm 0,76$  ХБ ва  $22,16 \pm 1,02$  ХБ мос равишда,  $p < 0,01$ ) ҳам dsДНК ( $34,31 \pm 1,74$  ХБ), ҳам ssДНК ( $30,21 \pm 1,08$  ХБ) концентрациясининг сезиларли даражада ошиши аниқланди[4].

Маълумотлардан кўришиб турибдики, Бехчет касаллиги бўлган беморларда даволаниш бошланишидан 3 дан 5 йилгача бўлган муддат олдин, қон зардобида G синф аутоиммун қарши таначалар кўрсаткичларида янада кучли

Ўзгаришлар аниқланади. Масалан, ушбу гуруҳдаги беморларда, назорат гуруҳининг маълумотларига нисбатан ( $23,14 \pm 0,76$  ХБ ва  $22,16 \pm 1,02$  ХБ мос равишда) dsДНК ( $35,13 \pm 1,36$  ХБ) ва ssДНК ( $31,17 \pm 1,17$  ХБ,  $p < 0,01$ ) миқдорининг статистик жиҳатдан аниқ ошиши кузатилади. Бехчет касаллиги бўлган беморларда IgG аутоиммун қарши таначалари кўрсаткичларини текширишда, касалликнинг давомийлиги 5 йилдан 7 йилгача ва 7 йилдан ортиқ бўлган иккала гуруҳдаги беморлар қон зардобиди, қабул қилинганда, назорат гуруҳининг маълумотларига нисбатан ( $23,14 \pm 0,76$  ХБ ва  $22,16 \pm 1,02$  ХБ мос равишда), dsДНК концентрацияси ( $37,99 \pm 1,29$  ХБ,  $p < 0,01$  ва  $39,83 \pm 0,73$  ХБ,  $p < 0,001$  мос равишда) ва ssДНК ( $32,60 \pm 1,51$  ХБ,  $p < 0,01$  ва  $34,16 \pm 1,15$  ХБ, мос равишда  $p < 0,001$ ) аниқ ошиши кузатилади. Шунинг таъкидлаш лозимки, аниқланган ўзгаришлар патологик жараён давомийлигига боғлиқ бўлган, яъни аутоиммун IgG қарши таначаларининг энг кам бузилиши касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда ва энг кўп ўзгаришлар касаллик давомийлиги 7 йилдан ортиқ бўлган беморларда аниқланган. Юқоридаги маълумотлар Бехчет касаллигида қон зардобиди dsДНК ва ssДНК га нисбатан G синф аутоиммун қарши таначалари ишлаб чиқарилишининг бузилишини кўрсатади.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари Бехчет касаллиги аутоиммун хусусиятга эгаллигини, ва у dsДНК ва ssДНК миқдорларининг ошиши билан ифодаланишини кўрсатади. Аутоиммун IgG қарши таначаларининг ҳолатида аниқланган ўзгаришлар касалликнинг давомийлигига боғлиқдир[4].

#### **Адабиётлар:**

1. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Иммуно-генетические аспекты болезни Бехчета. (Обзор литературы) // Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2016, № 3-4 (31-32). - С.5-8. (14.00.11; №1).
2. Мирсаидова М. А., Раджабова Ю.Н. Выявление простого герпеса при болезни Бехчета// Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2018, №3(39). - С.125-126.
- 3.Порсохонова Д.Ф., Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Состав урогенитальной микрофлоры и отделяемого эрозий и язв гениталий у пациентов с болезнью Бехчета//Астана медициналик журналы.- Астана,2019, №2. -С. 710-714.
4. Раджабова Ю.Н. Иммунологические и морфологические особенности болезни Бехчета, совершенствование терапии//Диссертация на соискание ученой степени (PhD) доктора философии по медицинским наукам.- Ташкент, 2020, С.66-76.

5. van der Houwen T.B., van Hagen P.M., van Laar J.A.M., Immunopathogenesis of Behcet's disease and treatment modalities. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 2022; doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151956>
6. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA B51. *Ann.Rheum.Dis.* 2001; 60: 996-1002
7. Önder M., Gürer M.A. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venerol.* 2000; 15: 126-136
8. Sönmezoglu M., Dervis E., Badur S., Yenen O.S. Examination of the relationship between the hepatitis C virus and Behcet's disease. *J.Dermatol.* 2004; 31: 442-443
9. The Behcet's disease. Research Committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease. *J.Rheumatol.* 1989; 16: 506-511
10. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, de Vincentiis M, Lambiase A. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and 21 treatment options. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(6):567-575. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.006. Epub 2018 Apr 6
11. Tong B, Liu X, Xiao J and Su G) Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: 665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665
12. Hirohata S., Oka H., Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL-6 and interferon- $\gamma$  by T cells from patient with Behcet's disease. *Cell. Immunol.* 1992; 140: 410-419
13. Akdenis N., Esrefoglu M., Keles M.S. et al. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behcet's disease. *Ann.Acad.Med.Singapore.* 2004; 33: 596-599
14. Evereklioglu C., Er H., Türköz Y., Çekmen M. Serum levels of TNF- $\alpha$ , sIL- 2R, IL-6 and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm.*2002;11:87-93
15. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:1074–6
16. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, Altas K, Yazici H. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(11): 1450–2
17. Behcet H. Über rezidivierende aphthose, durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an der Genitalien.*Dermatol. Wochenschr.* 1937; 105: 1152-1163

18. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agent in aetiology of Behcet's disease. *Int.Rev.Immunology*. 1997; 14: 21-32
19. Lee E., Lee S., Band D. et al. Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behcet's disease. *Processing of the 7 International Conference on Behcet's disease*. Tunis, 1997; 71-74
20. Lee S., Bang D., Cho Y.H. et al. Polymerase chain reaction reveals Herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch. Dermatol. Res*. 1996; 288: 179–183
21. Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential infectious etiology of Behcet's disease. *Pathol Res Int*. 2012; 2012: 4.
22. Direskeneli H., Eksioglu-Demiralp E., Yavuz S. et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease. *J. Rheumatol*. 2000; 27: 708–713
23. Direskeneli H., Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2003; 21: 44–48
24. Imamura Y., Kurokawa M.S., Yoshikawa H. et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin. Exp. Immunol*. 2005; 139: 371–378
25. Celet B., Akman-Demir G., Serdaroglu P. et al: Anti- $\alpha\beta$ -crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J. Neurol*. 2000; 247: 935–939
26. Krause I., Monselise Y., Milo G., Weinberger A. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies a novel serologic marker for Behcet's disease. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2002; 20: 21–24
27. Lee K.H., Chung H.S., Kim H.S. et al. Human  $\alpha$ -enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2025–2035
28. Han EC, Cho SB, Ahn KJ, Oh SH, Kim J, Kim DS, et al. Expression of proinflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in Behcet's disease and its association with disease activity: a pilot study. *Ann Dermatol*. 2011; 23(3): 313–20 22
29. Safi R, Kallas R, Bardawil T, Mehanna CJ, Abbas O, Hamam R, et al. Neutrophils contribute to vasculitis by increased release of neutrophil extracellular traps in BEHCET'S disease. *J Dermatol Sci*. 2018; 92 (2):143–50.
30. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A, Fouret P, Domont F, Papo T, Jandrot-Perrus M, Bouton MC, Cacoub P, Ajzenberg N, Saadoun D, Boulaftali Y. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(9):1274-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214335.

31. Hasan MS, Bergmeier LA, Petrushkin H, Fortune F. Gamma delta (gammadelta) T cells and their involvement in Behcet's disease. *J Immunol Res.* 2015; 2015: 705831.
32. Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau S-H, Fortune F. Diversity of gammadelta T cells in patients with Behcet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis.* 2006; 12(3): 271–7.
33. Ergun T, Ince U, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(6): 904–9.
34. Accardo-Palumbo A, Giardina AR, Ciccia F, Ferrante A, Principato A, Impastato R, et al. Phenotype and functional changes of Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes in Behcet's disease and the effect of infliximab on Vgamma9/Vdelta2 T cell expansion, activation and cytotoxicity. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3): R109
35. Parlakgul G, Guney E, Erer B, Kilicaslan Z, Direskeneli H, Gul A, et al. Expression of regulatory receptors on gammadelta T Cells and their cytokine production in Behcet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(1):R15.
36. Deniz R, Tulunay-Virlan A, Ture Ozdemir F, Unal AU, Ozen G, Alibaz-Oner F, et al. Th17-inducing conditions lead to in vitro activation of both Th17 and Th1 responses in Behcet's disease. *Immunol Investig.* 2017; 46(5):518–25.
37. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M, Touraine JL. Natural killer cells in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1988; 71(1): 126–31.
38. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, et al. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behcet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3):R80.
39. Kucuksezer U.C, Aktas-Cetin E, Bilgic-Gazioglu S, Tugal-Tutkun I, Gul A, Deniz G. Natural killer cells dominate a Th-1 polarized response in Behcet's disease patients with uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (6 Suppl 94):S24–9.
40. Cosan F, Aktas Cetin E, Akdeniz N, Emrence Z, Cefle A, Deniz G. Natural killer cell subsets and their functional activity in Behcet's disease. *Immunol Investig.* 2017; 46(4):19–32
41. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17(5):586–99.
42. Gul A. Behet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4(1):81–3.
43. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BS) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21(4Suppl 30): S35–7

### **3-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК СИМПТОМАТИКАСИ**

Бехчет касаллигининг ташҳиси ушбу касалликни ўрганиш бўйича Халқаро гуруҳ томонидан ишлаб чиқилган мезонларга асосланади. Афтозли стоматит куйидаги белгиларнинг камида иккитаси билан бирга кечганда, ташҳис ишончли деб ҳисобланади[8]:

- жинсий органларнинг қайталанувчи яралари
- кўзларнинг зарарланиши
- терининг зарарланиши
- патергия синовининг ижобий натижаси

Мезонлар	Белгилар
Қайталанувчи афтозли стоматит	Йил давомида камида 3 марта такрорланадиган, шифокор ёки бемор томонидан аниқланган кичик яралар (афталар) ва/ёки катта яралар ёки герпессимон яралар топиши
Куйида санаб ўтилган ҳар қандай иккита белги билан бирга кузатилганда:	
Жинсий органларнинг қайталанувчи яралари	Шифокор ёки бемор томонидан аниқланган яралар ёки чандиқли яралар тошмалари
Кўзларнинг зарарланиши	Офтальмолог томонидан аниқланган олдинги ёки орқа увеит, тирқишли чироқ текширувида шишасимон танадаги хужайралар, ретинал васкулит
Терининг зарарланиши	Балоғат ёшига етмаган ва глюкокортикоид терапиясини олмайдиган шахсларда шифокор томонидан аниқланган тугунчали эритема, псевдофолликулит ёки тугунча-пуфакчали тошмалар, акнесимон тугунлар
Патергия синовининг ижобий натижаси	24 – 48 соатдан кейин шифокор томонидан баҳоланади

#### **Тери ва шиллиқ қаватдаги белгилари**

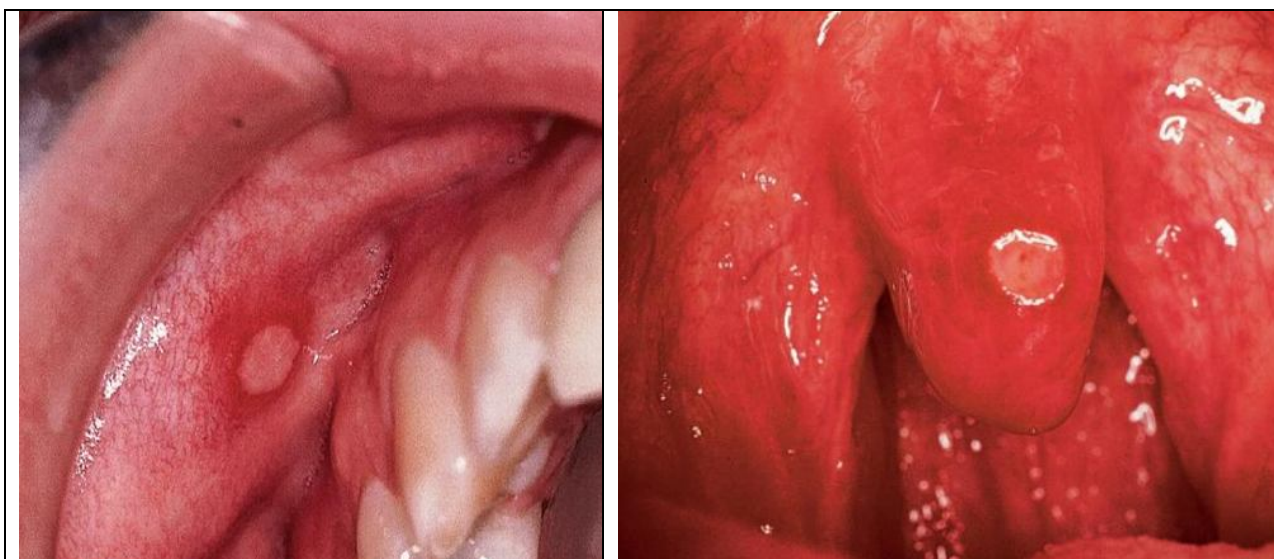
#### **Оғиз бўшлиғи ва жинсий органлар шиллиқ қаватининг ярали зарарланишлари**

Адабиётда ярали жараённинг турли хил атамалари учрайди. Масалан, энг кенг тарқалган ном – оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг ярали зарарланиши билан бир қаторда, улар синоним сифатида ишлатилади: афтозли стоматит, оғиз бўшлиғи афталари, афтозли яралар тошмаси.

Кўпгина беморларда касаллик оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг қайталанувчи зарарланиши билан бошланади, яъни оғиздаги яралар – одатда БК нинг эрта ва универсал белгисидир. Дунёнинг турли минтақаларида БК

бўлган беморларда оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг ярали зарарланишлари частотаси 92-100% ни ташкил қилади, дастлабки белги сифатидаги оғиз яралари беморларнинг 47-80% да кузатилади. Кўпинча қайталанувчи афтозли стоматит (ҚАС) БК нинг тўлиқ ифодаланган белгиларидан кўп йиллар олдин содир бўлади. Маълумки, бутун касаллик давомида БК бўлган беморларнинг атиги 2-3% ида бу белги кузатилмайди [1].

Ўлчамлари тез катталашишга мойил бўлган оғиз яралари шунчалик оғриқлики, бунда бемор уларнинг зўрайиши пайтида овқатланолмайди. Яралар (афтлар) одатда сарғиш ёки кул ранг сохта мембрана билан қопланган ва четлари қизил. Улар оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг исталган жойида жойлашиши мумкин, лекин кўпинча лунжлар юзасида, тилда, лаблар, милклар ва юмшоқ танглай шиллик қаватида жойлашади. Оғир зарарланишлар учун ютишни қийинлаштирадиган оғиз-ҳалқум яралари хосдир[1,8].



Айнан оғиз бўшлиғининг орқа деворида яраларнинг жойлашиши БК учун кўпроқ ўзига хос ҳисобланади, бу дифференциал ташҳис қўйишда муҳим аҳамиятга эга. Афтозли стоматитнинг қайталанишлари орасидаги оралик бир неча ҳафтадан бир неча ойгача давом этади ва БК ни ташҳислашнинг халқаро мезонларига мувофиқ, афтозли стоматит қайталанишларининг частотаси бир йилда камида 3 марта бўлиши керак, бу БК бўлган беморларнинг 97% га хосдир [1,15].

Катта, кичик ва герпессимон яралар (афтлар) фарқланади. Улар битта ёки кўп миқдорда бўлиши мумкин. Шу билан бирга, афтларнинг турли хил вариантлари пайдо бўлиш имкони бор.



Одатда, афталар юмалоқ ёки овал шаклга эга бўлиб, улар "тешгич" кўринишига эга бўлиши ёки "тешгич билан сиқиб чиқарилган" бўлиши мумкин. БК учун энг хос бўлган белги (85-99%) – кичик афталардир. Уларнинг диаметри 10 мм дан ошмайди ва 7-10 кун ичида чандиксиз битади.



*Герпессимон яралар (афталар)* кам учрайди. Улар диаметри 1 дан 3 мм гача бўлган кўп сонли оғриқли афталарнинг кетма-кет пайдо бўлиши билан тавсифланиб, чандик ҳосил қилиб битиши мумкин. Кичик ва катта афталардан фарқли ўлароқ, герпессимон афталар нафақат оғиз ва жинсий органларнинг мугузланмайдиган шиллик пардаларини, балки кўз ва сийдик чиқариш органларини ҳам зарарлаши мумкин [11]. Катта афталар (диаметри 1 дан 3 см гача) жуда оғриқли, чуқурроқ ва одатда битиши учун кўпроқ вақтни талаб қилади (4 ҳафтагача), чандик ҳосил бўлиши билан.



Белгини (оғиз бўшлиғи яралари) ўрганаётганда, текширилган беморлар гуруҳида кичик афталар 17 тасида (34,0%), катта афталар - 13 (26,0%) ва 2 тасида (герпессимон) (4,0%) кузатилган. Ўткир қиррали (ёнғоқлар, писта ва бошқалар) озиқ-овқатларни истеъмол қилиш ва стоматологик муолажаларни бажариш натижасида шиллик қаватларнинг шикастланиши [8].

## Жинсий органларнинг яралари

Жинсий органларнинг яралари – БК нинг иккинчи энг кўп тарқалган белгиси бўлиб, 50-85% ҳолларда учрайди. Касалликнинг биринчи белгиси сифатида жинсий орган яралари беморларнинг 21,7% ида кузатилади.



Жинсий органларнинг яралари оғиз бўшлиғида жойлашган яраларга караганда жуда оғриқли, каттароқ ва чуқурроқдир. Улар кўпинча биттадан, лекин бир нечта, овалсимон ёки тугма каби думалоқ шаклда, ва туби сариқ-қизил рангга эга бўлган аниқ чегара чизиги билан ҳам бўлишлари мумкин[7].

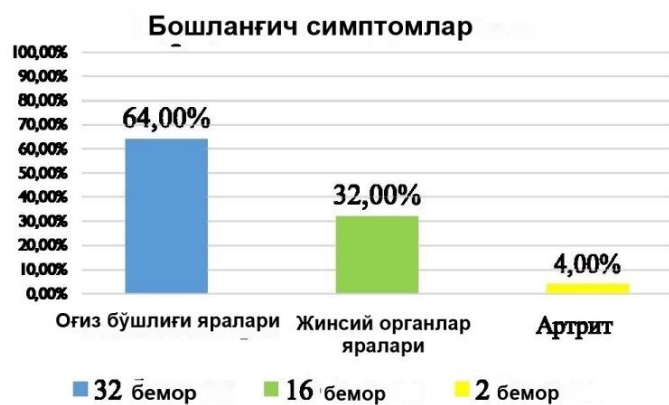


Эркакларда жинсий орган яралари билан бир вақтда эпидидимит ва натижада бепуштлиқ ривожланиши мумкин [1]. Яралар перианал соҳада ҳам жойлашиши мумкин. Оғиз бўшлиғи ва жинсий органлардаги яралар БК бўлган беморларнинг 15% да бир вақтнинг ўзида пайдо бўлади [11].

Эркакларда яраларнинг афзал кўрган жойлашиши – ёрғоқ (89%) ва жинсий олат (5%), аёлларда – катта (71%) ва кичик жинсий лаблар (10%). Яралар одатда 10-30 кун ичида биттади, катталари (1 см дан ортиқ) 90%, кичиклари 49-54% ҳолларда чандиқлар қолдиради. Алоҳида ҳолларда яралар шунчалик каттаки, улар кўпол чандиқлар пайдо бўлиши билан кечадиган бутун вулванинг зарарланишига олиб келиши мумкин. Аёлларда жинсий

органларнинг яралари зарарланишлари диспареунияга (жинсий алоқа пайтида оғриқлар) олиб келади[14].

Тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, клиник манзара ҳар доим ҳам касаллик белгилари мажмуасининг ифодаланиши билан бир вақтда шаклланмайди. Касаллик у ёки бу белгидан бошланиши мумкин.



Масалан, оғиз бўшлиғи яралари дастлабки белги сифатида 32 та (64,0%) беморда, жинсий органлар яралари - 16 тасида (32,0%), 2 тасида эса биринчи белги артрит (4,0%) бўлган[13].

Жинсий органларнинг яралари кўпинча оғиз бўшлиғида эрозив-яралари элементлар ривожланганидан кейин пайдо бўлган, аммо 32,0% ҳолларда улар касалликнинг дастлабки белгиси бўлган. Яралар қаттиқ, четлари бўртиб чиққан, асоси кулранг-яшил, кўпинча қасмоқ ёки экссудатив парда билан қопланган, асосан эркакларда, ёрғоқда 14,0% ва жинсий олат танасида 4,0%, аёллар ташқи жинсий органларида жойлашган[13].

Шунингдек, биз яранинг қин шиллик қаватида ва бачадон бўйнида жойлашиши билан боғлиқ ягона ҳолатни кузатганмиз. Жинсий органларнинг қайталанувчи яралари, оғиз бўшлиғи яраларига қараганда кам оғриқли бўлиб, одатда 3-4 ҳафта ичида тузалиб, барча ҳолатларда чандиқлар ҳосил қилган. Қин ва бачадон бўйни яралари кўпинча аломатсиз кечган, шунинг учун аёл беморларда ойналар ёрдамида текшириш, колпоскопияни ўтказиш катта аҳамиятга эга[13].

### **БК нинг микробиологик манзараси**

Сўнгги ўн йилликлар давомида молекуляр биология, электрон микроскопия соҳасидаги ютуқлар ва одатда, яллиғланиш жараёнининг ривожланишига сабаб бўлган, шу жумладан, тўқималарнинг эрозив-яралари зарарланишига олиб келадиган микроорганизмларни аниқлашнинг юқори технологияли усуллари яратиш туфайли, урогенитал трактнинг микрофлораси ҳақидаги тасаввурларимиз кўп жиҳатдан ўзгарди.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, ушбу тадқиқотнинг мақсади жинсий органларнинг эрозив-яралари касалликлар ривожланишини кўзғатган этиологик омилларни ўрганиш эди.

Жинсий органларнинг турли эрозив-яралари касалликларига чалинган 55 та аёл РИДВКИАТМ да кўриқдан ўтказилди. Улардан 9 аёлда “Яралари пиодерма”, 4

тасида - “Токсикодерма”, 12 тасида - “Бехчет касаллиги”, ва 27 тасида “Жинсий герпес” ташҳиси қўйилган. Ташҳис клиник ва лаборатория кўрсаткичлари асосида қўйилган ва гистологик текширув билан тасдиқланган[8].

Шартли патоген микрофлорани (ШПМ) ўрганиш мақсадида ПЗР дан фақат сифатли баҳолаш учун фойдаланиш кам маълумотга эга, чунки ШПМ ҳам патологик шароитда (катта миқдорда), ҳам меъёрий ҳолатда (чекланган миқдорда) мавжуд. Шу муносабат билан, ШПМ қўзғатадиган касалликларни ташҳислаш вазифаси муҳим ва долзарбдир. Шу сабабли, РИДВКИАТМ лабораторияси “Фемофлор-16” тест тизими (ДНК-Технология, Россия) ёрдамида қин дисбиозини ташҳислашни бошлади[15].

ДНК ни ажратиш илова қилинган йўриқномага мувофиқ усул бўйича амалга оширилди. Амплификация “ДНК-Технология” компанияси томонидан ишлаб чиқарилган “Фемофлор-16” тўплами ёрдамида реал вақт режимида ўтказилди. Ушбу тўплам 12 та синов учун реактивлар мажмуасини, шу жумладан, ижобий ва салбий назоратни, ўз ичига олади. 25 та кўрсаткич аниқланади: микроорганизмларнинг 23 та гуруҳи, материал олиш назорати ва умумий бактериал масса, пробиркалардан бирига амплификация учун аралашмага, ПЗР самарадорлигини баҳолаш учун мўлжалланган, ички назорат намунаси қўшилади. Тадқиқот учун материал сифатида қиннинг орқа гумбази ва бачадон бўйни каналининг эпителийсидан қириндилар қўлланилган[7].

Диагностик тест натижаси қин микрофлораси турини тавсифловчи диаграмма шаклида олинган. Мутлақ (шартли патоген организм бактериал массасининг олинган кўрсаткичлари логарифмларида  $Lg_{10}$ ШПМ) ва нисбий кўрсаткичлар (шартли патоген организм умумий бактериал (ШПМ) массасининг олинган кўрсаткичлари ва умумий бактериал масса (УБМ) логарифмларидаги фарқ) ҳисоблаб чиқилган –  $(Lg_{10}ШПМ - Lg_{10}УБМ)$ . *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium* мутлақ қийматларда баҳоланди.

ШПМ нинг мавжудлиги, унинг миқдори ва умумий бактериал массага (УБМ) нисбатан лактобактериялар миқдори ҳисобга олинган.

Микроорганизмларнинг 23 та гуруҳи қуйидаги турларга бўлинган:

1. Факултатив-анаэроб микроорганизмлар:

*Enterobacteriaceae* оиласи

*Streptococcus spp.*

*Staphylococcus spp.*

2. Облигат-анаэроб микроорганизмлар:

*Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*

Eubacterium spp.  
Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.  
Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.  
Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.  
Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.  
Peptostreptococcus spp.  
Atopobium vaginae  
3. Дрожжисимон замбуруғлар  
Candida spp.  
4. Микоплазмалар  
Mycoplasma hominis  
Ureaplasma (urealyticum + parvum)  
5. Патоген микроорганизмлар  
Mycoplasma genitalium[7].

Биз текширган беморлар орасида қайталанишлар асосан Бехчет касаллиги, пиодермия ва жинсий герпесда, 12 ой давомида ўртача 2-3 марта кузатилган. Шунингдек, куйидаги белгилар: қичишиш – 8 (24,2%), оғриқлилик барча 55 та (100%) ҳолатда, ачишиш ҳисси – 15 та (45,4%) ҳолатда кузатилган. Касалликнинг зўрайиши билан оғриқлилик камайиб борган, эҳтимол бу ички органларда касалликнинг янада оғир белгиларининг шаклланишини англатиши мумкин[8].

Беморларнинг ушбу гуруҳи орасида аёлларнинг 40% да, асосан, жинсий герпес бўлган беморларда, эрозия аниқланган; қолган 60% да яралар аниқланган. Жинсий органларнинг яралари одатда қаттиқ, четлари бўртиб чиққан, асоси кулранг-яшил, кўпинча қасмоқ ёки экссудатив парда билан қопланган, асосан ташқи жинсий органларида жойлашган: аёлларда – катта ва кичик жинсий лабларида. Бундан ташқари, қин, бачадон бўйни, дилок, сийдик йўллари, анус, чот, чов ва сонлар ички юзаси терисининг яралари кузатилган. Жинсий органларнинг қайталанувчи яралари, оғиз бўшлиғига қараганда, кам оғриқли бўлиб, одатда 2-4 ҳафта ичида тузалиб, баъзида чандиқларни ҳосил қилган. Қин ва бачадон бўйни яралари кўпинча аломатсиз кечган, шунинг учун аёл беморларда ойналар ёрдамида текшириш, колпоскопияни ўтказиш катта аҳамиятга эга. Баъзи аёлларда (20%) вақти-вақти билан қалтираш, иситмалаш ва регионар лимфаденопатия кузатилган. Баъзи ҳолларда (10%) сурункали жинсий органлар яралари катта ва кичик жинсий лаблар, чов-сон бурмаси соҳасида "минус тўқима" симптомига, ташқи жинсий органларда чандиқ ва жинсий лабларнинг тешилишига сабаб бўлган[8]. Гистологик текширувда майда қон томирлари эндотелиал

хужайраларининг шишиши билан, томирлар ёриғининг ёпилиши ва сурункали яллиғланиш периваскуляр инфилтрацияси аниқланади. Баъзи ҳолларда генитал яраларнинг биопсияси носпецифик яллиғланиш ўзгаришларини аниқлаши мумкин.

Шартли патоген микрофлоранинг (ШПМ) "Фемофлор" ёрдамида ПЗР-диагностикаси маълумотларига биноан, текширилган 55 та аёлдан 11 тасида (20%) нормоценоз аниқланган. Шу билан бирга, бутун ШПМ нинг паст титрлари – 6 тасида (54,5%) бўлган. 6 та беморда (54,5%) *Ureaplasma (urealiticum+parvum)*, яна 6 тасида (54,5%) *Candida spp.* замбуруғларининг чегара титрлари аниқланган. Анаэроб микроорганизмлар 3 та беморда (27,3%) чегара титрларда ажратилган. Текширилган аёлларда лактобактериялар миқдори камайган[13].

Анаэроб номувозанатлилиқ 9 та аёлда (16,4%) аниқланган. *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* ва *Porphyromonas spp* – 5 тасида (55,6%), *Eubacterium spp.* (55,6%), *Mobiluncus spp.* ва *Corynebacterium spp.* – 2 тасида (22,2%), *Atopobium vaginae* – 3 тасида (33,3%), *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* – 1 тасида (11,1%) ажратилган. Бундан ташқари, *Candida* тури замбуруғлари 6 та (66,7%) беморда, *Ureaplasma (urealiticum+parvum)* 7 та (77,8%) беморда аниқланди[13].

Аэроб номувозанатлилиқ 8 та (14,5%) беморда аниқланди. Микроорганизмларнинг қуйидаги гуруҳлари аниқланди: *Streptococcus spp* 5 тасида (62,5%), *Enterobacteriaceae* 4 тасида (50%). Учта беморда диагностик титрда энтеробактериялар билан бирга *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* ажратилган.

1-жадвал.

#### Аниқланган ШПМ га боғлиқ ҳолда микробиоценоз турлари

Микробиоценоз турлари	55 та бемор	
	n	%
Анаэроб	9	16,4
Аэроб	8	14,5
Аралаш	27	49,1
Нормоценоз	11	20,0
Жами	55	100

Аэроб-анаэроб (аралаш) номувозанатлилиқ 27 (49,1%) беморда аниқланди. Унга қуйидаги микроорганизмлар сабаб бўлган: *Streptococcus spp.* – 5 тасида (18,5%), *Staphylococcus spp.* шунингдек, 6 тасида (22,2%),

Enterobacteriaceae 3 тасида (11,1%), Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia, Porphyromonas spp., шунингдек, Eubacterium spp. 12 та текширилган беморда (44,4%) ажралиб чиқди; Atopobium vaginae 2 (7,4%), Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp. 1 тасида (3,7%). Шунингдек, 5 та аёлда диагностик титрда Ureaplasma (urealyticum + parvum), 7 тасида (25,9%) Candida аниқланган. Лактобактериялар сонига қараб турли даражадаги дисбиоз ташҳиси қўйилган.

Дисбиознинг яққол ифодаланган даражаларида:

- яққол ифодаланган аэроб-анаэроб (аралаш) дисбиоз 27 беморнинг 11 тасида (40,7%);
- яққол ифодаланган анаэроб дисбиоз 9 та бемордан 7 тасида (77,8%);
- яққол ифодаланган аэроб дисбиоз 8 бемордан 3 тасида (37,5%) (2-жадвал).

2-жадвал.

Аниқланган ШПМ га боғлиқ ҳолда ифодаланган дисбиоз турлари

Дисбиоз турлари		n	%
Анаэроб	n=9	7	77,8%
Аэроб	n=8	3	37,5%
Аралаш	n=27	11	40,7%
Жами	n=44	21	47,7%

Кўриб турганимиздек, кўп ҳолларда бузилишнинг яққол ифодаланган даражаси анаэроб микрофлора томонга силжиган. Лактобактериялар паст титрлари, ифодаланган даражали барча аёлларда ҳам аралаш шаклларда, ҳам анаэроб ва аэроб шаклларда аниқланган. Шу билан бирга, барча аниқланадиган вазиятларда ҳам факультатив аэроб, ҳам анаэроб микроорганизмларнинг сезиларли ошиши кузатилади[13].

Юқорида санаб ўтилган барча микроорганизмлардан фақат факультатив аэроблар (энтеробактериялар, стафилококклар, стрептококклар) амалий лаборатория шароитида маданий равишда аниқланиши мумкин. Барча анаэроблар қатъий анаэроб етиштириш шароитларини, узоқ инкубация муддатларини яратишни талаб қилади, бир қатор микроорганизмлар эса етиштириш қийин бўлганларга киради. Микроскопик жиҳатдан Gardnerella vaginalis ва Mobiluncus spp.ни аниқлашнинг эҳтимоли юқори, чунки бу микроорганизмлар бир қатор ўзига хос хусусиятларга эга. Қолганлари морфологик ва тинкториал хусусиятларда жуда ўхшашдир, бу эса микроскопияни ишониб бўлмайдиган диагностика усулига айлантиради. Бу Gardnerella vaginalis ва Mobiluncus spp.га қараганда бактериал вагинознинг ўзига хос маркери бўлган Atopobium vaginae ни аниқлашда айниқса

муҳимдир. Демак, бугунги кунда “Фемофлор” тест тизими ёрдамида ўтказиладиган ПЗР-диагностика энг ишончли, тушуниш учун осон диагностика усули ҳисобланади[13].

Шундай қилиб, амалга оширилган илмий тадқиқотлар натижаларини, эрозив-яралли зарарланишларнинг клиник хусусиятларини таҳлил қилиш, лаборатория тадқиқотлари маълумотларини ҳисобга олган ҳолда, биз кузатган гарднереллэз ва уреамикоплазмали инфекциялари билан касалланишнинг кўпайиши, ШПМ учун қулай шароитларининг мавжудлигида, патоген хусусиятларга эга бўлиши мумкин деган хулосага келишимиз мумкин, бу ҳол бундай беморларнинг иммунологик ўзгаришларида муҳим рол ўйнайди. Бундан ташқари, юқорида кўрсатилган кўзгатувчиларнинг эпителийсига тажовузли таъсир, уларнинг эрозив-яралли жараёнларнинг келиб чиқиши, авж олиши ва қайталанишидаги ролини истисно қилмайди[6].

### Терининг зарарланиши

Тери белгилари БК бўлган беморларнинг 38-99% ида учрайди, баъзи бир ҳудудий фарқлар билан [11]. Ушбу белгиларнинг доираси жуда кенг, жумладан: тугунчали эритемага ўхшаш ўзгаришлар, қайталанувчи псевдофолликулит, тугунча-пуфакчали тошмалар ва акнесимон тошмалар (ГК терапияси бўлмаганда), кўп шаклли эритема, буллэз некротик васкулит, пайпасладиган пурпура, гангренасимон пиодермия. Шу билан бирга, битта беморда турли хил тошмалар кузатилиши мумкин, уларнинг энг кўп тарқалган комбинацияси – тугунчали эритема ва тугунча-пуфакчали тошмалардир [11,15].



Биз текширган беморларда асосан псевдофолликулит - 12 та (24,0%), тугунча-пуфакчали элементлар - 6 тасида (12%), акнесимон тошмалар - 1 беморда (2,0%) ва тугунчали эритема 7 тасида (14,0%) кузатилган[13].

Тугунчали эритемага ўхшаш ўзгаришлар БК бўлган беморларнинг тахминан 50% да учрайди. Энг кўп жойлашиши – бу болдирларнинг олд юзаси, тўпиқлар, кам ҳолларда – юз, қўллар, думба соҳаси. Улар симметрик тарқалишга мойил. Кўпинча аёлларда аниқланади (70%) ва 1-6 ҳафтадан сўнг ўтиб кетади, қолдик гиперпигментацияни қолдиради[1].



БК да тугунчали эритемага ўхшаш ўзгаришларнинг морфологик манзараси, айниқса кечки босқичда, бошқа касалликлардагидан фарқ қилмайди ва шунинг учун дифференциал диагностикада жиддий аҳамиятга эга эмас. Гистопатологик нуқтаи назардан, БК да тугунчали эритемага ўхшаш ўзгаришларнинг эрта босқичи асосан септал панникулит сифатида намоён бўлиб, нейтрофилларнинг ифодаланган инфилтрацияси, айниқса дерманинг юқори ва пастки қисмидаги қон томирлари атрофида ва эритроцитларининг томирлардан ташқарига оқиши билан кечади. Кечки босқичда лимфоцитар инфилтратлар устунлик қилади. Баъзида қон томирлардаги яллиғланиш ўзгаришлари тромб ҳосил бўлиши билан бирга кечади. Нейтрофил периваскуляр инфилтрация ёки нейтрофил инфилтрацияли васкулитнинг мавжудлиги, БК даги тугунчали эритемани классик тугунчали эритемадан ажратиб турадиган муҳим хусусиятдир [13].

Тугунча-пуфакчали тошмалар, псевдофолликулит ва акнесимон тошмалар беморларнинг 65-96% да учрайди. Бехчет касаллиги ёшлик пайтда илк маротаба тез-тез пайдо бўлиши сабабли, оддий хуснбузарлар ҳам худди шу пайтда кузатилса, тошма аслида БК белгиси эканлигини тушуниш муҳимдир. Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, фолликуляр бўлмаган тошмалар, шунингдек, тана ва қўл-оёқларнинг терисида жойлашиши – БК учун кўпроқ ўзига хосдир, оддий хуснбузарлар эса кўпроқ юз терисини зарарлайди [1]. Кўп йиллар давомида, БК да тугунча-пуфакчали тошмалар юқумли бўлмаган тошмалар деб ҳисобланган, аммо тадқиқотлар пуфакчаларнинг таркиби стерил эмаслигини кўрсатди [1]. БК бўлган беморларнинг пуфакчаларидан кўпинча *Staphylococcus aureus* ва *Prevotella spp.* олинган. БК да тугунча-пуфакчали зарарланишларни гистопатологик текширишда, соч фолликулалари атрофида ва эпидермисдан биров чуқурроқ нейтрофил инфилтратлари аниқланади. Нейтрофиллар дермадаги қон томирлар атрофида ҳам топилади. Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, тугунча-пуфакчали тери ўзгаришлари асосини беморларнинг 43,5-70,5% ида лейкоцитокластик васкулит ташкил қилган [1].

БК нинг бошқа маълум бўлган тери аломатларига экстрагенитал тери яралари ва Sweet синдромига ўхшаш ўзгаришлар киради. Экстрагенитал яралар клиник жиҳатдан афтали зарарланишларга ўхшаб кетади, улар четлари эритематоз, шишган бўлиб, асоси сарғиш некротик бўлган, чуқур жойлашган яралардир. Экстрагенитал яралар қайталаниб кечади, одатда чандиқ ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин ва оёқлар, қўлтиқ ости соҳаларида, кўкракда, бўйинда, оёқ бармоқларида ва чов соҳасида жойлашади [7]. БК бўлган беморларнинг тахминан 4% ида Sweet синдромига ўхшаш белгилар бўлиши мумкин – юзда ва қўл-оёқларда жойлашган оғриқли яллиғланиш тугунчалари

ва пилакчалари. Sweet синдроми – миело/лимфопрлифератив касалликлар (20%) ёки сурункали инфекциялар билан боғлиқ бўлган ўткир фебрил нейтрофил дерматоздир. Унинг белгилари: иситма, томоқ оғриғи, диарея, конъюнктивит, артралгия, оғриқли папулалар, пилакчалар, юз териси, қўл ва оёқларда пуфакчалар, ЭЧТ ошиши, нейтрофилли лейкоцитоз [1,9]. БК нинг кам учрайдиган тери белгиларига гангреноз пиодермия, кўп шаклли эритема, терининг перниосимон зарарланишлари, пайпасланадиган пурпура, Шенлейн-Генох пурпураси, буллёз некротик васкулит, тирноқости инфарктлар, геморрагик буллалар, чипқонлар, абсцесслар ва акрал пурпурали тугунчали зарарланишлар киради. Гистологик жиҳатдан терининг барча турдаги ўзгаришларида нейтрофил инфилтратлар қайд этилган, бу эса БК ни нейтрофил дерматозлар қаторига киритиш имконини беради [8].

**БК нинг кўз белгилари.** Кўзнинг зарарланиши одатда касалликнинг бошланишидан кейинги биринчи икки йил давомида рўй беради ва 90% ҳолларда икки томонлама бўлади. Одатда, ундан олдин афтозли стоматит ва жинсий органларнинг яралари пайдо бўлади. Умуман олганда, БК да кўзнинг зарарланиши тахминан 50% ҳолларда учрайди, лекин ёш эркаларда уларнинг частотаси 70% ёки ундан ортиқ даражага етади [10]. Гипопион кўшилиши мумкин бўлган, қайталанувчи олдинги увеит кўз оғриғи ва ёруғликдан кўркишга (фотофобияга) сабаб бўлади. Орқа увеит ва ретинал васкулит – шишасимон тана ёки тўр пардага қон қуйилишлари, тўр пардада экссудат ҳосил бўлиши, томирларнинг тикилиб қолиши, тўр парда ёки кўриш нервининг васкуляризацияси ва атрофияси оқибатида кўринарли зарарланишларга олиб келади. БК нинг кўз белгилари асосини, ҳар қандай ўлчамдаги артерия ва веналарни зарарлайдиган яллиғланишли, некротик, облитерацияловчи васкулитлар ташкил қилади [16].

Биз текширган 50 та беморнинг кўз белгиларидан, олдинги увеит 10% ида, орқа увеит 10% ида, гипопион 6% ида ва кўрлик ташҳиси 4% ида қўйилган.

Бундан ташқари, ўпка, меъда-ичак тракти, юрак-қон томир тизими ва марказий нерв тизимининг зарарланиши эҳтимоли бор [13].

БК бўлган беморларнинг 10% гача йўтал, нафас қисилиши ва кўкрак қафасидаги оғриқлар каби ўпка белгилари мавжуд, бу чамаси, ўпка васкулитига боғлиқ. БК да ўпка артериити, артериобронхиал оқма шаклланиши туфайли қон тупуриш билан намоён бўлади, у ўлимга олиб келиши мумкин. Ўпка артериал ва веноз тромбозлари[2] ва инфарктлар учрайди. Гистологик жиҳатдан, йирик ва майда ўпка артериалари ва веналарининг васкулитлари аниқланади, улар ўз навбатида тромбозга, эластик қатламнинг деструкциясига, аневризмалар ва артериобронхиал оқмалар пайдо бўлишига олиб келади [9]. Биз текширган беморларда ўпка ва

плевранинг зарарланиши турли характерга эга бўлганлиги сабабли, текширилган беморлар орасида пневмония 2 та беморда, ўпка инфаркти ва экссудатив плеврит 1 та беморда кузатилган[8.14].

**Меъда-ичак тракти (МИТ)** зарарланишининг белгилари ҳам тез-тез учрайди. Ушбу белгилар беморларнинг тахминан 10% да аниқланади. Улар бутун меъда-ичак тракти бўйлаб, орқа чиқариш тешигига қадар, яралар мавжудлигидан келиб чиқиши мумкин. БК да овқат ҳазм қилиш органлари зарарланишининг белгилари – эзофагит, гастродуоденит, колит, ичак тешилиши ва меъда-ичакдан қон кетиши мумкин бўлган энтеритларни ўз ичига олиши мумкин.

Кўпинча меъда-ичак ярасининг тешилиши БК да ўлим сабабларидан бири ҳисобланади [14]. Меъда-ичак трактининг патологиясини текширишда, 50 та бемордан 4 тасида гастрит, сурункали холецистит – 10% ида, жигар стеатози – 10% ида, ўт йўллари дискинезияси – 2% ида, ўт-тош касаллиги битта беморда борлиги аниқланган. Беморларнинг 34% иштаҳа йўқолишига, 8% диспепсияга, 6% ич кетишига, 28% қорин дам бўлишига шикоят қилганлар[13].

БК бўлган беморларда юрак касалликларининг частотаси 1 дан 16,5% гача бўлган. Энг кўп учрайдиганлари: перикардит, клапанларнинг зарарланиши, коронар артериит, аневризмалар, миокард инфаркти [2]. БК да юрак томонидан бузилишлар ҳар доим ҳам ўз вақтида ташҳисланмайди, натижада номуносиб даволаш тайинланади. Аневризмаларнинг шаклланиши ва йирик томирлар тромбозининг ривожланиши башоратни сезиларли даражада ёмонлаштиради ва БК да ўлимлар сонини оширади [9]. Юрак соҳасида зарарланишлардан битта беморда аввал бошидан ўтказган миокард инфаркти қайд этилган[8].

Қон томирлар патологияси асосан вена томирлари ўзанида аневризмалар ва тромбозларнинг шаклланиши билан тавсифланади [9]. БК бўлган беморларнинг турли гуруҳларида қон томир патологиясининг қиёсий частотаси 14 дан 39% гача ўзгаради, бунда вена томирлари ўзани артериялар ўзанига қараганда тез-тез зарарланади [8]. Веноз бузилишларда тромбозлар ҳар қандай томирда, шу жумладан, юқори ва пастки ковак веналарда, мия, ўпка ва бошқа веналарда шаклланиши мумкин [9]. Касаллик тромбознинг юқори хавфи билан боғлиқ бўлиб, бу, биринчи навбатда, анъанавий протромбоген омиллар ёки гиперкоагуляцияга мойиллиги билан эмас, балки эндотелийнинг зарарланиши ва дисфункциясига олиб келадиган юқори яллиғланиш фаоллигига боғлиқ [8,14]. Тромбоэмболия хавфи одатда паст бўлади, аммо унинг ривожланиши тиббий муолажалар пайтида томир ичига игналар ва катетерларни киритиш билан қўзғатилиши мумкин. Оёқ

веналарининг тромбози тез-тез учраб туради, пастки ва юқори ковак веналар, жигар веналари, мия синуси веналари ва юрак бўшлиқлари тромбози биров камроқ кузатилади. Артериялар орасида ўпка артериялари жуда тез-тез зарарланади, бу уларнинг веноз томирларга анатомик ўхшашлиги (нисбатан ингичка девор, кам эластиклик, паст босим) билан боғлиқ. Шу билан бирга, аорта ва периферик артерияларнинг қатнашиши жуда кам учрайди. Шунини таъкидлаш лозимки, веналарнинг зарарланишидан фарқли ўлароқ, артериал васкулит тромбозли асоратлардан кўра тез-тез аневризма шаклланиши билан бирга кечади. Кўпгина органлар зарарланишлари сингари, БК да қон томирлар ўзанининг иштироки кўпинча эркакларда ривожланади, ва унинг частотаси, турли муаллифларнинг фикрига кўра, 5 дан 40% гача ҳолатларни ташкил қилади. Беморларнинг 70% дан ортиғида томирли белгиларнинг намоён бўлиши, касаллик бошланганидан кейин 5 йил давомида рўй беради, аммо оёқ веналари ва мия синусларининг тромбози анча олдин ривожланиши мумкин. Бундан ташқари, беморларнинг 20% ида томирлар зарарланиши айни касалликнинг бошида ва 10% ида - ташҳис қўйишдан ва БК нинг классик белгилари пайдо бўлишидан олдин ҳам аниқланади (Hughes-Stovin синдроми) [2]. БК бўлган битта беморда кўпинча томирлар зарарланишининг бир нечта вариантларини аниқлаш мумкин. Адабиётда мия синусларининг тромбози билан ўпка артерияларининг зарарланиши, юрак камераларининг тромбози билан ўпка артерияларининг зарарланиши, Бадда-Киари синдроми билан пастки ковак вена тромбозининг ассоциациялари тасвирланган. Бундан ташқари, оёқлар веналарининг тромбози ҳар қандай бошқа турдаги томирли зарарланишлар билан бирга кечиши мумкин [1]. Оёқларнинг чуқур веналари тромбози БК нинг барча қон томирли аломатларининг 70% дан ортиғини ташкил қилади. Энг кўп сон, тизза ости, тери ости ва болдир томирлари зарарланади. Юзаки веналарнинг тромбозидан пайпаслаш вақтида веналар бўйлаб зичлашган қайишларни аниқлаш мумкин. Ўткир чуқур веналар тромбози эса аксинча, шиш, оғриқ ва оқсоқликни келтириб чиқаради. Оёқ веналарининг зарарланиши тез-тез қайталанишлар билан тавсифланади (кузатувнинг биринчи йилида 20% гача, икки йилда - 40% гача), шунинг учун беморларда кўпинча посттромбофлебитик синдром ва сурункали веноз етишмовчилик белгиларини кузатиш мумкин – веналарнинг варикоз кенгайиши, терининг гиперпигментацияси ва қалинлашиши, сурункали оғриқлар, трофик яраларнинг шаклланиши. Нурли ташҳисот усуллари, биринчи навбатда, ултратовушли доплерография, у ўткир жараённи сурункали жараёндан фарқлашга ёрдам бериши мумкин. Қон томир деворининг ҳолатини баҳолаш учун МРТ ва позитрон-эмиссия томографиясидан фойдаланиш истиқболли ёндашиш деб ҳисобланади.

Оёқлар веноз ўзанининг зарарланиши билан кечиши мумкин бўлган бошқа касалликлардан фарқли ўлароқ, БК учун беморлар орасида ёш эркаларнинг устун келиши, қайталанишларнинг янада юқори частотаси билан тавсифланади, бу эса нотўлиқ реканализация ва коллатералларнинг фаол шаклланишига, бир вақтнинг ўзида ҳам чуқур, ҳам юзаки веналар қатнашишига, шунингдек, симметрик зарарланишга олиб келади. БК да пастки ковак вена (ПКВ) ҳар қандай қисмининг тромбози ривожланиши мумкин, аммо оёқлар веналари тромбозининг тарқалиши туфайли кўпинча жигарости қисмининг жалб қилиниши кузатилади. Мисол учун, умумий сон венасининг икки томонлама тромбози бўлган беморларда ёнбош венаси тромбозининг ривожланиш хавфи 50% ни, ПКВ эса 20% ни ташкил қилади [14]. Биз текширган беморларнинг 8% ида анамнезида оёқ веналарининг тромбози борлиги аниқланди [13]. Беморлар текширувда орқа ва қориннинг пастки қисмидаги оғриқларга шикоят қилишлари мумкин, кўриқда қорин олд деворида веноз коллатералларни аниқлаш мумкин. Камдан-кам ҳолларда оёқ ва ёрғоқнинг шишиши ривожланади. ПКВ нинг жигар ва жигар усти бўлимлари, баъзида жигар веналари тромбози билан биргаликда, томирли зарарланишлари бўлган беморларнинг <5% да учрайдиган Бадда-Киари синдромининг ривожланишига олиб келиши мумкин. Жигарнинг зарарланиши кескин клиник манзара билан намоён бўлиши мумкин, жумладан, тарқоқ шишлар, асцит, портал гипертензия белгилари, гепатоцеллюляр етишмовчилик ва холестааз билан, бунда 10-ойлик соғ-саломат қолиш даражаси тахминан 60% ни ташкил қилади. Беморларнинг бир қисмида Бадда-Киари синдромининг ривожланиши белгисиз тарзда рўй беради, касалликнинг бундай кечишида соғ-саломат қолиш даражаси сезиларли даражада юқори – тахминан 90% [8].

**Артралгия ёки артритлар** – бир ёки бир нечта бўғимларни зарарланиши беморларнинг тахминан 45% да кузатилади [14]. Тизза бўғимларининг артрити энг кўп тарқалган, лекин шу билан бирга ошиқ-болдир, билак ва тирсак бўғимларининг зарарланиши ҳам тасвирланган.

Артрит эпизоди бир неча ҳафта давом этади, бўғимлар деформацияси кам учрайди. Гистологик жиҳатдан, юзаки синовиал парда ва, асосан полиморф ядроли хужайралардан иборат инфилтрат билан чегараланган, ўткир яллиғланиш аниқланади [8]. БК бўлган 50 та бемор бизнинг кузатувимиз остида текширилди: текширилганлар ичида бўғимлар патологияси орасида 20% беморларда артралгия кузатилди. Ассиметрик моно- ёки олигоартрит, кўпинча тизза ва ошиқ-болдир бўғимларда қайд этилди. Масалан, беморларнинг 6% ида тизза бўғимининг артрити, 6% ида ошиқ-болдир ва тизза бўғимларининг олигоартрити ташхисланди [13].

БК да сийдик-таносил тизими жараёнга нисбатан кам жалб қилинган. Буйрак зарарланишининг энг кенг тарқалган тури – гломерулонефритдир. БК даврида сийдикдаги ўзгаришлар беморларнинг 10,8% ида ўртача ифодаланган протеинурия ва гематурия шаклида аниқланади. Буйрак амилоидози ва буйрак веналари тромбози ҳолатлари баён этилган. Камдан-кам ҳолларда БК панкреатит, гломерулонефрит, эпидидимит ва АА турдаги амилоидоз билан нефротик синдром ассоциацияси шаклида намоён бўлади [6]. Биз текширган беморларда сийдик-таносил тизимининг зарарланишлари куйидаги кўринишда бўлган: сийдик-тош касаллиги – 12%, уретритлар – 24%, эндоцервицитлар – 30%, циститлар – 12%, пиелонефрит – 22%[13].

Неврологик белгиларнинг частотаси турли манбаларга кўра, 2,2 дан 49% гача ўзгариб туради [3]. Нерв тизимининг зарарланиш синдромлари касалликнинг бошида ҳам, биринчи белгилари пайдо бўлгандан кейин бир неча йил ўтгач ҳам пайдо бўлиши мумкин. Нерв тизимининг зарарланиш характериға кўра 2 асосий турга бўлинади: паренхиматоз (80% гача) ва нопаренхиматоз (тахминан 20%) [5]. Паренхиматоз зарарланиш, миянинг майда тешувчи томирларининг зарарланиши билан боғлиқ бўлган менингоэнцефалит белгилари билан намоён бўлади. Патологик жараёнда мия устунни, бош мия ярим шарлари, орқа мия, кўрув нервлари қатнашиши, шунингдек, ушбу тузилмалар биргаликда зарарланиши мумкин. Патологик ўчоқнинг жойлашишиға қараб, марказий парезлар, координатор, сезувчанликнинг бузилишлари, булбар синдром, офталмоплегия, бош оғриғи, рухий ва тос органларининг бузилишлари, камроқ – менингеал синдром, тутқанок хуружлари, когнитив функцияларнинг бузилиши ривожланади. Марказий нерв тизимининг паренхиматоз зарарланишларида неврологик касалликларнинг кечиши ҳам қайталанувчи, ҳам бирламчи/иккиламчи зўрайиши мумкин. Кўпинча зўрайишларнинг клиникаси ўткир мия қон айланишининг бузилиши (ЎМҚАБ), бош мия ўсмасиға ўхшаш бўлиб, бу касалликнинг ташҳисини мураккаблаштиради [4]. Нерв тизимининг нопаренхиматоз зарарланишининг ривожланиши веносинусларнинг тромбози, йирик мия томирларининг иштироки ва асептик менингит билан боғлиқ. Бош мия ички гипертензияси, менингеал синдром, эс-хушнинг бузилиши белгиларининг ўткир ривожланиши, ўчоқли неврологик симптоматика ва эпилептик хуружлар қайд этилган. Аневризмалар, артериал томирларнинг диссекцияси, уларнинг тромбози мавжуд бўлганда, ЎМҚАБ клиникаси ривожланади. Нерв тизимининг паренхиматоз ва нопаренхиматоз зарарланишларининг қўшилиб кечиши эҳтимоли бор. Адабиётда БК да периферик нерв тизимининг иштирок этиш ҳолатлари – полиневропатия, кўп сонли мононевропатия, полирадикулопатия, миозит ва миопатия

тасвирланган [3]. Шунини таъкидлаш керакки, руҳий касалликлар БК бўлган беморларнинг 26,5-88,3% ига хосдир, аммо кўпчилик нашрларда улар неврологик касалликларга қараганда камроқ эътиборга олинади. БК бўлган беморларда ҳаёт сифати ва меҳнат қобилияти, руҳий касалликлар мавжудлигида сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди, уларнинг мавжуд эмаслигига қараганда. Уларнинг БК клиникаси, башорати ва натижаларига таъсири шу пайтгача етарлича ўрганилмаган [4].

Сўнгги йилларда депрессия ревматик касалликларда, хусусан, ревматоид артритда (2,5-3,5 марта) юқори ўлим хавфнинг муҳим мустақил омиллиги аниқланди [4]. Бошқа ревматик касалликларда бўлгани каби, БКнинг депрессия билан чамбарчас боғлиқлиги, умумий патогенетик, биринчи навбатда стресс омиллари таъсирида қайд этилиши мумкин. Руҳий бузилишлар БК дан олдин, у билан бир вақтнинг ўзида ёки унинг фонида бошланиши мумкин. Уларнинг ривожланишида, психоорганик синдром ва когнитив бузилишнинг шаклланишига олиб келадиган, марказий нерв тизими органик омилларининг роли муҳимдир. Энг кўп ҳолларда (44,4-88,3%) БК бўлган беморларда депрессив, хавотирли бузилишлар ва когнитив бузилишлар, асосан, енгил шаклда учрайди [4]. Ташвиш-депрессив спектрнинг бузилишлари БК бўлган беморларнинг 20,6-86,7% ида аниқланади. Улар орасида депрессиянинг сурункали вариантлари – дистимия (33,3%) ва қайталанувчи депрессив бузилиш (28,3%) устунлик қилади. Марказий нерв тизимининг паренхиматоз зарарланишлари бўлган БК беморларнинг 70-80% да орқа мия суюқлигида (ОМС) ўзгаришлар аниқланади [3,4,5]. ОМС даги оксил концентрацияси ўртача даражада ошган, ва олигоклонал секреция одатда йўқ. БК даврида МНТ паренхиматоз зарарланишининг 60-80% ҳолларида, ОМС да  $4,0 \times 10^3$  лейкоцит/л гача бўлган лейкоцитоз кузатилади. Лейкоцитоз нейтрофилёз (кўпинча), лимфоцитоз ҳисобига ёки ҳужайра таркиби бўйича аралаш бўлиши мумкин. БК бўлган беморларда марказий нерв тизимининг зарарланишида ОМС даги глюкоза миқдори одатда ўзгармайди. Бу кўрсаткич пасайганда, инфекцияни истисно қилиш мақсадга мувофиқдир. Мия веноз синусининг тромбози (БМВСТ) ёки мия ички гипертензияси синус тромбозисиз бўлган беморларда (сохта ўсма синдроми) одатда ОМС меъёрида бўлади, аммо унинг оқиб чиқиш босими юқори бўлади [9,14]. БК неврологик белгиларини диагностика қилиш бўйича еттинчи тавсияда муаллифлар, БК доирасида неврологик бузилишларга шубҳа туғилганида, патергия синовини қўллашни таклиф қиладилар, чунки ижобий натижа, айниқса касалликнинг бошқа тизимли белгилари билан биргаликда, ташхисотга катта ҳисса қўшади [12]. Биз текширган гуруҳда марказий нерв тизими зарарланишининг оғир кўринишлари аниқланмади,

аммо касаллик даврида турли неврологик белгилар кузатилди: мигрен – 12%, депрессия – 14%, аралаш турдаги ВҚД – 6% беморларда[13].

#### **Адабиётлар:**

1. Агакишиев Д.Д., Ахмедов М.Б., Искендеров Г.Ф. и др./Синдром Бехчета: размышления о болезни «Шелкового пути»//Вестник последипломного медицинского образования. –2006. –№3-4. –С.25-27.
- 2.Алекберова З.С., Овчаров П.С., Лисицына Т.А. и др.//Болезнь Бехчета: внутрисердечный тромбоз (описание двух наблюдений и обзор литературы) //Терапевтический архив. –2017. –№5. –С.79-82.
- 3.Задорина Г.Н., Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. и др./Неврологические проявления болезни Бехчета//Неврологический журнал. –2017. №3. –С.148-156.
- 4.Ищенко Д.А., Вельтишев Д.Ю., Алекберова З.С. и др. /Психотравмирующие факторы и расстройства тревожно депрессивного спектра при болезни Бехчета (междисциплинарное исследование) //Журнал неврологии и психиатрии. –2014. –№11. –С.14-19.
- 5.Калашникова Л.А., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. и др./Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения // Неврологический журнал. –2001. –№6. –С.8-13.
- 6.Левис Д.А. Синдром Бехчета: обзор для специалистов по мочеполовым болезням //Заболевания, передаваемые половым путем. –1997. –№2. –С.24-32.
7. Манищенкова Ю.А., Коломиец В.И., Некрасова Н.Б. и др./Особенности диагностики болезни Бехчета//Украинский ревматологический журнал. – 2013. –Т.51. –№1. –С.96-99.
- 8.Мирсаидова М.А., Порсохонова Д.Ф., Раджабова Ю.Н.// Методические рекомендации «Этиопатогенез и особенности течения болезни Бехчета на современном этапе». - Ташкент,2018 г. 47с.
9. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Сосудистые проявления при болезни среди представителей узбекской популяции//Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент, 2017, № 2(34). - С.128-129.
- 10.Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Глазные проявления при болезни Бехчета// Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент,2019, №3 (43). -С.13.
- 11.Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Разнообразие кожных проявление при болезни Бехчета//Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2019, № 3(43). -С.13.



12. Овчаров П.С., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю. и др./Неврологические и психические расстройства при болезни Бехчета//Журнал неврологии и психиатрии. –2016. –№6. –С.76-86.
13. Раджабова Ю.Н. Иммунологические и морфологические особенности болезни Бехчета, совершенствование терапии//Диссертация на соискание ученой степени (PhD) доктора философии по медицинским наукам.-Ташкент, 2020, С.44-61.
14. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Якупова З.Н., Хасанова Э.Р./Болезнь Бехчета в терапевтической клинической практике//Казанский медицинский журнал. –2013. –Т.94. –№4. –С.545-548.
15. Mirsaidova M.A., Radjabova Y.N. The nature of the clinical manifestation of Behcet's disease in Uzbek population// 14th EADV Spring symposium. - Brussels. Belgium, 25-28 may, 2017. Abstract ID BRU17ABS 0028.
16. Tugal-Tutkun I., Önal S., Altan Yaycioglu R. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. Am.J.Ophthalmol. 2004; 138: 373-380.

#### **4-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ КЕЧИШИ ВА БАШОРАТИ**

БК нинг кечиши турли-туман бўлиб, енгил вариантлар билан бир қаторда, оғир кечадиган, ҳатто ўлимга олиб келадиганлар ҳам кузатилади.

БК нинг оғирлик даражасини аниқлаш мураккаб ва кам муҳокама қилинадиган масаладир[1]. БК оғирлик даражасини учта даража бўйича баҳолаш Ch. Zouboulis ва ҳаммуалиф. [3] ишида келтирилган. Паст оғирлик даражаси беморларда қуйидаги белгилар борлигини англатади:

- оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг яралари
- жинсий органлар яралари
- одатий тери зарарланишлари (тугунчали эритема, тугунча-пуфакчали тошмалар, фолликулит, лейкоцитокластик васкулит)
- артралгия
- қайталанувчи бош оғриғи
- эпидидимит
- меъда-ичак трактининг катта бўлмаган белгилари (сурункали диарея, қайталанувчи қорин оғриғи)
- плеврал турдаги кўкрак қафасидаги оғриқлар
- юзаки веноз тромбозлар.

Ўртача оғирлик даражаси қуйидаги клиник манзарага эга бўлган беморларда аниқланади:

- артрит
- оёқларнинг чуқур веналари тромбози
- олдинги увеит
- меъда-ичакдан қон кетиш.

БК нинг оғир шакли қуйидагиларни ўз ичига олади:

- орқа увеит, панувеит, ретинал васкулит
- артериялар тромбози ёки аневризмалар
- йирик веналар тромбози (пастки ковак вена, жигар венаси)
- неврологик белгилар (гемипарез, психоэмоционал бузилишлар ва бошқалар).
- ичак тешилиши (перфорацияси).

БК оғирлик даражасининг ушбу таснифи жуда шартлидир, чунки у касалликнинг фақат маълум бир босқичини акс эттиради ва даволаш таъсири остида ёки табиий ривожланиш жараёнида оғирлик даражаси у ёки бу томонга ўзгариши мумкин. Аммо, бошқа томондан, кузатувнинг муайян бир вақтида касалликнинг оғирлик даражасини аниқлаш, БК бўлган беморларда даволаш тактикасини танлашга ёрдам беради[1].

Ҳудудимизда БК нинг оғирлик даражасини аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилганда, беморлар уч гуруҳга бўлинган: 26 (52,0%) беморларда паст

оғирлик даражаси бўлган. Ушбу гуруҳда жинсий органлар тери-шиллик қаватлари, оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг зарарланиши, тери белгилари, артралгия, сийдик-таносил тизим касалликлари устунлик қилди, қайталанишлар бир йилда 6 мартагача кузатилди[2].

Ўртача оғирлик даражаси 22 та (44,0%) беморда аниқланди. Беморларнинг ушбу гуруҳида бош оғриғи, депрессия ва турли оғирлик даражали артритлар шаклида невро-психик соҳанинг зарарланиши устунлик қилган, қайталанишлар бир йилда 4 марта кузатилган[2].

Касалликнинг оғир даражаси билан иккита (4,0%) бемор бўлган: эркак ва аёл, уларда панувеит, ретинал васкулит туфайли ривожланган кўрлик ташҳиси қўйилган. Касаллик асоратлар билан РИДВКИАТМ клиникасига келишдан олдин, ревматологлар томонидан ташҳисланганлиги сабабли, бу беморлар инфликсимаб + азатиоприн ва ГК таркибли даволашни олдилар. Қайталанишлар бир йилда 2-3 марта кузатилган.

Биз олган натижалар ўспирин ёшлар ва ўрта ёшдаги Бехчет касаллиги бўлган беморлар сонининг жадал ўсишидан далолат беради, бунда касалликнинг давомийлиги 5 йилгача - 70,0%, аёл беморларнинг устунлиги билан – 82,0%. Беморларимизда БК бўйича катта мезонлар 100% ҳолларда кузатилган, кўпроқ 34,0% оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг кичик афталари, йилига 2 дан 6 мартагача қайталанишлар билан; жинсий органлар яралари иккинчи белги бўлиб, атипик жойлашган: қин шиллик қаватида, бачадон бўйнида, ва улар белгисиз кечган, бундай ҳолларда биз колпоскопияни мажбурий тартибда ўтказишни тавсия қиламиз; тери аломатлари орасида кўплаб беморларга тугунчали эритема ва псевдофолликулит ташҳиси қўйилган; кўзнинг зарарланиши олдинги ва орқа увеит шаклида кузатилган, 2 ҳолатда у кўрлик билан асоратланган[2].

Кичик мезонлардан 60% ҳолларда сийдик-таносил тизимининг зарарланиши кайд этилган, бу чет эллик муаллифларнинг фикрига кўра, БК учун кам учрайдиган ҳолат. Бўғимларнинг зарарланиши шиллик қават-тери фенотипи билан турли комбинацияларда кузатилди ва унинг кечиши яхши сифатли ўтди. Марказий нерв тизимининг оғир зарарланишлари кузатилмади, фақат оғиз бўшлиғида ва жинсий органлар терисида оғриқли, тез-тез қайталанадиган тошмалар билан боғлиқ бўлган депрессия кўринишидаги руҳий белгилар кузатилди. Касалликнинг қайталаниши бир йилда 2 дан 6 мартагача кузатилган ва бу кўрсаткич касалликнинг оғирлигига қараб ўзгариб турган. Бошқа органлар ва тизимлардаги патологик ўзгаришлар устунлик қилди, бу ҳам касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ эди. Асосий гуруҳ оғирлик даражаси паст бўлган беморлардан иборат бўлиб, оғиз бўшлиғи шиллик қавати, жинсий органлар териси ва сийдик-таносил

тизимнинг биргаликдаги зарарланиши билан кечди, бу касалликнинг янада узоқ давом этишига ва тез-тез қайталанишига олиб келди. Ушбу маълумотлар беморнинг яшаш жойи билан боғлиқ бўлган БК нинг клиник тури мавжудлигини тасдиқлайди[2].

Касаллик ҳар бир алоҳида беморда турли оғирлик даражаларда намоён бўладиган, битта ёки бошқа органни жалб қилган ҳолда, қайталанишлар билан кечади. Гарчи касаллик зўрайиш мойиллигига эга бўлса ҳам, ва моҳияти бўйича сурункали бўлса ҳам, у циклик равишда кечади, чунки қайталанишлар ремиссия билан алмашиб туради. Охиргиси БК бўлган беморлар учун башоратни қийинлаштиради.

Мисол учун, агар касалликнинг биринчи ойлари ёки йиллари давомида кўз ёки МНТ нинг зарарланиши каби белгилар пайдо бўлса, касаллик потенциал ёмон башоратга эга деб ҳисобланади.

Агар беморларда олдинги увеит устунлик қилса, у ҳолда кўриш қобиляти учун башорат ижобий ҳисобланади, салбий башорат эса тўр парда томирларининг қайталанувчи окклюзион васкулити ва уларнинг тромбози билан белгиланади. Турк ва япон тадқиқотчиларининг кузатувларига кўра, биринчи белгилардан 3,5 йил ўтгач, БК бўлган беморларнинг 20-50% ида кўриш ўткирлиги пасаяди, ва 5 йил даволанмаса, улар кўр бўлиб қолиши мумкин [4, 5, 12]. Марказий нерв тизими, меъда-ичак тракти каби органларнинг зарарланиши, шу жумладан перфорация билан, жараёнга йирик артериялар ёки вена томирларнинг қўшилиши башоратнинг салбий белгилари деб ҳисобланади. БК бўлган беморларнинг ўлим даражаси ҳақидаги маълумотлар мамлакатга, кузатув даврига, беморларнинг ёши ва жинсига қараб жуда хилма-хилдир. Масалан, 2003 йилдаги туркча E. Kural-Seyahî ва бошқалар ишида [7], БК бўлган 387 та беморнинг 20 йиллик натижалари кузатилган бўлиб, ўлим даражаси ўртача 10% ни ташкил қилгани ва 14-34 ёшдаги эркаклар орасида энг юқори бўлгани таъкидланади. Бундан ташқари, касалликнинг ўлим билан тугаши ҳолатлари, унинг бошланишидан дастлабки 7 йил ичида юқори бўлган ва вақт ўтиши билан камайган. Вафот этган беморлар орасида йирик томирлар, марказий нерв тизими ва кўзларнинг зарарланиши кўпроқ касалликнинг бошланишида аниқланган. БК бўлган беморларнинг ушбу гуруҳида ўлимнинг тахмин қилинган сабаблари, ўпка артерияси аневризмасининг ёрилиши ( $n = 17$ ), МНТ ининг паренхиматоз зарарланиши ( $n = 5$ ), ўсмалар ( $n = 4$ ), сурункали буйрак етишмовчилиги ( $n = 4$ ), юрак ишемик касаллиги ( $n = 3$ ), димланган юрак етишмовчилиги/инсулт ( $n = 3$ ), ўз жонига қасд қилиш ( $n = 2$ ) ва йўл-транспорт ҳодисаси ( $n = 1$ ) бўлган[11].

2010 йилдаги катта Европа тадқиқотида D. Saadoun ва бошқалар [8], 7,7 йил давомида кузатилган БК бўлган 817 беморнинг натижаларини таҳлил қилиб, ушбу гуруҳда ўлим даражаси 5% ни ташкил этганини ва турк тадқиқотида бўлгани каби [6], 15-34 ёшдаги эркеклар орасида янада юқори бўлганини, асосий ўлим сабаблари эса йирик томирларнинг зарарланиши (одатда артериал аневризмалар ва Бадда-Киари синдроми) (43,9%), саратон ва гемобластозлар (14,6%), шунингдек, МНТ зарарланиши ва сепсис (12,2%) эканлигини кўрсатдилар. Ушбу тадқиқотдаги кўп омилли таҳлилда, мустақил равишда ўлим билан эркек жинси, артериялар зарарланиши ва БК нинг кўп сонли зўрайиши орасидаги боғлиқлик ўрганилди. L. Savey ва бошқаларнинг ишида [9] таъкидланадики, Шимолий Африка (6%) ёки Европа (3,5%) беморлари билан солиштирганда, Африканинг Сахрои Кабирдан жанубдаги мамлакатлар беморларида (12%) ўлим даражаси энг юқори бўлган.

БК бўйича натижаларни ўрганишга бағишланган энг йирик тадқиқотлардан бири 2018 йилда Жанубий Кореяда ўтказилган. Миллий реестр маълумотларини таҳлил қилганда, Y.В. Lee ва бошқалар [10] шуни кўрсатдики, ўртача 6 йиллик кузатув давомида 19937 БК бўлган беморларда ўлим даражаси атиги 2,85% ни ташкил қилди. Бундан ташқари, олдинги тадқиқотлардан фарқли ўлароқ, 50 ёшдан ошган беморларда ўлим даражаси юқори бўлган. Жанубий Корея ва Япониядаги беморлар ўлимнинг асосий сабаблари, одатда, меъда-ичакдан қон кетиш, ичак тешилиши, юқори ёки пастки ковак вена синдроми, цереброваскуляр зарарланиш, сепсис ва ўпка абсцесси бўлган [9, 10].

Биз кузатган 50 та бемор орасида сўнгги 7 йил ичида ўлим ҳолатлари кузатилмаган[2].

### **Адабиётлар:**

1. Порсохонова Д.Ф., Новоселов В.С., Якубович А.И., Раджабова Ю.Н., Максимов И.С. Проблемы и особенности современного течения и лечения болезни Бехчета в среднеазиатском регионе//Российский журнал кожных и венерических болезней. -Россия, 2019, №1-2. -С.24-28. (14.00.11; №1).
2. Раджабова Ю.Н. Иммунологические и морфологические особенности болезни Бехчета, совершенствование терапии//Диссертация на соискание ученой степени (PhD) доктора философии по медицинским наукам.- Ташкент, 2020, С.47-49.
3. Zouboulis С., Vaiopoulos G., Macromichelakis N. et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades – Behcet’s disease in Greece. Clin. Exp. Rheum. 2003; 21: (suppl.30) S19 - S26

4. Ando K., Fujino J., Hijikato K. et al. Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease. *Jpn.J.Ophthalmol.* 1999; 43: 12-17
5. Nussenblatt R. Uveitis in Behcet's disease. *Int.Rev.Immunol.*1997;14:67-79 86
6. Tugal-Tutkun I., Onal S., Altan Iaycioglu R. Et al. Uveitis in Behcet's disease: an analyses of 880 patients. *Am. J. Ophtalmol.* 2004; 138: 373-380
7. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The longterm mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82(1):60–76.
8. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2806–12.
9. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:42.
10. Lee YB, Lee SY, Choi JY, et al. Incidence, prevalence, and mortality of Adamantiades-Behçet's disease in Korea: a nationwide, population-based study (2006-2015). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32:999–1003.
11. Park K., Bang D., Lee E. Et al. Clinical study on death in Behcet's disease. *J. Korean Med. Sci,* 1993, 8: 241-245.
12. Mishima S., Masud K., Izawa Y. Et al. Behcet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Tr.Am.Ophthalm.Soc.* 1979; LXXVII: 225-279.

## 5-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ ВА ҲОМИЛАДОРЛИК

Ҳомиладорликнинг БК кечиши ва оқибатига таъсири ҳақидаги маълумотлар кам ва бир-бирига зиддир. 2001 йилдан 2012 йилгача Тайванда популяцион (аҳолига асосланган) тадқиқот ўтказилди, унда БК га чалинган ҳомиладор аёллар кузатилди. Тадқиқот натижаларига биноан, БК бўлган аёлларда, соғлом одамлар билан солиштирганда, туғруқдан кейинги бош мия қон айланишининг бузилишлари (ОР=12,08, 95% ДИ (1,7-85,9)) ва ҳомиладорлар диабетини (ОР=1,89, 95% ДИ (1.1-3.25)) ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланди [6]. Америка Қўшма Штатларида ўтказилган шунга ўхшаш тадқиқот, БК бўлган аёлларда эрта туғилиш ва туғруқдан кейинги веноз тромбоземболия хавфи юқори, уларнинг янги туғилган чақалоқлари эса кўпинча чала туғилганлигини кўрсатади [7]. J. Jadaon ва бошқалар [4], ўз кузатувларида, БК бўлган беморларда ҳомиладорлик кўпинча касалликнинг кечишига зарарли таъсир кўрсатмаслигини ва 57-70% ҳолларда унинг кечишини яхшилаш мумкинлигини таъкидлайдилар. Бу ҳам ҳомиладорлик даврига, ҳам туғруқдан кейинги даврга тааллуқлидир. Аммо шу билан бирга, БК бўлган беморларда, соғлом аёлларга қараганда, ҳомиланинг тушиши (20,8%га нисбатан 6,6%,  $p=0,02$ ), турли хил ҳомиладорлик асоратлари (26,2%га нисбатан 1,85%,  $p<0,001$ ) ва кесар кесиш (14,7%га нисбатан 5,2%,  $p=0,021$ ) частотаси юқори, неонатал давр оқибатлари, аксинча, БК бўлган аёлларда одатда яхши эди ва соғлом аёллардан фарқ қилмади. Т. Barros ва бошқаларнинг маълумотларига кўра, ҳомиладорлик даврида БК нинг зўрайиши аёлларнинг 32,6% ида кузатилган; соғлом аёллар билан солиштирганда, вақтидан илгари туғиш, ҳомиладорлар диабетини ва преэклампсия ҳолатларида фарқ топилмади. БК бўлган беморларнинг ушбу гуруҳида ҳомиланинг тушиши (0 га нисбатан 24,5%,  $p<0,001$ ), ҳомила ривожланишининг кечикиши (1,0% га нисбатан 13,3%,  $p=0,011$ ) кузатилган ва кесар кесиш (20,4% га нисбатан 43,2%,  $p=0,007$ ) бажарилган. Шу билан бирга, бир нечта тадқиқотларда БК нинг ҳомиладорлик оқибатига ёки ҳомиладорликнинг БК кечишига таъсири қайд этилмаган [3]. Баъзи ҳолларда туғруқдан кейин БК нинг, асосан афтозли стоматитнинг зўрайиши рўй берган. 2003 йилда S. Uzun ва бошқалар [1] томонидан чоп этилган маълумотларга биноан, 23 та ҳомиладор аёлнинг 52,3% ида БК ремиссияси кузатилган, зўрайиши – 12 та ҳомиладор аёлнинг 23,3% ида, ва 9 та ҳомиладор аёлда БК белгилари ёмонлашмаган. Кузатувларга кўра, 27 беморнинг 18 тасида D. Bang ва бошқалар [2] томонидан, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида афтозли стоматит ва жинсий органларнинг яралли зарарланишлари кўринишида БК нинг зўрайиши қайд этилди. Ҳомиладорлик

ва туғруқдан кейинги даврда тромбоз эпизодларнинг ягона ҳолатлари баён этилган. Тромбозлар кўпинча, БК бўлган оналардан янги туғилган чақалоқларда, веноз синуслар ва мия ички бўшлиқларида шаклланади [5]. 2014 йилда Lorezo Emmi нинг «Behcets syndrome» китоби нашр этилди, унинг алоҳида боби ҳомиладорлик ва унинг касаллик зўрайишига ёки ремиссиясига таъсири ҳақида гап кетади [1].

Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИДВКИАТМ) клиникасида БК бўлган 4 нафарда хомилдорлик бўлган. 4 та беморнинг 3 тасида I-II триместрда афтозли стоматитнинг зўрайиши кузатилган, 1 та беморда эса туғруқдан кейинги даврда жинсий органларнинг ярали зарарланиши шаклидаги касаллик зўрайиши қайд этилган. Одатдаги усул билан туғдиришга қарши кўрсатмалар бўлганлиги сабабли, туғдиришнинг барча ҳолатларида кесар кесиш амалиёти бажарилган. Барча 4 та ҳолатда ҳам янги туғилган чақалоқларда ривожланиш нуқсонлари кузатилмади. Ҳомиладорликнинг БК фаоллигига таъсири кўрсатишидаги фарқ, хомилдорлик чақирган иммунологик ва гормонал ўзгаришларнинг ифодаланганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ҳомиладорлик пайтида БК ремиссияларининг устунлиги, хомилдорлик туфайли келиб чиққан физиологик иммуносупрессия билан боғлиқ деган фикр мавжуд[2].

Маълумки, хомилдорлик эмбрионни (оталик ярим аллоген эмбрионал трансплантатини) жойлаштириш ва сақлаш учун зарур бўлган гуморал ва хужайра воситачилигидаги иммунологик функцияларнинг бостирилиши билан боғлиқ. Ҳомиладорлик даврида кузатилган эстрогеннинг юқори миқдорлари иммун реакцияларига икки фазали, дозага боғлиқ таъсир кўрсатади, бунда пастроқ миқдорлари ўзига хос иммун фаолликни кучайтиради, янада юқори миқдорлари эса уни ингибирлайди. Прогестэрон, одам хорионик гонадотропини ва бета-фетопротеин каби гормонлар ҳам хомилдорлик даврида иммуносупрессияга олиб келиши мумкин. Ҳомиладорлик пайтидаги иммуносупрессияга нейтрофиллар хемотаксисининг физиологик пасайиши ва уларнинг ёпишиш қобилияти, шунингдек, ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначаларни ҳосил қилиш хусусияти ёрдам бериши мумкин. БК бўлган хомилдор беморларда тромбоэмболик асоратларнинг патогенези тўлиқ ўрганилмаган. С оксигени, S оксигени, аФЛ ва V омили (Лейден омили) мутациялари каби тромбофилик омилларнинг роли бўйича тадқиқотлар натижалари бир-бирига жуда зиддир. Бироқ, иккита қўшимча омил БК бўлган беморларда хомила тушиши ва хомилдорлик асоратларининг юқори частотасини тушунтириши мумкин; биринчиси – кон томир эндотелиоцитлари функциясининг бузилиши,



иккинчиси эса – БК бўлган беморлар зардобида антиэндотелиал қарши таначалар мавжудлиги [5].

Ҳомиладорлик/туғруқ хусусиятларида этник фарқлар мавжудлиги ва уларнинг БК кечишига таъсири аниқ, аммо бу масалага бағишланган катта истиқболли тадқиқотлар йўқлигига қарамай, ҳомиладорлик БК нинг кечишига зарарли таъсири йўқ деган хулосага келиш мумкин, ҳамда унинг кечишини яхшилаши мумкин, БК эса ўз навбатида ҳомиладорлик ва унинг оқибатларига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Чамаси, ҳомиладорлик ва БК ўртасидаги "ўзаро боғланиш" ҳақидаги якуний хулоса чиқариш учун кўп сонли кузатувларни тўплаб бориш керак. Бу ҳолат БК да фертилик, ҳомиладорлик ва унинг оқибатларини кўшимча ўрганиш зарурлигини тасдиқлайди.

#### **Адабиётлар:**

1. Вознесенская Т.Ю., Литвиненко А.П., Блашкив Т.В. Системные первичные васкулиты и беременность //Проблемы репродукции. –2015. –№1. –С.80-83.
2. Порсохонова Д.Ф., Новоселов В.С., Якубович А.И., Раджабова Ю.Н., Максимов И.С. Проблемы и особенности современного течения и лечения болезни Бехчета в среднеазиатском регионе//Российский журнал кожных и венерических болезней. -Россия, 2019, №1-2. -С.24-28.
3. Barros T, Braga A, Marinho A, Braga J. Behçet's Disease and Pregnancy: A Retrospective Case-control Study. *Yale J Biol Med.* 2021; 94(4): 585-592.
4. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(10): 939-44. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00761.x.
5. Hari G., Skeik N. Digital ischemia in Behçet's disease: case-based review //Rheumatol. Int. -2019. -V.9. -P.86-92.
6. Chan TM, Chiou MJ, Kuo CF. Adverse pregnancy outcomes in women with Behçet's disease: population-based registry linkage study in Taiwan. *Clin Rheumatol.* 2021; 40(10): 4135-4142. doi: 10.1007/s10067-021- 05688-6.
7. Lee S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Behcet's disease and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 12 million births. *J Perinat Med.* 2019;47(4):381-387. doi: 10.1515/jpm-2018- 0161.

## 6-БОБ. БОЛАЛАРДА БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ

Кўп йиллар давомида БК катталар касаллиги деб ҳисобланган ва фақат 1965 йилдан 1990 йилгача балоғатга етмаган ёшда (ювенил) бошланган БК (ЮБК) нинг 35 та ҳолати қайд этилган. Сўнгги йилларда ЮБК ёки педиатрик БК сифатида қайд этилган болаларда БК билан касалланиш кўпайди, бу эҳтимол, касалликнинг яхши аниқланиши билан боғлиқ [3,8]. ЮБК атамаси касалликнинг биринчи белгилари болалиқдан бошланган катта ёшдаги беморларга тегишли, аммо БК мезонларига мувофиқ бўлган асосий белгилар балоғат ёшида ривожланган. Педиатрик БК 16 ёшга тўлгунга қадар болада халқаро касаллик мезонларига [9] ёки БКнинг педиатрик таснифлаш мезонларига [10] жавоб берадиган БК белгилари намоён бўлганда аниқланади. Сўнгги маълумотларга биноан, БК бўлган беморларнинг 2,5-4,5% аллақачон болалиқ давридаги касаллик мезонларига тўлиқ мос келади [11]. Болаларда БК диагностикаси жуда мураккаб, чунки касалликнинг биринчи белгиларидан, БК нинг халқаро мезонларга тўлиқ жавоб берадиган белгилар ривожланишига қадар, ўртача 2 дан 8 йилгача бўлган жуда узок муддат ўтиши мумкин. Лекин кўпчилик олимларнинг таъкидлашича, болаларда клиник манзара кўпинча ҳаётнинг 7 ва 13 ёшлари орасида шаклланади [6]. Тадқиқотчиларнинг кузатувларига кўра, БК бўлган болаларнинг 87-98% ида биринчи симптом – қайталанувчи афтозли стоматит (ҚАС), 20-30% ида касаллик жинсий органларда яралар билан, 5-15% ида тери белгилари ва 5% ида - одатий кўзнинг зарарланиши билан бошланади [3, 5, 12, 14]. Афтозли стоматит БК бўлган болаларнинг 100% ига хосдир ва кўпинча у кичик афталар шаклида намоён бўлади. Катта ва герпессимон яралар камроқ учрайди, ҳалқумнинг орқа девори яралари эса болаларга хос эмас. Жинсий органлар яраси, иккинчи энг кўп тарқалган белги бўлиб, БК бўлган болаларнинг 26-90% га хос, балоғат ёшида, асосан қизларда ривожланади [7]. БК бўлган болаларнинг тахминан ярмида ҳуснбузар шаклидаги тери белгилари мавжуд, тугунчали эритема эса препубертал ёшда ривожланиши билан тавсифланади. БК бўлган болаларнинг 20% ида моно-ёки олигоартрит турдаги бўғимларнинг зарарланиши аниқланади [7]. Кўзлар 15-70% болаларда, увеит шаклида касаллик жараёнида иштирок этади. Увеит кўпроқ ўғил болаларда учрайди. Бунда 10 ёшдан олдин у одатда олдинги, 10 ёшдан кейин эса – орқа ва тарқоқ шаклда бўлади [15]. Увеити бор болаларда кўриш ўткирлигига тааллуқли башорат катталарникига қараганда яхшироқ [14]. Болаларда қон томирларининг зарарланиши катталарга нисбатан камроқ учрайди ва тахминан 15% ида, асосан ўғил болалар учун хосдир [7]. Баъзи маълумотларга кўра, марказий нерв тизимининг зарарланиши БК бўлган

болаларда катталарга қараганда кўпроқ учрайди. Турк муаллифларининг фикрига кўра, МНТ нинг нопаренхиматоз зарарланиши (бош мия веноз синусларнинг тромбози) кўпроқ БК бўлган болалар учун хосдир, Франция, Саудия Арабистони ва Исроилнинг қарама-қарши маълумотлари бўйича эса – паренхиматоз зарарланиш кўпроқ учрайди [4, 7, 13, 17]. Япония, Корея, Исроил ва Туркия каби мамлакатлардаги болаларда ичак белгилари, БК бўлган катта ёшдаги беморларга қараганда тез-тез (тахминан 40%) аниқланади [4, 10, 11, 18, 19]. Бошқа ҳудудларда болалардаги ичак белгилари кам учрайди, уларнинг ифодаланганлиги эса қорин оғриғи билан чекланади. Бизнинг ҳудудимизда ҳам ўсмирлар ўртасида ушбу муаммо юзасидан тадқиқотлар олиб борилди[2]. Ўзбекистон Республикаси Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт (РИДВКИАТМ) марказининг жинсий йўл билан юқадиган инфекциялар ва репродуктив бузилишлар бўлимида, 2017 йилдан 2019 йилгача бўлган Бехчет касаллигининг турли клиник белгиларига эга 8 та ўсмирлик ёшидаги беморларнинг клиник-анамнестик ва лаборатор кузатуви асосланган. Уларнинг ёши 15 дан 18 ёшгача бўлиб, қизлар кўпчиликти ташкил этган. Даволашни бошлашдан олдин барча беморларга уларнинг ихтиёрий розилиги ва керак бўлса, ота-оналарнинг розилиги билан, қуйидаги текширув усуллари ўтказилди: беморларнинг клиник-лаборатор текшируви билан сийдик-таносил йўлларида ажратмаларнинг бактериологик текшируви, уrogenитал тракт инфекцияларини аниқлаш учун полимераза занжир реакцияси, аутоиммун қарши таначалар мавжудлигини аниқлаш учун иммунологик тадқиқотлар (Anti-double-stranded DNA, IgG and Anti-single-stranded DNA, IgG), зарарланиш ўчоқларидан олинган материални гистологик текшириш, шунингдек ҳамкор мутахассисларнинг маслаҳати. Касалликнинг бошланишидан то Марказ клиникасига ётиш ва клиник ташҳисни аниқлашгача бўлган вақт оралиғи 3 йилдан 5 йилгача бўлган даврни ташкил қилди. Барча беморларда бирламчи белги кўпинча афтозли стоматит ва унга ҳамроҳ бўлган иситма бўлди. 8 та бемордан 6 тасида афтозли стоматит бошланганидан сўнг 2 йил ичида жинсий органларнинг эрозив-ярали зарарланиши кузатилди. 3 беморда тугунчали ва пуфакчали тошмалар шаклидаги тери аломатлари, 4 беморда – тугунчали эритема ва 1 беморда – тугунчали эритема ва акнесимон тошмалар комбинацияси аниқланди. Кейинчалик патологик жараёнга бошқа органлар ва тизимлар ҳам кўшилди. Касалликнинг авж олган босқичида аллақачон клиник симптомокомплекс ривожланди, шу жумладан, афтозли стоматит, жинсий органларнинг ярали жараёни, тери, кўзлар, меъда-ичак трактининг зарарланишлари ва камдан-кам, тез-тез бош оғриқлар билан кечувчи

марказий нерв тизимининг зарарланиши. Марказимиз клиникасига мурожаат қилишдан аввал 100% беморларнинг деярли барчаси вақтинчалик таъсир билан ёки ҳеч қандай таъсирсиз касалликнинг у ёки бу белгиси сабабли турли хил даволаш олди. Илгари беморлар асосан офталмолог, стоматолог, педиатр, болалар гинекологи ва ревматологларга мурожаат қилганлар. Тайинланган препаратлар ичида кортикостероид гормонлар, витаминотерапия ва антибиотиклар устунлик қилган. Ўсмирлар ва ёшларда Бехчет касаллигини янада оғир кечишини кўзғатувчи омилларни ўрганишда, биринчи навбатда оғир анамнезни таъкидлаш мумкин: 6 та беморда она томондан қариндошларда ўқтин-ўқтин зўрайиш билан кечадиган қайталанувчи афтозли стоматит ва конъюнктивит ҳолатлари кузатилган[2].

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, зарарланиш ўчоқларидан олинган ажратмаларни бактериоскопик текшириш усули ёрдамида текширилган беморлар орасида 8 (100%) беморда *Candida albicans* ва 5 (62,5%) беморда – *Gardnerella vaginalis* аниқланган. Бундан ташқари, зарарланиш ўчоқларидан ажратмаларнинг диагностикаси Бехчет касаллиги бўлган беморларда бошқа бактериал кўзғатувчилар ҳам аниқланганлигини кўрсатди. Масалан, 4 та (50,0%) беморда *Staphylococcus epidermidis*, 3 та (37,5%) беморда – *Enterobacter*, 2 беморда (25,0%) - *Streptococcus haemolyticus* экиб чиққан. Полимераза занжир реакцияси ёрдамида зарарланган ўчоқлар ажратмаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ушбу текшириш усулида Бехчет касаллиги билан текширилган 8 та кишидан 5 тасида (62,5%) *Ureaplasma Urealyticum* га ижобий натижа олинган. ПЗР-диагностикасида қон зардобида вируслар мавжудлиги текширилганда, ушбу касаллик бўлган 8 та бемордан 5 (62,5%) ҳолатда оддий герпес вируси I тури (HSV I), 1 та беморда (11,1%) – оддий герпес вируси II тури (HSV II), 2 тасида (25,0%) – цитомегаловирус (ЦМВ) ва 2 тасида (25,0%) - одам папилломаси вируси (ОПВ) аниқланган. Шунингдек, ушбу гуруҳдаги беморларда сийдик-таносил тизимининг касалликлари: 8 тасида уретрит, 4 тасида вулвит, 3-тасида цистит ва битта беморда пиелонефрит аниқланган. Беморларнинг кўпчилигида бир вақтнинг ўзида уч ёки ундан ортиқ юқумли агентларнинг мавжудлиги қайд этилган, бу эса ўз навбатида, оғиз ва ҳалқум шиллиқ қаватининг тез-тез қайталанадиган яралари ва жинсий органларнинг эрозив-яралли зарарланишлари шаклидаги жараённинг узок давом этиши билан тавсифланади[1]. Ушбу тадқиқотлар, узокқа чўзилган клиник белгиларнинг ривожланишида ва патологик элементларнинг узок муддатли битишида, вирус-микроб ассоциацияларнинг муҳим ролини кўрсатади. Цитомегаловирус инфекциясини, оддий герпес вирусини ва одам папиллома вирусини аниқлаш, келажақда эрозия ва яраларнинг ёмон сифатли ўзгаришининг хавф омилига айланиши мумкин.

Шунингдек, G синф аутоиммун қарши таначаларнинг кўрсаткичлари бўйича тадқиқот ўтказилди (Anti-double-stranded DNA, IgG and Anti-single-stranded DNA, IgG), чунки ушбу қарши таначаларнинг диагностикаси ҳам касалликнинг янада оғир кечишига олиб келади, ва бу касалликни эрта ташхислаш тўғри даволаш тактикасини танлашга имкон беради. Масалан, тадқиқот гуруҳидаги беморларда, назорат гуруҳидан олинган маълумотларга нисбатан ( $23,14 \pm 0,76$  ХБ ва  $22,16 \pm 1,02$  ХБ мос равишда), Anti-double-stranded DNA ( $37,99 \pm 1,29$  ХБ) ва Anti-single-stranded DNA ( $32,60 \pm 1,51$  ХБ,  $p < 0,01$ ) миқдорининг статистик жиҳатдан аниқ ошиши кузатилди.

Кўришиб турибдики, Бехчет касаллиги бўлган беморларда даволаш бошланишидан 3 дан 5 йилгача бўлган муддат олдин, қон зардобида G синф аутоиммун қарши таначалари кўрсаткичларида янада сезиларли ўзгаришлар аниқланади. Назоратга нисбатан текширилаётган G синф аутоиммун қарши таначаларининг юқори миқдори яллиғланиш реакциясининг ифодаланганлик даражасини, шунингдек, даволашни тайинлаш пайтида эътиборга олиниши керак бўлган аутоиммун жараённинг фаоллашувини кўрсатиши мумкин. Аниқланган ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда, беморларни даволашда оддий герпес вируслари, одам папиллома вируси ва унга ҳамроҳ бўлган микрофлорага қарши самарали препаратлар қўшилди, бу касаллик белгиларининг тезроқ йўқолишига ва қайталанишлар сонининг камайишига олиб келди[2].

2016 йилда йирик экспертлар халқаро консорциуми педиатрик БК учун дастлабки таснифлаш мезонларини таклиф қилди, ва улар икки босқичда танлаб олинди: биринчи босқич – келишувни шакллантириш йўли билан БК ҳолатларини кўриб чиқиш, ва иккинчиси – БК ташхиси билан сезиларли даражада боғлиқ бўлган клиник белгиларни танлаш [10]. 74 EUROFEVER Халқаро реестрининг ўз-ўзидан яллиғланиш (аутояллиғланиш) касалликлари бўлган беморларнинг болалар гуруҳида ички валидация ўтказилди. БК нинг педиатрик мезонлари 2014 йилдаги БК нинг сўнгги халқаро мезонларига мос келади [9], лекин улардан фарқли ўлароқ, улар бир хил баллга эга (1 балл), агар беморда 3 ёки ундан ортиқ балл бўлса, беморда БК ташхиси таснифланади (1-жадвал).

1-жадвал

Педиатрик БК нинг таснифлаш мезонлари [10]

Белги	Таърифи	Балл
Қайталанувчи афтозли стоматит	Йилига камида 3 марта қайталаниш	1
Жинсий органлар	Одатда чандик	1

яралари	шаклланиши билан	
Тери зарарланиши	Некротик фолликулит, хуснбузар тошмалари, тугунчали эритема	1
Кўзнинг зарарланиши	Олдинги ёки орқа увеит, ретинал васкулит	1
Неврологик белгилари	Алоҳида бош оғриқлар бундан мустасно	1
Томирли белгилар	Веноз тромбоз, артериал тромбоз, артериал аневризма	1

БК бўлган болалар ва ўсмирларда дифференциал диагностика ўзига хос фарқларга эга ва БК ташҳисини қўйишда, айниқса, биринчи белгилари балоғат ёшидан олдин пайдо бўладиган, БК сифатида ниқобланиши мумкин бўлган қуйидаги касалликларни ҳисобга олиш керак. Жуда кичик ёшли болаларда БК ташҳисини қўядиган шифокорлар иситмалашнинг қайталанадиган хуружлари, яллиғланган колит ва қонда ўткир фазали маркерларнинг ошишига алоҳида эътибор беришлари ва қуйидаги касалликлар билан дифференциал диагностикани ўтказишлари лозим:

**1. A20 гаплоетишмовчилиги.** Яқинда, TNFAIP3 генининг (A20) янги мутациялари аниқланган бўлиб, улар Бехчетга ўхшаш фенотипга (Behçet-like phenotype) дучор бўлган оилаларда наслдан-наслга ўтади, у иситма эпизодлари бўлган беморларнинг кўпчилигида қайталанувчи афтозли стоматит (ҚАС), жинсий органлар яралари ва увеитни эслатади [16]. Беморларда чандиқлар қолдирувчи шиллиқ пардаларнинг оғир зарарланиши, тери абсцессларининг шаклланиши ва олдинги увеит билан оғир энтероколитнинг ривожланишига мойиллик кузатилади [19].

**2. Мевалонат-киназа тақчиллиги синдроми/Гипер-IgD-синдром (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome – Mevalonate-Kinase Deficiency-syndrome (HIDS/MVKD).** 80% ҳолларда мевалонат-киназа тақчиллиги ҳаётнинг 1-чи йилида ўзини намоён қилади – 5-15 кунлаб давом этадиган иситманинг қайталанувчи эпизодлари, афтозли стоматит, артрит ва оғир колит билан биргаликда. Беморларда кўпинча оғир бактериал инфекциялар ривожланади, биринчи хуружни эса кўпинча инфекция, вакцинация, стресс, жароҳатлар кўзгатади. Доғ-тугунчали, уртикар тошмалар, тугунчали эритема ва ижобий патергия синови пайдо бўлиши мумкин. Ташҳис мевалонатурия мавжудлиги (синов иситма баландлигида амалга оширилади) ва мевалонат-киназа генида

иккита мустақил мутация аниқланиши мумкин бўлган генетик таҳлилларни кўллаш билан тасдиқланади [13].

**3. РФАРА/Маршалл синдроми (Даврий иситма, афтозли стоматит, фарингит ва бўйин лимфаденити).** Касалликнинг генетик табиати (муайян мутант ген) аниқланмади. Бемор болалар орасида ўғил болалар устунлик қилди. Касаллик кўпинча 2 ёшдан 5 ёшгача бошланади. Маршалл синдроми фебрил хуружларнинг аниқ даврийлиги билан тавсифланади. Хуружлар орасидаги интерваллар 2 дан 7 ҳафтагача давом этади. Вақт ўтиши билан хуружлар орасидаги интерваллар узаяди. Кузатувларнинг аксариятида хуружлар 4-8 йил давомида бўлиб туради. Фебрил хуруж пайтида яллиғланиш фаоллигига доир лаборатор кўрсаткичларининг (лейкоцитоз, ЭЧТ, СРО) ошиши кузатилади. IgD нинг нормал миқдорида IgG, IgA, IgM концентрациясининг биров ошиши аниқланади. Иситма хуружлари фонид афтозли стоматит, бўйин лимфаденити, тонзиллит (фарингит) қайд этилади [14].

**4. 8-хромосома трисомияси.** Бехчетга ўхшаш ва миелодиспластик синдромларни эслатади. Иситманинг қайталанувчи эпизодлари, афтозли стоматит ва жинсий органлар яраларидан ташқари, бу беморларга ичакнинг яралари зарарланиши хосдир [12,15].

Айниқса болалик даврида клиник манзараларнинг кўп тизимлилиги, нисбатан кам учраши, ўсмирлик даврида касалликнинг кам аниқланиши, касалликни эрта тасдиқланишининг қийинлигини белгилайди. Бехчет касаллигининг диагностикаси, шаклланишига 5-8 йил ёки ундан кўпроқ вақт кетадиган, таснифлаш белгилари/аломатлари мажмуига асосланади [11]. Бехчет касаллигининг диагностикаси, кўз ёки тери белгилари касалликнинг алоҳида ёки кўп учрайдиган кўриниши сифатида намоён бўлган ҳолларда айниқса мураккабдир, ва улар одатда оддий дерматозлар ёки алоҳида кўз касалликлари сифатида нотўғри баҳоланади. Бехчет касаллигининг ривожланишида етакчи этиологик агентнинг йўқлиги, даволаш масалаларида ойдинлик йўқлигига ва жараённинг узок, зўрайиб борувчи қайталанишлар билан кечишига олиб келади, ҳамда кейинчалик ўсмирларда оғир асоратлар ривожланишига сабаб бўлади.

Касалликнинг кечиши ва башоратига бемор ёшининг таъсири ҳали ҳам БК ни ўрганишда долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

#### **Адабиётлар:**

1. Мирсаидова М. А., Раджабова Ю.Н. Выявление простого герпеса при болезни Бехчета// Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2018, №3(39). - С.125-126.

2. Порсохонова Д.Ф., Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Состав урогенитальной микрофлоры и отделяемого эрозий и язв гениталий у пациентов с болезнью Бехчета//Астана медициналик журналы.- Астана,2019, №2. -С. 710-714.
3. Koné-Paut I, Gorchakoff-Molinas A., Wechler B. et al. Pediatric Behçet's disease in France. *Annals Rheumatic Diseases* 2002; 61: 655-656.
4. Bahabri SA, al-Mazyed A, al-Balaa S, el-Ramahi L, al-Dalaan A. Juvenile Behçet's disease in Arab children. *Clin.Exp.Rheumatol.* 1996; 14(3): 331-335.
5. Uziel Y, Brink R, Padeh S. et al. Juvenil Behçet's disease in Israel. *Clin.Exp.Rheumtol*, 1998; 16: 502-505.
6. Fujikawa S., Suemitsu T. Behçet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr.Jpn.* 1997; 39: 285–289.
7. Seyahi E, Ozdogan H, Uğurlu S, et al. The outcome children with Behçet’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22(4: Suppl 34):116.
8. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile onset Behçet’s disease: a controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 579–84.
9. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet’s Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3):338–347. <https://doi.org/10.1111/jdv.12110>.
10. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet’s disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 958–64.
11. Batu ED. Diagnostic/classification criteria in pediatric Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2019; 39(1):37-46. doi: 10.1007/s00296-018-4208-9.
12. Kim DK, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical analysis of 40 cases of childhood onset Behçet’s disease. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11:95–10.
13. Krause I, Uziel Y, Guedj D, et al. Childhood Behçet’s disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38:457– 62.
14. Vaiopoulos G, Kaklamani VG, Markomichelakis N, Tzonou A, Mavrikakis M, Kaklamanis P. Clinical features of juvenile Adamantiades-Behçet’s disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17:256–9.
15. Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, et al. Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different paediatric age groups. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93:83–7.



16. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373–80.
17. Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, et al. Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57:45–8.
18. Koné-Paut I, Chabrol B, Riss JM, Mancini J, Raybaud C, Garnier JM. Neurologic onset of Behçet's disease: a diagnostic enigma in childhood. *J Child Neurol.* 1997; 12:237–41.
19. Metreau-Vastel J, Mikaeloff Y, Tardieu M, Koné-Paut I, Tran TA. Neurological involvement in paediatric Behçet's disease. *Neuropediatrics.* 2010; 41:228–34. 76

## 7-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИДА МАЛИГНИЗАЦИЯЛАНИШ ВА ЎЛИМ САБАБЛАРИ

Адабиётда БК даги ҳамроҳ касалликлар муаммосига қизиқишнинг ортиб бораётгани кўрсатилган ва бу тасодифий эмас, чунки кўплаб мамлакатларда ҳамроҳ касалликларни аниқлашга имкон берувчи беморларнинг катта гуруҳлари тўпланган. Турк ревматологи Ҳ. Насан 1984 йилда Британия ревматологлар жамиятининг ҳар йилги йиғилишида сўзлаган нутқида БК бўлган 62 та беморларга доир маълумотларни тақдим этди. 5 йил давомида уларни кузатган муаллиф бирорта ҳам ўлимни қайд этмаган. Бу хусусда проф. Р. Wood: "Ҳар қандай касалликда, етарли беморлар устидан узок вақт давомида кузатув олиб борилса, ўлим даражаси ошади", деб таъкидлади. Бу башорат 20 йилдан сўнг тасдиқланди, 387 нафар БК бўлган беморнинг истиқболли тадқиқотида 42 таси вафот этди [2].

1-жадвал

БК да ўлим даражасининг сабаблари келтирилган [3].

Кўрсаткичлар	Н. Yazici ва бошқалар, 2008, n=387 [2]	Saadoun ва бошқалар, 2010, n=817 [3]	РИТИ, 2014, n=111 (85- доғистонликлар, 26 - чеченлар)
Ўлим ҳолати	42 (10,8%)	41 (5%)	6 (4,7%)
Ёш, йиллар	31,5±10,5	34,8±11,8	31,5±8,9
Эркаклар/ аёллар	39/3	39/2	6/0
<b>Ўлим сабаблари</b>			
Йирик томирларнинг зарарланиши	17 (41%)	18 (43,9%)	5 (83%)
МНТ	5 (12%)	5 (12%)	
Неоплазия	4 (10%)	6 (14,6%)	
Сепсис	3 (7%)		1 (17%)
Бошқалар	4 (10%)		

Тақдим этилган маълумотларга мувофиқ, неопластик касалликлар БК бўлган беморларнинг 10-14,6% ида учрайди.

БК бўлган беморларда, ҳам солид, ҳам гематологик ўсмаларнинг қўшилиши жуда кам учрайдиган, аммо ҳаётга потенциал хавф соладиган ҳодисадир. Адабиёт маълумотларини таҳлил қилган ҳолда, V. Kalkanani ва бошқалар [4], турли гематологик ўсмалар билан боғлиқ бўлган 60 та БК ҳолати ҳақида маълум қилдилар. Худди шу муаллифлар ўз кузатувларида БК бўлган 128 та

бемордан фақат 2 тасида солид ўсмаларни аниқладилар. Кореялик олимлар томонидан катта тадқиқот ўтказилди, унда улар БК бўлган беморларда ўсмаларнинг ривожланиш частотаси билан умумий популяциядаги ўсмаларнинг ривожланишини таққосладилар. БК бўлган 506 та беморнинг 11 тасида (2,17%) турли хил солид ўсмалар топилган, шу муносабат билан муаллифлар, Кореянинг умумий аҳолисига нисбатан БК саратон билан касалланишнинг паст даражаси билан боғлиқ деган хулосага келдилар [5,10]. Шунини таъкидлаш керакки, БК да лейкомия ривожланиши камдан-кам учрайди. V. Kaklamani ва бошқалар. [4,6], 1970 йилдан 2003 йилгача бўлган адабиёт маълумотларини таҳлил қилиб, лейкомия билан БК комбинациясининг атиги 24 та ҳолати (11 эркак ва 12 аёл, битта беморнинг жинси номаълум) таърифини топдилар. Ўртача ёш 40,1 йилни ташкил қилган (21 ёшдан 61 ёшгача). Беморларда БК ташҳиси лейкомия ривожланишидан олдин (ўртача 3,8 йил) қўйилган. 9 та беморда БК лейкомиядан кейин ривожланди (ўртача 4,1 йил), бир ҳолатда иккала касаллик бир вақтнинг ўзида ташҳисланди [4,8]. Афсуски, муаллифлар БК бўлган беморларда лейкомиянинг қандай турлари кузатилганлиги ҳақида маълумот бермаганлар. БК нинг сурункали миелоидли лейкоз (СМЛ) билан боғлиқлиги жуда кам таърифланади. Биз адабиётда келтирилган фақат 6 та ҳолатни биламиз [12,15]. Уларнинг 3 тасида интерферон- $\alpha$  билан даволаш БК белгилари ривожланишида рол ўйнаган бўлиши мумкин. T. Budak-Alpdogan ва бошқаларнинг ишида [9,16], интерферон терапиясини олган СМЛ бўлган беморларнинг тахминан 25% ида ижобий патергия синовининг ривожланиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Шу билан бирга, интерферон билан даволаш бошланишидан олдин СМЛ бўлган барча 15 та беморда патергия синови салбий бўлган [13,16]. Бизнинг беморимизда миелолейкоз ўткир лейкозга ўзгариши билан, БК намоён бўлганидан кейин 17 йил ўтгач ташҳисланган. Шунини таъкидлаш лозимки, бемор гепатит В бўлгани сабабли интерферон- $\alpha$  билан даволашни олмаган. БК да малигнизацияланиш муаммоси бўйича қуйидаги масалалар мавжуд:

- БК да қўлланиладиган препаратларнинг қўзғатувчи роли: колхицин [11], интерферонлар [4], цитостатиклар;
- даволаш тактикасини танлаш [1,7,14].

Ҳамроҳ гематологик касаллиги бўлган беморларда кимётерапиядан кейин БК ремиссиясининг индукцияси ҳақидаги маълумотлар БК ни даволашдаги янги йўналишни ўрганиш объектига айланиши мумкин [17].

#### **Адабиётлар:**

1. Алекберова З. С. Болезнь Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2013;1:52-57.
2. Yazici H, Esen F. Mortality in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheum.* 2008;26(suppl. 51):138-140.
3. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P. Mortality in Behcets disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2806-2812.
4. Kaklamani VG, Tzonou A, Kaklamanis PG. Behçet's disease associated with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(Suppl. 38):S35-S41.
5. Na SY. Morbidity of solid cancer in Behcet's disease: analysis of 11 cases in a series of 506 patients. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):895-901.
6. International Study Group for Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1990;335:1078-1080.
7. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Scjfield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126:451-459.
8. Jess TI, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Munkholm P, Sandborn WJ. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006;130:1039-1046.
9. Cengiz MI, Altundag MK, Zorlu AF, Güllü IH, Ozyar E, Atahan IL. Malignancy in Behcet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2001;20:239-244.
10. Yamada M. Colon cancer arising in an ulcer scar due to intestinal Behcet's disease. *Intern Med* 2011;50:429-432.
11. Barhoumi A, Hamzaoni A, Hammami S, Manjoub S. «Behcet's disease associated with malignancies. Report of three cases». *Clin Exp Rheum.* 2008;26:3 (suppl. 50):S1-21.
12. Tassies D, Cervantes F, Feliu E, Cabal G, Martínez Orozco F, Rozman C. Behcet's disease with an onset prior to the appearance of chronic myeloid leukemia. *Med Clin.* 1992;99:67-68.
13. Segawa F, Shimizu Y, Saito E, Kinoshita M. Behcet's disease induced by interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *J Rheumatol.* 1995;22:1183-1184.
14. Budak-Alpdogan T, Demircay Z, Alpdogan O, Direskeneli H, Ergun T, Bayik M, Akoğlu T. Behcet's disease in patients with chronic myelogenous

leukemia: possible role of interferon- $\alpha$  treatment in the occurrence of Behcet's symptoms. *Ann Hematol.* 1997;74:45-48.

15. Vaiopoulos G, Terpos E, Viniou N, Nodaros K, Rombos J, Loukopoulos D. Behcet's disease in a patient with chronic myelogenous leukemia under hydroxyurea treatment: a case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 2001;66:57-58.

16. Budak-Alpdogan T, Demircay Z, Alpdogan O. Skin hyperreactivity of Behcet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon- $\alpha$  treated chronic myeloid leukaemia patients, indicating similarly altered neutrophil functions in both disorders. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1148-1151.

17. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M. Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* WHO Classification of Tumours; vol 2. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:32-37.

## 8-БОБ. ПАТЕРГИЯ СИНОВИ

Патергия синови БК ни ташҳислаш учун 1937 йилдан бери қўлланилади. Патергия – бу майда зарарланишга нисбатан тўқималар маҳаллий реакциясининг бузилиши бўлиб, туғма иммунитетнинг ҳаддан ташқари фаоллашувини акс эттиради.

Патергия ҳодисаси фақат тери билан чекланмайди. Хусусан, артерияларда ангиография ёки эндоваскуляр аралашувнинг ўтказилиши артериал тромбозга ва/ёки артериал аневризманинг шаклланишига олиб келиши мумкин; венопункциядан кейин кўпинча инъекциядан кейинги флебит ривожланади; ГК ларнинг кўз ичига инъекциялари кўз ички яллиғланишининг зўрайишига олиб келиши мумкин; ичак яраларини жарроҳлик йўли билан даволаш анастомоз яраларига олиб келиши мумкин [2.5].



Ушбу ҳодисанинг гистопатологик текширувида тери томирлари атрофида моноклеар хужайралар устунлиги билан кечадиган яллиғланиш инфилтрати ва семиз хужайралар сонининг ошиши аниқланади. Шунингдек, томирларнинг нейтрофилли инфилтрацияси кузатилиши мумкин. Соғлом

кўнгиллиларнинг назорат гуруҳи билан БК ва ижобий патергия синови бўлган беморлар ўртасида терини игна билан санчилишига қарши иммун реакцияларини қиёсий ўрганиш шуни кўрсатдики, нормал терида дастлабки 8 соат давомида, туғма иммунитет реакциясидан келиб чиққан ўз-ўзидан чекланган яллиғланиш реакцияларидан фарқли ўлароқ, БК бўлган беморларда 48 соатдан кейин инъекция жойида Th1 турдаги кучайган яллиғланиш реакцияси ривожланган, бу зарарланиш жойига етук дендрит хужайралар, моноцитлар ва CD4+ Т-лимфоцитларининг сезиларли оқими, Th1 турдаги цитокинлар (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12 p40, ИЛ-15) ва хемокинлар (M1 $\beta$ 3-альфа, IP-10, Mig ва iТас) миқдорининг ошиши, шунингдек адгезия молекулалари (ICAM-1, VCAM-1) билан тавсифланади [4,6].

Синовни ўтказиш усули қуйидагича амалга оширилади.

Билакнинг медиал тарафида 4 нуктада тери ичига инъекция 45° бурчак остида, катта диаметрли стерил игна (20-26G) билан амалга оширилади. 24-48 соатдан кейин инъекция жойида диаметри >2 мм бўлган эритематоз папула ёки стерил пустула пайдо бўлиб, 3-4 кундан кейин у йўқолади (1-расм). Патергия реакцияси доимий эмас, у касалликнинг турли даврларида ўзгаради, ва одатда, касаллик зўрайиши ёки БК нинг бошқа клиник белгилари билан боғлиқ эмас.

Шуни таъкидлаш керакки, сўнгги ўн йилликда синовнинг сезирлиги пасайган [5]. Эрон марказларидан бирининг маълумотларига кўра, 1970-йиллардаги 64,2% дан 2000-йиллардаги 35,8% гача камайган, бу қисман асептик ва антисептик усулларнинг такомиллаштирилиши, шунингдек, бир марталик игналарни амалиётга жорий этилиши билан изоҳланиши мумкин. Усулнинг сезирлиги касалликнинг давомийлиги 5 йилдан кам бўлган беморларда, HLA-B51 ташувчиларда ва патогенетик терапия олмаган беморларда юқори бўлган. Шундай қилиб, синовнинг салбий натижаси БК ташхисига зид бўлмайди, лекин маълум даражада табиий ҳисобланади. Бироқ, бу белги БК нинг диагностик мезонлари қаторида эканлигига қарамасдан, у патогномоник эмас. Сохта ижобий патергия синови гангреноз пиодермия (pyoderma gangrenosum), Sweet-синдром, ичакнинг яллиғланиш касалликлари, оилавий Ўрта Ер денгизи иситмаси, ўткир миелоид лейкоз ва интерферон- $\alpha$  терапияси фонида пайдо бўлиши мумкин. Бундан ташқари, патергия синови кучли географик фарқларга эга. Туркия ва Японияда БК бўлган беморларнинг 60-70% патергия синови ижобий бўлса, Шимолий Европа ва Шимолий Америкада БК бўлган беморларда у деярли аниқланмайди [3,7,8]. БК бўлган беморларда ушбу синовнинг ижобийлиги эркаклар орасида юқори ва 25-75% ораликда ўзгариб туради. Вилоятимизда

текширилган БК бўлган беморлар гуруҳи ичида 11 та беморда ижобий патергия синови кузатилди[1].

**Адабиётлар:**

1. Мирсаидова М.А., Порсохонова Д.Ф., Раджабова Ю.Н.// Методические рекомендации «Этиопатогенез и особенности течения болезни Бехчета на современном этапе». - Ташкент,2018 г. 47с.
2. Identification of physical and psychosocial problems based on symptoms in patients with Behçet's disease /Tsutsui H., Kikuchi H., Oguchi H. et all. //Rheumatol. Int. –2019. –V.4. –P.76-81.
3. One year in review 2016: Behçet's syndrome/ Hatemi G., Seyahi E., Fresko I, et all.// Clin Exp Rheumatol.-2016.-V.34(6 Suppl 102).-P.10-22.
4. Prevalence and demographic characteristics of Behçet disease in Colombia: data from the national health registry 2012-2016 /Fernández-Ávila D.G., Rincón-Riaño D.N., Bernal-Macías S. et all. //Rheumatol. Int. –2019. –V.29. – P.46.52.
5. Neuman I. Die Aphten am weiblichen genitale. Wien.Klin.Rundsch. 1895; 9: 289-290.
6. Planner H., Romenowsky F. Beiträge zur Kenntnis der ulceration am ausseren weiblichen genitale. Trch.Dermat.Syphil. 1940; 140: 162-188.
7. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet syndrome: is it one condition? Clin Rev AllergyImmunol. 2012; 43: 275–80. doi: 10.1007/s12016-012-8319-x.
8. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 2018; 77 (6): 808-818. doi:0.1136/annrheumdis-2018-213225.



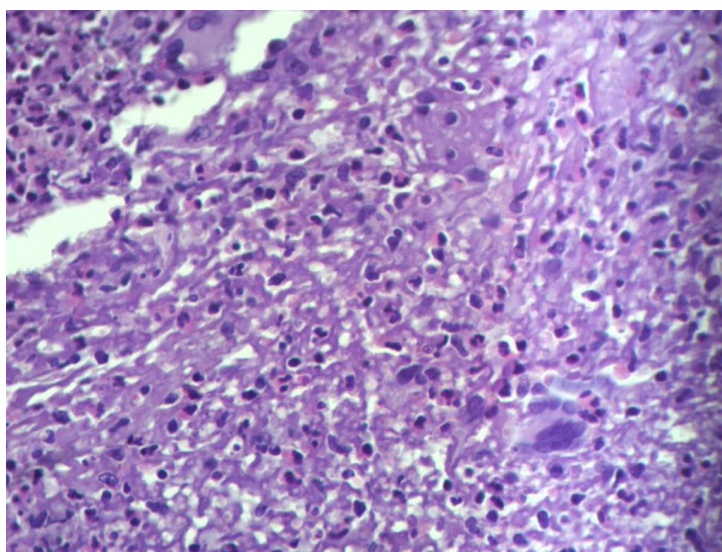
## **9-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЗАРАРЛАНИШ ЎЧОҚЛАРИДАН ОЛИНГАН БИОПТАТЛАРНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ТАДҚИҚОТЛАРИ**

Клиник амалиётда тери ва шиллик пардалар касалликларини ташхислашда морфологик тадқиқот усуллари етакчи ўринни эгаллайди. Клиник белгилари ва визуал аломатлари ўхшаш бўлган касалликларни дифференциал ташхислашда морфологик тадқиқотларнинг аҳамияти айниқса каттадир. Маълумки, клиник тиббиётнинг бошқа бўлимларидан фарқли ўлароқ, тери ва шиллик пардаларни дерматология объекти сифатида меъёрда ва унинг турли хил патологияларда ўзгаришини морфологик текшириш, нафақат патоморфологлар, балки дерматологларнинг ҳам эътиборини тортади. Тери ва шиллик пардаларнинг тузилиш хусусиятлари тиббиёт ходимларининг диққат марказида бўлади. Бунинг сабаби шундаки, тери ва шиллик пардаларни текширишнинг морфологик усуллари тўғри ташхис қўйиш учун энг ишончли ва объектив, шунингдек, муайян даволаш усулини танлашнинг тўғрилигини баҳолаш учун жуда мосдир. Тери ва шиллик пардаларнинг тузилиш хусусиятларини уларнинг патологиясида ўрганиш ва муайян даволаш усулини баҳолаш, тери ва шиллик пардаларнинг функционал морфологияси ҳақида, яъни муайян функцияни бажариш билан боғлиқ тузилмалардаги ўзгаришларни аниқ баҳолашга имкон беради[1]. Шу нуқтаи назардан, морфологик тадқиқот усуллари кўпинча ташхис қўйиш ва даволанишни объектив баҳолаш учун танловга мухтож эмас. Шу муносабат билан, биз томондан Бехчет касаллиги бўлган беморларда зарарланиш ўчоқларидан олинган биоптатларнинг гистологик тадқиқот натижалари тақдим этилган[2].

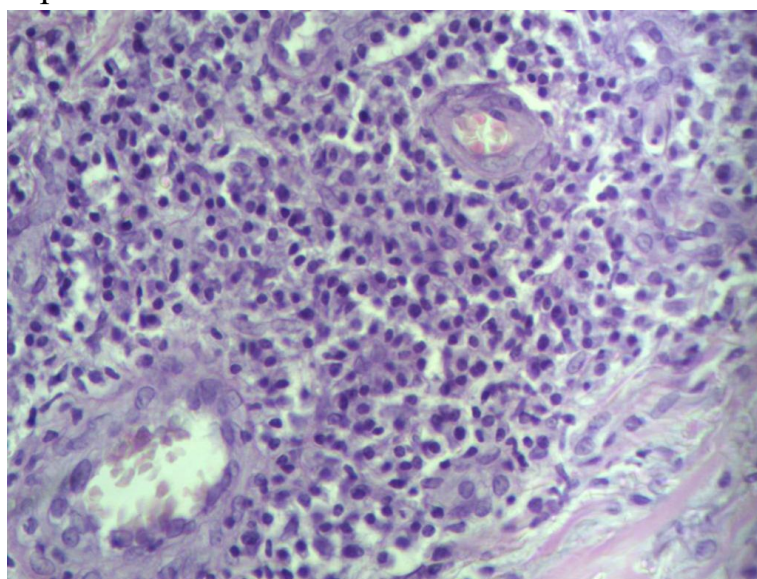
Маълумки, Бехчет касаллигининг ташхис мезонлари афтозли стоматит ёки герпессимон яраларни камида иккита симптом билан бирга ўз ичига олади: қайталанувчи жинсий органлар яралари, кўзнинг зарарланиши (олдинги, орқа увеит, шишасимон танадаги хужайралар, ретинал васкулит); тери зарарланиши (тугунчали эритема, псевдофолликулит ва тугунча-пуфакчали тошмалар, глюкокортикостероидларни қабул қилмайдиган постпубэртал даврдаги беморда акнесимон тошмалар); ижобий патергия синови. Тадқиқот Бехчет касаллиги бўлган 37 та беморда ўтказилди. Улар ичидан 17 та беморда зарарланиш ўчоқлари генитал соҳада, 14 тасида – оғиз бўшлиғи шиллик қаватида ва 6 тасида – тана терисида жойлашган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Бехчет касаллиги бўлган беморларда зарарланиш ўчоқларидан олинган биоптатларни, бу ўчоқларнинг

жойлашишига қараб морфологик текширганда, муайян хусусиятлар аниқланди[2].

Масалан, Бехчет касаллиги бўлган беморлар оғиз бўшлиғи шиллик қаватида зарарланиш ўчоқлари жойлашганда, гистологик жиҳатдан енгил гиперкератоз, баъзи жойларда мугуз парданинг кўчиши, яссилашган эпидермиснинг текис жойлари билан алмашинадиган нотекис акантоз ва спонгиоз аниқланади. Дермада сезиларли шиш, томирлар кенгайган, деворлари шишган, фибриноз ўзгарган, нейтрофиллар ва плазмоцитларнинг лимфогистиоцитар инфильтрацияси аниқланади, коллаген толалар баъзи жойларда фибриноз ўзгарган (1-расм).



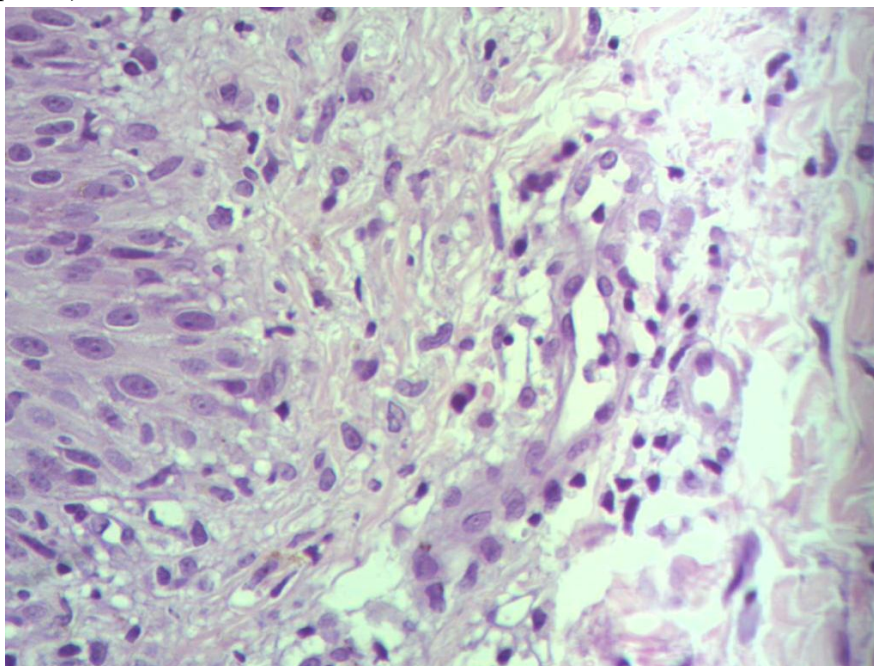
1-расм. Бехчет касаллигида оғиз бўшлиғи шиллик қавати зарарланишининг гистологик манзараси



2-расм. Бехчет касаллигида жинсий органлардаги зарарланишларнинг гистологик манзараси

Гистологик текширувда, Бехчет касаллиги бўлган зарарланиш ўчоқлари жинсий органлар соҳасида жойлашган беморларда, мугуз парданинг кўчиши, эпидермис сероз қатлам билан қопланган, нотекис акантоз, спонгиоз аниқланади. Дермада сезиларли шиш, эндотелиоцитларнинг пролиферацияси ва томирлар деворида фибрин чўкмалари, кўп миқдордаги нейтрофиллар ва плазмоцитларнинг лимфогистиоцитар инфильтрацияси мавжуд, коллаген толалари баъзи жойларда фибриноз ўзгарган, тери ҳосилалари аниқланмаган (2-расм) [2].

Бехчет касаллиги бўлган беморларни текширишда, зарарланиш ўчоқлари терида жойлашган бўлса, биоптатида мугузли инвагинациялар билан енгил гиперкератоз кузатилади, донадор қатлами ўзгаришсиз, яссиласган эпидермиснинг текис жойлари билан алмашинадиган нотекис акантоз, тикансимон қатлам ҳужайраларининг ҳужайралараро шиши, базал қатлам ҳужайраларининг вакуолли дистрофияси кўзга ташланади. Дермада томирларининг кескин кенгайиши, томир деворлари фибриноз ўзгарган, томирлар қон билан тўлган, фибрин чўкмалари, соч фолликулалари атрофида лимфоцитлар, плазмоцитлар, гистиоцитлардан таркиб топган инфилтрати мавжуд (3-расм).



3-расм. Бехчет касаллигида тери зарарланишларининг гистологик манзараси

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, Бехчет касаллиги бўлган беморларда зарарланиш ўчоқларидан олинган биоптатлар морфологик манзарасининг ўзига хос хусусияти – сезиларли шиш ва янада кучли лимфогистиоцитар инфильтрация бўлиб, улар зарарланиш ўчоқлари тананинг

терисида жойлашганида янада кучли намоён бўлади. Касалликнинг давомийлиги бўйича: касалликнинг давомийлиги бир йилгача бўлган беморларда лейкоцитокластик васкулитнинг манзараси кузатилади – дерманинг юзаки ва чуқур томирлари деворида ҳамда атрофида нейтрофил гранулоцитлар (периваскуляр нейтрофил инфилтратлар, эски зарарланиш ўчоқларида – аралаш инфилтратлар), нейтрофил ядроларининг бўлаклари (ядроли чанг, лейкоцитоклазия ), шиш, томир деворларининг фибриноид бўртиши аниқланади. Давомийлиги 7 йилдан ортиқ бўлганда лимфоцитар васкулитнинг манзараси кузатилган: қон томир деворларида периваскуляр лимфоцитар инфилтратларнинг мавжудлиги, қон томирлар ёриғининг торайиши. Лейкоцитокластик васкулитнинг манзараси герпесвирус инфекциясига ҳам хос бўлиб, бу қўзғатувчининг БК пайдо бўлиши ва ривожланишидаги эҳтимолий ролини кўрсатади[2].

#### **Адабиётлар:**

1. Мирсаидова М.А., Порсохонова Д.Ф., Раджабова Ю.Н.// Методические рекомендации «Этиопатогенез и особенности течения болезни Бехчета на современном этапе». - Ташкент, 2018 г. 47с.
2. Раджабова Ю.Н. Иммунологические и морфологические особенности болезни Бехчета, совершенствование терапии//Диссертация на соискание ученой степени (PhD) доктора философии по медицинским наукам.- Ташкент, 2020, С.76-81.

## 10-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИ ТАШҲИСИНИНГ МЕЗОНЛАРИ

БК нинг таснифлаш мезонларини биринчи бор яратишга 1946 йилда АҚШ да уриниб кўрганлар (Н.О.Curth) [1]. 1969 йилда R. Mason ва С. Barnes [2] касалликнинг қуйидаги мезонларини таклиф қилдилар:

1-жадвал

Мезонлар:	
Катта	Оғиз яралари Жинсий органлар яралари Кўзнинг зарарланиши: Гипопион-увеит Ретробулбар неврит Терининг зарарланиши: Пустулёз Тугунчали эритема Кўп шаклли эритема
Кичик	Меъда-ичак трактининг белгилари Тромбофлебит Кардиоваскуляр белгилар Артрит МНТ зарарланиши Оилада касаллик ҳолатлари

Ташҳис учта катта белги ёки иккита катта ва иккита кичик белгилар мавжуд бўлганда ишончли деб ҳисобланади.

О'Duffy нинг энг сўнгги таснифида [3] катта мезонларнинг сони ошади:

2-жадвал

Мезонлар:	
Катта	Ярали стоматит Жинсий органлар яралари Увеит Тери васкулити (тугунчали эритема) Артрит
Кичик	МНТ зарарланиши Колит Флебит Йирик артерияларнинг зарарланиши

БК ташҳиси яралли стоматит ёки жинсий органлар яралари бошқа иккита катта белгилар билан бирга кузатилганда ишончли ҳисобланади. Васкулитнинг биопсия билан тасдиқланган белгилари ҳам ташҳисни тасдиқлайди.

Юқорида келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, О’Duffy таснифида артрит катта мезонларга киритилган, аммо касалликнинг кардиоваскуляр белгилари БК мезонларидан чиқариб ташланган.

1986 йилда Y. Chung ва T. Chen [4] БК мезонларини сезиларли даражада тўлдирдилар:

3-жадвал

Мезонлар:	
Катта	Оғиз бўшлиғи яралари Жинсий органлар яралари Увеит Терининг зарарланиши: Тугунчали эритема Кўп шаклли эритема Патергия синови Артрит Васкулит
Кичик	Тромбофлебит Артериялар зарарланиши Ўпка аневризмалари Қон тупуриш Ўпка инфилтратлари (носпецифик) Интерстициал фиброз Меъда-ичак трактининг белгилари Яралар Қон кетиши Перфорация Буйрак белгилари: Сийдик пуфаги яраси Гематурия Эпидидимит Неврологик белгилар

Муаллифлар БК ни тўлиқ ва нотўлиқ турларга ажратадилар. Тўлиқ тури учун ухта катта ёки иккита катта ва иккита кичик мезон талаб қилинади. Нотўлиқ тури учун – иккита катта ёки битта катта ва иккита кичик мезон.

Худди шу йили N. Dilsen ва бошқаларнинг мезонлари нашр этилди [5]. Ушбу таснифда муаллиф увеитни олдинги ва орқа турига, тромбофлебитни эса юзаки ва чуқур турга ажратади. Муаллифлар патергия синовига алоҳида эътибор бериб, бу синовни БК учун специфик деб ҳисоблайдилар.

4-жадвал

Мезонлар:	
Специфик	Ижобий патергия синови
Катта	Қайталанувчи стоматит Жинсий органлар яралари Кўзнинг зарарланишлари: Олдинги увеит Орқа увеит Терининг зарарланиши: Тугунчали эритема Бошқалар: Юзаки томирлар Чуқур томирлар Тромбофлебити
Кичик	Клиник: Периферик артрит Нейропсихиатрик Меъда-ичак Плевропулмонал Артериал Орхиэпидидимит Бошқалар: Оила аъзоларида Бехчет касаллиги ± ижобий патергия синови

БК нинг япон ташҳислаш мезонлари (1987) кенг тарқалган [6].

5-жадвал

Мезонлар:	
Катта	Қайталанувчи афтозли стоматит Терининг зарарланиши: Тугунчали эритема Тери ости тромбофлебити Фолликулит, акнесимон элементлар

	Терининг гиперреактивлиги Кўзнинг зарарланишлари: Иридоциклит Хориоретинит Ретиноувеит Жинсий органлар яралари
Кичик	Артрит деформацияламайдиган, анкилозламайдиган Меъда-ичак белгилари (илеоцекал яралар) Эпидидимит Томир бузилишлари МНТ зарарланиши

Фақат тўртта катта белги мавжудлигида БК нинг тўлиқ тури ташхисланади. Нотўлиқ тури – учта катта ёки иккита катта ва иккита кичик ёки одатий кўз белгилари ва битта катта ёки иккита кичик мезонлар мавжуд бўлса. Худди шу концепцияни асос қилган ҳолда, Т. Lehner ва С. Barnes (1979 й.) [7] клиник белгиларини ҳисобга олиб, БК тўрт турини ажратишни таклиф қилдилар:

- 1) тери-шиллик тури (стоматит ва жинсий органлар яралари) терининг зарарланиши билан ёки усиз;
  - 2) бўғим тури, бўғимлар зарарланиши ва икки ёки ундан ортиқ белгилар билан
  - 3) неврологик тури, миянинг зарарланиши ва биринчи икки тур белгиларининг баъзилари ёки барчаси билан;
  - 4) кўз тури, увеит ва олдинги учта турнинг айрим ёки барча белгилари билан.
- Муаллифларнинг фикрича, БК нинг тўрт туридан учтаси иммуногенетик мойилликка эга: HLA-B5 БК нинг кўз тури билан, HLA-B27 бўғим тури билан ва HLA-B12 тери-шиллик тури билан боғлиқ. Томирли белгилар (тромбоз ёки аневризма) ёки ичакнинг жараёнда иштироки БК нинг ҳар қандай тўртта турида пайдо бўлиши мумкин.

1985 йилда Лондонда бўлиб ўтган БК ни ўрганиш бўйича 4-чи Халқаро конференцияда Халқаро тадқиқот гуруҳи (The International Study Group (ISG)) томонидан ягона мезонларни ишлаб чиқиш вазифаси қўйилди. Ушбу мақсадда дунёнинг 7 мамлакатадаги 12 та марказдан БК бўлган 914 та беморлар текширилди. 1990 йилда Lancet журналида [8] БК диагностикаси учун зарур бўлган мезонлар нашр этилди: афтозли стоматит плус ҳар қандай иккита – жинсий органлар яралари, кўз, терининг зарарланиши ёки ижобий



патергия синови. Ушбу мезонларнинг сезувчанлиги 95%, спецификлиги – 98%.

6-жадвал

Қайталанувчи афтозли стоматит	12-ойлик давр ичида 3 мартадан ортиқ такрорланадиган, беморни текширишда аниқланган кичик яралар (афталар), катта яралар ёки герпессимон яралар тошиши
Плюс куйида санаб ўтилган иккита белги:	
Жинсий органларнинг қайталанувчи яралари	Беморни текширишда аниқланган жинсий органлар яралари
Кўзларнинг зарарланиши	Офтальмолог томонидан аниқланган олдинги ёки орқа увеит, шишасимон танадаги хужайралар, ретинал васкулит
Терининг зарарланиши	Балоғат ёшига етмаган ва глюкокортикоид терапиясини олмайдиган шахсларда тугунчали эритема, псевдофолликулит ёки тугунча-пуфакчали тошмалар, акнесимон тошмалар
Патергия синовининг ижобий натижаси	24 – 48 соатдан кейин текширишда аниқланади

Ушбу таснифнинг камчилиги, баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, масалан, оғизда яраларнинг 100% мавжудлиги. F. Gharibdoost ва бошқалар [9], беморларнинг 5% ида оғиз бўшлиғининг шиллиқ қавати ҳеч қандай зарар кўрмаганлигини хабар қилдилар. Бошқа маълумотларга кўра, БК бўлган беморларнинг 27% гача касалликнинг бошида стоматит бўлмаган [10, 11]. Ушбу таснифга нисбатан бошқа танқидий фикрлар ҳам бўлган. Ушбу тадқиқотда БК бўлган беморларнинг аксарияти (86,7%) ижобий патергия реакцияларининг частотаси юқори мамлакатлардан (Эрон, Туркия, Япония ва бошқалар) бўлганлиги сабабли, ISG мезонларининг сезувчанлиги дунёнинг бошқа минтақаларида паст бўлиши мумкин. Баъзи муаллифлар БК нинг япон мезонларини ISG мезонлари билан бир вақтда қўллашни таклиф қилганлар [12].

2014 йилдан бошлаб БК диагностикаси учун балл баҳосига эга бўлган халқаро мезонлардан (International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)) фойдаланиш таклиф қилинган [13]:

7-жадвал

Белгилар	Баллар
Афтозли стоматит	2
Жинсий органлар яралари	2
Кўзнинг зарарланиши	2
Терининг зарарланиши	1
Неврологик белгилар	1
Томирли белгилар	1
Ижобий патергия синови	16

Изоҳ: а) баллар йиғиндиси  $>4$  БК ташҳисини қўйиш имконини беради; б) патергия синови мажбурий эмас ва балларни дастлабки баҳолашда ҳисобга олинмайди. Бироқ, бу синов ўтказиладиган жойда ижобий натижа учун битта қўшимча балл қўшилиши мумкин.

Фақатгина ушбу мезонларда башорат учун муҳим бўлган БК нинг томирли ва неврологик белгилари акс эттирилишига қарамай, уларнинг сезувчанлиги ва спецификлиги ISG мезонларидан яхшироқ эмаслиги аниқланди. Бундан ташқари, 2014 йилдаги ICBD мезонларининг спецификлиги жуда паст эканлиги кўрсатилди, бу кўплаб беморларда БК нинг гипердиагностикасига олиб келиши мумкин [14,15].

2019 йилда E. Seyahi [16,17] томонидан, устунлик қилувчи белгиларига қараб БК нинг олтита клиник фенотипини ажратиш таклиф қилинди:

1. Тери-шиллик қаватли (терининг алоҳида зарарланишлари (акнесимон ва тугунча-пуфакчали тошмалар, тугунчали эритема) ва шиллик қаватли (оғиз ва жинсий органлар шиллик қаватининг қайталанувчи яралари), органларнинг оғир бузилишларисиз.

2. Бўғимларнинг зарарланиши билан (оёқларнинг кўпроқ деформацияланмайдиган, эрозив бўлмаган моно-/олигоартрити каби бўғимларнинг зарарланиши, тез-тез учрайдиган энтезопатиялар билан. Баъзан бўғимларнинг зарарланиши терида акнесимон ёки сохта пуфакчали (псевдопустулёз) тошмалар билан бирга кечади).

3. Қон томирларнинг зарарланиши билан (тез-тез қайталанувчи веноз тромбозлар/Бадд-Киари синдроми/пастки ковак вена синдроми/ўпка

артерияси аневризмалари/камроқ – артериал тромбозлар/бош мия веноз синуслари тромбози/юрак ичи тромбози; кўпроқ эркакларда учрайди, юқори ўлим даражаси билан тавсифланади).

4. Кўзларнинг зарарланиши билан (асосан орқа/тарқоқ, камроқ, олдинги ногранулёматоз, икки томонлама увеит, кўпинча эркакларда учрайди)

5. Марказий нерв тизимининг паренхиматоз зарарланиши билан (диэнцефалик тузилмалар, мия устуни, орқа миянинг паренхиматоз (ўчоқли) зарарланиши устунлик қилади; кўзнинг зарарланиши билан биргаликда кечиши, эркакларда устун туриши, юқори ўлим даражаси билан тавсифланади).

6. Меъда-ичак трактининг зарарланиши билан (меъда-ичак трактининг ярали зарарланиши устунлик қилади, асосан, ичакнинг илеоцекал қисмида)

8- жадвал.

Халқаро консенсуснинг БК да неврологик бузилишларнинг таснифи  
(International consensus recommendation (ICR), 2014 йил [15];

Марказий нерв тизимининг зарарланиши:

- Паренхиматоз
- Мультифокал/диффуз
- Мия устунининг зарарланиши
- Орқа мия зарарланиши
- Мияча зарарланиши
- Асимптоматик (яширин) зарарланиш
- Кўрув нерви нейропатияси
- Нопаренхиматоз
- Мия веноз синусларининг тромбози: бош мия ички гипертензияси
- Бош мия артерияларининг аневризмалари
- Экстракраниал артерияларнинг аневризмалари/қатламланиши
- Ўткир менингеал синдром

Периферик нерв тизимининг зарарланиши (БК билан алоқаси ноаниқ)

Периферик нейропатия ёки кўп сонли мононевритлар

Миопатия ёки миозит

Аралаш паренхиматоз ва нопаренхиматоз зарарланиш

Халқаро консенсуснинг неврологик бузилишлар мезонлари (International consensus recommendation (ICR), 2014 йил) [15];

Қуйидаги урта мезон мавжудлигида ҳақиқий неврологик бузилиш аниқланади:

1. Бемор БК нинг халқаро мезонларига жавоб беради (ISGBD\*)
2. Аниқланган неврологик синдромлар (объектив неврологик белгилар билан) БК томонидан қўзғатилиши керак ва қуйидаги усулларни қўллаганда ўзига хос ўзгаришлар билан тасдиқланиши лозим:
  - а) нейровизуаллаштириш
  - б) орқа мия суюқлигини (ОМС) текшириш
3. Аниқланган неврологик белгилар учун БК дан ташқари бошқа сабаблар бўлмаслиги керак.

Қуйидаги мезонлардан бири мавжуд бўлганда ва аниқланган неврологик бузилишларнинг бошқа сабаблари бўлмаса, эҳтимолий неврологик бузилиш аниқланади:

1. Неврологик синдром ҳақиқий неврологик зарарланиш учун хос, БК нинг тизимли белгилари билан мос келади, лекин бемор БК нинг халқаро мезонларига (ISGBD) жавоб бермайди.
2. БК нинг халқаро мезонлари (ISGBD) контекстида учрайдиган хос бўлмаган неврологик синдром.

Изоҳ: \*ISGBD – 1990 йилги БК диагностикасининг халқаро мезонлари ёки ҳозирги кунда қабул қилинган ёки келажакдаги бошқа ҳар қандай мезонлар.

#### **Адабиётлар:**

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. Атлас. Ташкент; 2008.
2. Порсохонова Д.Ф., Новоселов В.С., Якубович А.И., Раджабова Ю.Н., Максимов И.С. Проблемы и особенности современного течения и лечения болезни Бехчета в среднеазиатском регионе//Российский журнал кожных и венерических болезней. -Россия, 2019, №1-2. -С.24-28. (14.00.11; №1).
3. Curth H.O. Recurrent genitor-oral aphthosis and uveitis with hypopion (Behcet's syndrome): report of two cases. Arch.Derm.Syph., 1946; 54: 179-196.
4. Mason R., Barnes C. Behcet's syndrome with arthritis. Ann.Rheum.Dis. 1969; 28 (2): 95-103.
5. O'Duffy J.D. Suggested criteria for diagnosis of Behcet's disease. J.Rheumatol, 1974; 1 (suppl.): 18 (abstr).

6. Cheng Y. and Chen T. Diagnostic criteria in Behcet's syndrome. *Dtsch.Med. Wochenschr.* 1986; 111 (21): 841-842.
7. Dilsen N., Konice M., Aral O. Our diagnostic criteria for Behcet's disease – an overview. 1986. In: Lehner T., Barnes C.G., eds. *Recent advances in Behcet's disease.* Int.Congr.Ser. 103: 177-180.
8. Behcet's disease Research Committee of Japan. Behcet's disease: guide to diagnosis of Behcet's disease. *Jpn.J.Ophthalmol.* 1974; 18: 291-294.
9. Lehner T., Barnes C. Criteria for diagnosis and of Behcet's syndrome. In Conference sponsored by the Royal Society of Medicine. 1979; London Academic press: 1-9.
10. International Study Group For Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
11. Gharibdoost F., Davatchi F., Shahram F. et al. Clinical manifestations of Behcet's disease in Iran analysis of 2176 cases. In: Wechsler B., Godeau P. (eds) *Behcet's disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behcet's Disease, Paris, 30 June to 1 July 1993.* Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp. 153-158.
12. Chajek T., Fainaru M. Behcet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975, 54:179-196.
13. Cho M.Y., Lee S.H., Bang D., Lee S. Epidemiologic findings of Behcet's syndrome. *Korean J.Dermatol.* 1988; 26: 320-329.
14. Lee S. Diagnostic criteria of Behcet's disease; Problems and suggestions. *Yonsei Med J* 1997; 38: 365-369.
15. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITRICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2014; 28 (3): 338–347.
16. Blake T, et al. Birmingham Behçet's service: classification of disease and application of the 2014 International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) to a UK cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18:101.
17. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2019; 14 (5): 677-689.

**11-БОБ.**  
**БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДИАГНОСТИКАСИ**  
**[1- 36]**

1-жадвал

Ташҳис	Яралар хусусияти	Бошқа органлар ва тизимларнинг иштироки	Диагностик белгилар	Махсус лаборатория кўрсаткичлари
Бехчет касаллиги	Чуқур, оғриқли, 7-10 кунда битади, қайталанишларй илига 3 мартадан кўп	БК нинг бошқа ўзига хос белгилари	Касалликнинг қайталанувчи хусусияти, халқаро диагностик мезонларга мувофиқлиги	HLA-B51 (+)
Қайталанувчи афтозли стоматит	Оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг қайталанувчи яралари, кўпинча кичик	Кузатилмаган	Кузатилмаган	HLA-B12
Дерматологик касалликлар				
Стивенс-Жонсон синдроми	Фибринли плёнка билан қопланган, қонаб турадиган эрозияларни ҳосил қилувчи пуфакчалар	Доғ-туғунчали тошмалар, йирингли блефароконъюнктивит, иридоциклит	Дориларни қабул қилиш билан боғлиқ	Аниқланмади
Пўрсилдок яралар (акантолитик)	Оғиз, бурун, ҳалқум шиллиқ қаватида, лабларнинг қизил ҳошиясида ёрқин қизил, оғриқсиз эрозияларни ҳосил қилувчи пуфакчалар.	Теридаги пуфакчалар	Николский симптоми	Цитологик текширувда янги эрозияларнинг тубидан олинган суртмалардаги акантолитик хужайралар; Хужайралараро боғловчи модданинг антигенларига IgG ўз-ўзининг хужайраларига қарши таначалар
Қизил ясси темираткини эрозив-яралари шакли	Кўпинча майда юзаки бир ёки бир нечта эрозиялар,	Жинсий органларнинг териси ва шиллиқ қаватидаги эрозия	Кўпинча аёлларда. Ҳалқалар, тизмалар ва	Терининг гистологик ва цитологик текширувида

	камрок фиброзли караш билан қопланган, нотўғри шакли яралар бўлиб, улар олиб ташланганида оғриқсиз қонаш кузатилади. Эрозия ва яраларнинг узок муддат мавжуд бўлиши билан тавсифланади, уларнинг атрофида одатда оқиш рангли тугунчалар гиперемик ва шишган асосда жойлашган бўлиши мумкин.	ва папулалар (тугунчалар), кўпинча четлари тишсимон, ўлчамлари 1 дан 4-5 см гача ёки ундан катта.	чизиклар ҳосил қилиш билан тошмаларнинг гуруҳланган жойлашишига мойиллик. Аксарият ҳолларда тошма қичишиш билан кечади ва симметрик тарзда оёқ-қўлларнинг букилувчи юзаларида, танада ва жинсий органларда жойлашади.	ўзига хос манзара
Кўп шакли экссудатив эритема	Пуфакчалар, ёрилганда оғриқли эрозия шаклланиши билан	Тери устида маржон тизмалар каби танга шаклидаги тошмалар. Доғлар ва/ёки шишган папулаларнинг чети бўйлаб – шишган валик, элементнинг маркази эса аста-секин чўкиб, цианотик тусга киради ("нишон", ёки "камалак" ёки "буқа кўзи" белгиси)	Дориларни қабул қилиш, герпес вирус инфекцияси билан боғлиқ	Тери биоптатининг гистологик текширувида ўзига хос манзара
Тизимли касалликлар				
Тизимли қизил югурук (ТҚЮ)	Оқимтир эрозияга учраган, четлари нотекис пиллакчалар	Терининг ўзига хос зарарланиши – ёнок соҳасининг эритемаси, дискоид ўчоқлар, тарқоқ эритематоз тошмалар; жинсий орган яралари унга хос эмас	Тизимли белгилар (буйраклар, МНТ, бўғимлар ва бошқ. зарарланиши) - ТҚЮ диагностик мезонлари	Иммунологик: ядрога қарши омил, ДНК га қарши таначалар
Рейтер синдроми	Оғриқсиз оғиз яралари	Конъюнктивит, уретрит, баланит,	Инфекциянинг касаллик	HLA-B27

		артрит, кератодермия	бошланиши билан хронологик алоқаси, хламидиялар ёки ичак инфекциясининг аниқланиши	
ИЯК (одатда Крон касаллиги, камроқ - носпецифик яралари колит)	Кўпинча ягона ҳолатлар, қайталанишлар камроқ	Ичакнинг яралари зарарланиши 100% ҳолларда, жинсий орган яралари кам учрайди, патергия синови унга хос эмас.	Тери ва кўзларнинг зарарланиши камроқ, МНТ - унга хос эмас. Ўзига хос эндоскопик манзара	Ичак биоптатларининг ўзига хос гистологик манзараси
Целиакия	Қайталанишлар камроқ учрайди	Тезлашган кўпикли нажас, кучли ҳид билан, стеаторея	Касалликнинг болалик даврида бошланиши, ESPGHAN мезонларига мувофиқлиги	Ичак шиллик каватининг биоптатидаги ўзига хос гистологик манзараси. HLA-DQ2 ва/ёки DQ8 IgA тўқима транслутаминаза асига, эндомизийга қарши таначалар
Темир/витами н В12/фолий кислотаси тақчиллиги	Яралар ҳар хил бўлиши мумкин	Хос эмас	Тақчилликни тўлдиришда яхшиланиши	Анемия, темир /витамин В12 / фолий кислотаси миқдорининг камайиши
MAGIC- синдром	БК учун хос афтали	Барчасида жинсий органлар яралари ва қайталанишлар мавжуд	БК да кесишган (overlap) синдром	БК учун хос бўлган гистологик манзара
Аутояллиғла ниш синдроми	Жуда кам	Болалик ёшида бошланади	Мезонлар	Генни аниқлаш
Юқумли касалликлар				
Ўткир некротловчи яралари гингивостом атит (Венсан)	Милк сўрғичларининг яллиғланиши ва некрози билан кечадиган стоматит, эрозиялардаги кулранг-яшил	Ўткир бошланиш иситма ва катталашган регионал лимфа тугунлари билан	Ўзига хос клиник манзара	Яралар юзасидан олинган кириндида урчуксимон фузобактерияла р ва спирохеталарни



	некротик қоплама			аниқлаш.
Оддий герпес	Кейинчалик эрозиялар шаклланишига олиб келувчи майда пуфакчалар тўплами	Кузатилмаган	Гуруҳланган пуфакчаларнинг қайталаниши	ПЦР усули билан қонда/сўлакда оддий герпес вирусини ва унга қарши таначаларни аниқлаш
Юқумли моноклеоз	Яралар кам учрайди, қайталанишлар йўқ	Иситма, тарқоқ лимфаденопатия, тонзиллит, фарингит, гепатоспленомегалия; БКнинг типик белгилари хос эмас	Бошланиши ўткир/ўткир ости, ўзига хос клиник-лаборатор манзара билан	ПЦР усули билан қонда/сўлакда ЭБВ ва унга қарши таначаларни аниқлаш; Қондаги лимфомоноцитоз, периферик қонда атипик моноклеар хужайраларнинг аниқланиши 2-3 ҳафтадан бошлаб 10% дан юқори
Заҳм	Кам оғриқли тугунчалар, кичик эрозиялар	Тери, жинсий органлар, перианал соҳанинг зарарланиши, лимфаденопатия	Тери зарарланишилари, лаборатория маълумотлари	Вассерман реакцияси
Липшютц-Чапин ўткир яраси	Вулва ва жинсий лабларнинг оғриқли некротик яралари, улар юзаки, юмшоқ асосга эга, четлари бўшашган, бузилган ва тубида кулранг-сарик сероз-йирингли ажратмалар. Яралар сони	Ўткир бошланиш иситма, титроқ, умумий дармонсизлик билан. Сурункали шаклида камдан-кам ҳолларда - афтозли стоматит ва тугунчали эритема билан бирга кечади	Ўзига хос клиник манзара яралар ажратмаларининг бактериоскопик текшируви натижалари билан биргаликда	Бактериоскопия да – грам-мусбат <i>Bacillus crassus</i> ва Дедерлейн қин таёқчаси аниқланади.

## БК ва КК да ичак белгиларининг дифференциал диагностикаси [2, 36]

Хусусиятлари	Крон касаллиги	Бехчет касаллиги
Э:А нисбати	$\text{Э} < \text{А}$	$\text{Э} > \text{А}$
Ичакдан ташқари белгилар: <ul style="list-style-type: none"> <li>• афтозли стоматит</li> <li>• жинсий органлар яралари</li> <li>• тугунчали эритема</li> <li>• артрит</li> <li>• веноз тромбоз</li> <li>• артериялар зарарланиши</li> <li>• кўзнинг зарарланиши</li> <li>• МНТ зарарланиши</li> <li>• умумий белгилар (иситма, корин оғриғи)</li> </ul>	<p>20%</p> <p>4%</p> <p>2-10%</p> <p>5%</p> <p>&lt;1%</p> <p>Хос эмас 3-6% (одатда ирит, эписклерит)</p> <p>&lt;1%</p> <p>тез-тез</p>	<p>100%</p> <p>95%</p> <p>50%</p> <p>20-60%</p> <p>15-40%</p> <p>1-10%</p> <p>45-60% (кўпинча орқа/ умумий увеит)</p> <p>5-30%</p> <p>кам ҳолларда</p>
Ичак белгилари: <ul style="list-style-type: none"> <li>• илеоцекал соҳанинг зарарланиши</li> <li>• тўғри ичакнинг зарарланиши</li> <li>• МИТ юқори қисмининг зарарланиши</li> </ul>	<p>40-60%</p> <p>10%</p> <p>5%</p>	<p>50-90%</p> <p>&lt;1%</p> <p>1%</p>
Перианал соҳанинг зарарланиши (окмалар, ёриқлар)	10-15%	1%
Асоратлар: тешилишлар / стриктуралар / окмалар, абсцесслар	2%/ 20-30%/ 17% Касалликнинг ўзига хос белгилари	25-50%/ 5-10%/ 8% Хос эмас, лекин эҳтимоли бор
Серологик маркерлар: <ul style="list-style-type: none"> <li>• дрожжилар сахаромицетларига (ASCA (IgA ва IgG)) қарши таначалар</li> <li>• IgM <math>\alpha</math>-энолазасига қарши таначалар</li> </ul>	<p>41-76%</p> <p>50%</p>	<p>28-49%</p> <p>67,5%</p>
HLA тизимининг генлари	HLA-B27, HLA-B5, HLA- DR2	HLA-B5(51), A10 (26)
Эндоскопик манзара	Гетероген, бўйлама "тошли йўл" турдаги яралар, кам ҳолларда афтали тури. Зарарланишнинг сегментли ёки диффуз шакли	Яралар чуқур, думалоқ ёки овал шаклда бўлиб, четлари узук-узук, кўтарилган, диаметри > 1 см. Афталар унга хос эмас. Ўчоқли зарарланишлар, одатда <5 та яра.
Патогномоник гистопатологик ўзгаришлар	Ноказеозли (некротламайдиган) эпителиоид гранулёма (30%)	Носпецифик нейтрофил ёки лимфоцитар флебит аортит билан/аортитсиз

Шундай қилиб, БК нинг тери-шиллик қавати белгилари турли хил клиник манзаралар билан тавсифланади, узоқ вақт давомида БК нинг бошқа белгиларисиз алоҳида мавжуд бўлиши мумкин, бунинг оқибатида бу беморлар узоқ вақт давомида ревматологлар томонидан эмас, балки бошқа ихтисосли шифокорлар томонидан кузатилади, бу кўпинча касалликнинг кеч ташҳисланишига олиб келади.

#### **Адабиётлар:**

1. Alpsy E. Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *Journal of Dermatology* 2016; 43: 620–632. doi:10.1111/1346-8138.13381
2. Rogers R.S III. Recurrent aphthous stomatitis in diagnosis of Behcet's disease. *Yonsei Med J.* 1997; 38:370–9
3. Zunt S.L. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin.* 2003; 21:33–9
4. Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2000; 19 (6):508–9.
5. Kaklamani V.G, Tzonou A, Markomichelakis N, Papazoglou S, Kaklamanis P.G. The effect of smoking on the clinical features of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 528: 323–7
6. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease. An analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997; 38:423–7
7. Alpsy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases. A multicenter study. *Br J Dermatol.* 2007; 157:9016
8. Mat C, Goksugur N, Ergin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 554–6.
9. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv.Ophthalmol.* 2005; 50, 4: 297-350
10. Al-Rawi Z., Sharquil Kh., Al-Arail A. In: Behcet's disease. Clinical aspects. Baghdad, 2002; p.12-13
11. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J.* 1997; 38: 380–9.
12. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesion in Behcet's disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22:379–90

13. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F and Alpsy E Mucocutaneous Manifestations of Behcet's Disease. *Front. Med.* 2021; 7:613432. doi: 10.3389/fmed.2020.613432
14. Demirkesen C., Man C. A critical clinicopathologic evaluation of nodular lesions of Behcet's disease. *BD News*, 2001; v.2, 2: 3
15. Mat C.M, Demirkesen C, Melikoglu M, Yazici H. Behcet's syndrome. In: Sarzi-Puttuni P, Doria A, Girolomoni G, Kuhn A, editors. *The skin and autoimmune disease*. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 185–20
16. Champs C., Davatchi F. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. In: 10th International conference on Behcet's disease. Berlin, 2002, June, 27-29
17. Kutlubay Z, Mat CM, Aydin O, Demirkesen C, Calay O, Engin B, et al. Histopathological and clinical evaluation of papulopustular lesions in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(6. Suppl 94):101–6.
18. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, et al. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(11):1450–2
19. Alpsy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu H.R, Basaran E. Histopathological and immunofluorescence findings of non-follicular lesions in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17:521–4. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00625.x
20. Boyvat A, Heper AO, Kocyigit P, Erekul S, Gurgey E. Can specific vessel based papulopustular lesions of Behcet's disease be differentiated from nonspecific follicular-based lesions clinically *Int J Dermatol.* 2006; 45:814–8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02797.x
21. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcers. *Acta Derm Venereol.* 1992;72:286
22. Callen PR. Sweet's syndrome-a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:34
23. Aydin F, Senturk N, Yildiz L, et al. Behcet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:106–7.
24. Nelson C.A, Stephen S, Ashchyan H.J, James W.D, Micheletti R.G, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses. Part I. Pathogenesis, sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79(6):987–1006.
25. Alpagut U, Ugurlucan M, Dayioglu E. Major arterial involvement and review of Behcet's disease. *Ann Vasc Surg.* 2007; 21(2):232–9.
26. Tuzun H, Sayin A, Karaozbek Y, Erdağ A, Coskun H, Vural FS. Peripheral aneurysms in Behcet's disease. *Cardiovasc Surg.* 1993; 1(3):220–4.

27. Tuzun H, Besirli K, Sayin A, Vural FS, Hamuryudan V, Hizli N, et al. Management of aneurysms in Behcet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery*. 1997; 121(2): 150–6.
28. Yalcindag FN, Batioglu F. Pathergy-like reaction following intravitreal triamcinolone acetonide injection in a patient with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16 (4):181– 3.
29. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43(5): 692–700
30. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 901–7.
31. Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG, Kaplan G, Gogus F, Yazici H, et al. Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *J Immunol*. 2006; 177: 6415–21.
32. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:2291–5.
33. Cosgun S, Seyahi E, Mat C, Yazici H. Female Behcet's syndrome patients have more severe oral ulceration. XI International congress on Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22: 86.
34. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, Weinberger A. Recurrent aphthous stomatitis in Behcet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28(5):1936
35. Keogan MT. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2009; 156 (1): 1–11.
36. Rogers RS 3rd. Pseudo-Behcet's disease. *Dermatol Clin*. 2003; 156 (1): 49–6

## 12-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИДА ЛАБОРАТОРИЯ КЎРСАТКИЧЛАРИ

БК диагностикаси учун специфик лаборатор маркерлар мавжуд эмас.

Баъзи беморларда ўртача даражали анемия, нейтрофил лейкоцитоз ва тромбоцитоз кузатилади. Касалликнинг фаол босқичида ўткир фазада оқсиллар (СРО, неоптерин, зардоб А амилоиди (SAA)), яллиғланиш цитокинлари, калпротектин, ЭЧТ, ревматоид омил,  $\alpha 1$ -антитрипсин,  $\alpha 2$ -макроглобулин ва бошқаларнинг миқдори ошади [1,4]. Қон зардобидаги иммуноглобулинлар, айниқса IgA миқдори ҳам ошади, криоглобулинемия аниқланиши мумкин, лекин, одатда, антинефтрофил цитоплазматик қарши таначалар аниқланмайди [5].

Фекал (зардобли эмас) калпротектиннинг ошиши БК ичак шаклининг зўрайиши билан боғлиқ. Меъда-ичак трактининг зарарланиши бўлган беморларнинг 28-49% да дрожжилар сахаромицетларига (ASCA (IgA ва IgG)) қарши таначалар, 67,5% да IgM  $\alpha$ -энолазасига қарши таначалар аниқланади [6].

Юқорида кўрсатилгандек, БК нинг тромбозли асоратлари бўлган беморларда, аФЛ, С ва S оқсиллари, антитромбин III етишмовчилиги, V омил (Лейден) ва протромбин (20210A) генларида мутациялар аниқланиши мумкин[3].

Беморларнинг тахминан 60% ида HLA-B5 (51), баъзи мамлакатларда эса (Япония) – HLA-A10 (26) антигенлари бўйича ижобийдир. HLA-B5 (51) бўйича ижобийлик БК нинг клиник белгилари ёки оғирлик даражаси билан боғлиқлиги кузатилмади. HLA-B5(51) бўйича ижобийлик БК нинг диагностик мезони бўлиб ҳисобланмайди [2,7].

### Адабиётлар:

- 1.Алекберова З.С., Лисицына Т.А. Болезнь Бехчета. Российские клинические рекомендации. Ревматология/ под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. с.210-228.
- 2.Самсонов М.Ю., Насонов Е.Л., Прокаева Т.А. с соавт. Сывороточный неоптерин при болезни Бехчета. Клини.Мед. 1995; 5: 53-55
3. Adam B., Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. J.Eur.Acad.Dermat.Venerol. 2004; 18: 318-320
4. Lopalco G, Lucherini OM, Vitale A, Talarico R, Lopalco A, Galeazzi M, Lapadula G, Cantarini L, Iannone F. Putative Role of Serum Amyloid-A and Proinflammatory Cytokines as Biomarkers for Behcet's Disease. Medicine (Baltimore). 2015; 94(42): e1858. doi: 10.1097/MD.0000000000001858.

5. Omma A, Sandikci SC, Colak S, Tecer D, Yucel C, Ozbalkan Z. Serum calprotectin and ischemia modified albumin levels as markers of disease activity in Behçet's disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018; 35(6):609-613. doi: 10.5114/pdia.2017.71269.
6. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet's disease. *Surv.Ophthalmol.* 2005; 50(4): 297-350
7. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi Th. Gastrointestinal Behçet's disease: A review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(13): 3801-3812. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3801.

### 13-БОБ. БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШ

БК, аслини олганда, сурункали касаллик бўлиб, зўрайишлар ва ремиссиялар билан тавсифланади, бу даврда тактика ўзгариши мумкин, бироқ, энг муҳими, даволаш деярли ҳаёт давомида амалга оширилиши керак, гарчи бу ҳар доим ҳам қониқарли натижаларга олиб келмаса ҳам. Даволаш кўп жихатдан ҳар бир беморда касалликнинг белгилари ва оғирлик даражасига боғлиқ эканлиги таъкидланади [1]. Бундай ҳолда, бошқа маълум фактларни ҳам ҳисобга олиш лозим, масалан, 25 ёшгача касал бўлиб қолган эркакларда олдиндан маълум бўлган ёмон башорат.

Эрта ташҳисот ва мувофиқ даволаш – МНТ нинг зарарланиши ва кўришнинг тўлиқ йўқолиши каби БК нинг жиддий белгилари ва асоратларининг ривожланиш эҳтимолини камайтиришнинг асосий шартларидир.

БК ни даволашда қўлланиладиган препаратларнинг кенг таъсир доираси ҳайратга солади, бу асосий касаллик клиник белгиларининг хилма-хиллиги – башорат жиҳатидан нисбатан енгилдан ўта оғир симптомлар ва БК табиий кечишининг ўзгарувчанлиги билан белгиланади. Қизиғи шундаки, БК да қўлланиладиган препаратларнинг фақат чекланган миқдори самарали эканлиги РНТ ларда исботланган, бошқа кўпгина дори воситаларининг қўлланилиши эса кузатув тадқиқотлари натижасида олинган тажрибага асосланган [2, 3]. Бугунги кунга қадар БК да ўтказилган РНТ лар, асосан, тери-шиллик ва офталмологик белгиларни даволашга қаратилган бўлиб, томирли, неврологик ва меъда-ичак белгиларига даҳлсиз бўлган.

Ревматизмга қарши кураш бўйича Европа лигасининг (EULAR) БК ни даволаш бўйича тавсиялари ҳар 10 йилда янгиланади. 2018 йилги тавсияларнинг сўнгги редакцияси олдингисидан бешта янги умумий тамойиллар ва томирлар зарарланишларини жарроҳлик даволаш бўйича битта қўшимча тавсия билан фарқ қилади. Энг муҳим тамойиллар беморларни энг муносиб парваришлаш учун мултидисциплинар умумий ишнинг муҳимлигини таъкидлайди, ва даволаш мақсадини – органларнинг қайтмас зарарланиши ривожланишини олдини олиш учун яллиғланишни тезлик билан бартараф қилиш сифатида белгилайди [4]. 2019 йилда S.N. Esatoglu ва G. Hatemi [5] тавсиялари янги дори препаратлари ҳақидаги сўнгги маълумотларни ҳисобга олган ҳолда янгиланди.

2018 йилги EULAR ва 2018 йилги Россия Ревматологлар Ассоциациясининг (РРА) тавсияларига асосланган БК ни доривор даволашнинг асосий ёндашувлари кўрсатилган [6].

Тамойиллар ва тавсиялар



## **Кенг камровли тамойиллар**

- БК сурункали касаллик бўлиб, зўрайиш ва ремиссияларнинг алмашиб туриши билан тавсифланади ва БК ни даволаш мақсади – зўрайиш даврида яллиғланишни тезлик билан бостириш, қайталанишлар сонини камайтириш ва органларнинг қайтмас зарарланишини олдини олишдир.
- БК бўлган беморларни энг муносиб парваришlash учун мултидисциплинар ёндашув талаб қилинади.
- Даволаш беморнинг ёши, жинси, органлар зарарланишининг тури ва оғирлигига, шунингдек, унинг хоҳишига қараб якка тартибда бўлиши керак.
- БК нинг офталмологик, томирли, неврологик ва меъда-ичак белгилари янада оғир башорат билан боғлиқ бўлиши мумкин.
- Кўпгина беморларда касаллик белгилари вақт ўтиши билан яхшиланиши мумкин.

## **Тери-шиллик белгилари**

- Оғиз бўшлиғи ва жинсий органлар шиллик қаватининг яраларини даволаш учун глюкокортикоидлар (ГК) маҳаллий қўлланилиши лозим.
- Тери-шиллик белгилари, биринчи навбатда, тугунчали эритема ва жинсий органларнинг яралари қайталанишини олдини олиш учун колхицин қўлланилиши шарт.
- Оддий ҳуснбузарни даволашда қўлланиладиган маҳаллий ва/ёки тизимли косметика воситалари қўшимча равишда тугунча-пуфакчали ва/ёки акнесимон тошмаларда тавсия этилади.
- БК да оёқ яралари сурункали веноз етишмовчилик ёки облитерацияловчи васкулит туфайли юзага келиши мумкин, шунинг учун бундай беморларни назорат қилиш дерматологлар ва/ёки томир жарроҳлари билан биргаликда амалга оширилиши керак.
- Рефрактер ҳолатларда азатиоприн (АЗА), талидомид, интерферон- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), ўсма некрози омили- $\alpha$  (ЎНО- $\alpha$ ) ингибиторлари ва апремиласт каби препаратларни буюриш лозим.

## **Кўзнинг зарарланиши**

- БК бўлган беморларда увеитни даволаш офталмологлар билан яқин ҳамкорликни талаб қилади, терапиянинг мақсади ремиссияга эришиш ва уни сақлаб қолишдир.
- Кўзнинг орқа сегментига таъсир қилувчи БК ва кўзнинг яллиғланиш касаллиги бўлган ҳар қандай бемор АЗА, циклоспорин (ЦсА), ИФН- $\alpha$  ёки ЎНОи- $\alpha^*$  қабул қилишлари зарур. Тизимли ГК лар фақат АЗА ёки бошқа иммуносупрессантлар билан биргаликда буюрилиши шарт.

- Кўриш қобилиятини йўқотиш хавфини туғдирадиган ўткир увеитнинг бирламчи ёки такрорий эпизодларида ГК, ЎНОи-α\* ёки ИФН-α нинг юқори дозалари кўрсатилган. Тизимли даволашга қўшимча равишда, увеитнинг бир томонлама зўрайиши бўлган беморларда интравитреал ГК инъекцияларидан фойдаланиш мумкин. Ёмон башорат омилларига – ёши, эркак жинси ва БК бошланишининг эрта ёшига эга алоҳида олдинги увеит бўлган беморлар учун иммуносупрессантларни тизимли қўллаш кўрсатилган.

### **Ўткир чуқур веналар тромбози**

БК да ўткир чуқур веналар тромбози бўлса, ГК ва иммуносупрессантлар, масалан, АЗА, циклофосфамид (ЦФ) ёки ЦсА қўлланилади.

### **Рефрактер веноз тромбози**

Даволашга рефрактер бўлган веноз тромбозли беморларда ЎНОи-α билан даволаш кўрсатилади. Агар қон кетиш хавфи паст бўлса, ҳамда ўпка аневризмаси истисно қилинса, антикоагулянтлар буюрилиши мумкин.

### **Артериялар зарарланиши**

- БК да ўпка артерияси аневризмаларини даволаш учун юқори дозаларда ГК ва ЦФ тавсия этилади. Рефрактер ҳолатларда ЎНО-α ингибиторларини қўллаш керак. Ўпкадан қон кетиши ёки қон кетиш хавфи юқори бўлган беморларда очиқ жарроҳлик операциясини эмас, балки артериал эмболизацияни танлаш афзалроқдир.
- Периферик артериялар ёки аорта аневризмаси бўлган беморларда операциядан олдин ГК ва ЦФ билан консерватив даволашни ўтказиш лозим. Ҳаётга хавф солувчи белгилар пайдо бўлса, жарроҳлик даволаш ва артерияларни стентлаш кўрсатилган.

БК да меъда-ичак трактининг зарарланиши эндоскопик ва/ёки бошқа визуаллаштириш усуллари билан тасдиқланиши шарт. НЯҚВ билан боғлиқ яралар, ИЯК ва сил каби инфекцияларни истисно қилиш керак.

### **Меъда-ичак трактининг (МИТ) рефрактер/оғир зарарланиши**

- БК бўлган беморда тешилиш (перфорация), ичак тутилиши ва меъда-ичакдан қон кетиш ҳолатларида жарроҳнинг шошилишч маслаҳати зарур.
- БК бўлган беморларда МИТ зарарланишларининг зўрайиши даврида 5-аминосалицил кислотаси ҳосилалари (сулфасалазин, месалазин) ёки АЗА каби касалликни ўзгартирувчи препаратлар билан биргаликда ГК ларни қўллаш кўрсатилади. Оғир ва/ёки рефрактер ҳолатларда ЎНОи-α\* ва/ёки талидомид буюрилиши керак.

### **МНТ зарарланиши**

- БК да марказий нерв тизимининг ўткир паренхиматоз зарарланишида, ГК нинг юқори дозалари кейинги секин-асталик билан камайтирилиши билан,

иммуносупрессантлар, масалан, АЗА билан биргаликда буюрилиши лозим. Бундай беморларда ЦсА ни тайинлашдан воз кечиш керак.

- ЎНО-α га моноклонал қарши таначалар марказий нерв тизимининг оғир касалликларида ёки рефрактер беморларда биринчи қатор препаратлари сифатида қўлланилади.
- Мия веноз синуслари тромбозининг биринчи эпизоди ГК нинг юқори дозаларини қўллашни, сўнгра секин-асталик билан камайтиришни талаб қилади. Антикоагулянтлар қисқа муддатга буюрилиши лозим ва экстракраниал томирлар иштирокини аниқлаш учун скрининг ўтказилиши зарур.

### **Бўғимларнинг зарарланиши**

- БК да ўткир артрити бўлган беморлар биринчи навбатда колхицин билан даволанади.
- Ўткир моноартрит ГК ни бўғим ичига юбориш йўли билан бартараф қилиш мумкин.
- Қайта ёки сурункали артрит ҳолатларида АЗА, ИФН-α ёки ЎНОи-α ни буюрилиши керак.

Изоҳ: \*ЎНО-α ингибиторлари орасида адалимуаб (Хумира) ноинфекцион увеит (шу жумладан, БК да) ва БК нинг ичак шакли учун кўрсатмаларга мувофиқ расмий равишда рўйхатга олинган.

### **Глюкокортикоидлар (ГК)**

БК да ГК яллиғланиш жараёнини бостириш мақсадида кенг қўлланилади, лекин 1971 йилда O'Duffy ва бошқалар [7], ГК ни қабул қилиш фониди хам қайталанишлар, зўрайиш ва ҳатто БК нинг янги белгилари пайдо бўлиши мумкинлигига эътиборни қаратдилар. ГК турли шаклларда қўлланилади – клиник белгиларга қараб маҳаллий шаклидан томир ичига юбориладиган пулс-терапиягача, бироқ уларнинг самарадорлиги ҳақида расмий маълумотлар йўқ. ГК дозалари одатда симптомларнинг оғирлигига қараб эмпирик тарзда танланади. ГК таркибли малҳамларнинг маҳаллий қўлланилиши оғиз бўшлиғи ва жинсий органлар яраларида паллиатив таъсир кўрсатиши мумкин. Артритда ГК нинг бўғим ички инъекциялари фойдали бўлиши мумкин. Енгил кечувчи олдинги увеитда ГК (преднизолон 1%, дексаметазон 0,1%, триамцинолон) кунига 3-6 марта томчилар шаклида буюрилади. Увеитнинг бир томонлама зўрайиши бўлган беморларга тизимли терапияга қўшимча равишда ГК ни интравитреал (шишасимон тана ичига) юбориш кўрсатилади.

БК бўлган ҳар бир беморга кўриш қобилятини йўқотиш билан хавф солувчи кўзнинг орқа сегментларида яллиғланиш жараёни, бирламчи ёки қайталанувчи ўткир увеит ҳолатларида, ГК ни юқори дозада (преднизолон

(ПРЕД)) кунига 0,5-1 мг/кг ёки метилпреднизолон (метилПРЕД) эквивалент дозада) ичиш тавсия этилади. Оғир увеит бўлган беморлар, айниқса, кўзнинг икки томонлама зарарланишида, ГК билан пулс-терапия ўтказилади (1 г метилпреднизолон томир ичига 3 кун кетма-кет). ГК билан пулс-терапия, шунингдек, нейропсихиатрик, меъда-ичак трактининг зарарланиши (ўткир қорин, қон кетиши), ўпка артерияси аневризмаларининг шаклланиши, асептик ўткир менингит ва бошқалар каби БК нинг кўздан ташқари шаклларида ҳам қўлланилади. Охирги ҳолларда ГК ЦсА ёки бошқа иммуносупрессив препаратлар (АЗА, циклофосфамид (ЦФ)), ИФН- $\alpha$  ёки ЎНОи- $\alpha$  билан биргаликда буюрилади. Монотерапия шаклидаги ГК фақат паллиатив даволаш сифатида кўриб чиқилади.

ГК нинг юқори дозаларини узоқ муддатли қўллашдан четланиш керак, айниқса, кўзнинг орқа сегменти иштирок этганда, чунки стероидларга қарши чидамлилик пайдо бўлиши мумкин, тромбоз ҳамда бошқа бир қатор ножўя таъсирлар хавфи ошади [8].

БК да ГК нинг самарадорлиги адабиётда доимий равишда муҳокама қилинади, аммо БК нинг тери-шиллик белгиларига нисбатан, плацебо билан солиштирилганда, 27 ҳафта давомида ҳар 3 ҳафтада 40 мг дозада метилпреднизолон ацетатни мушак ичига юбориш самарадорлигини баҳоловчи РНТ маълумотларини тақдим этадиган фақат битта мақола нашр этилган [9]. Муаллифлар, жинсий органлар ва оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг яралари, псевдофолликулит ва артрит каби БК белгиларига ГК лар ижобий таъсир қилмаслигини кўрсатдилар. Ушбу даволашнинг ижобий таъсири фақат БК бўлган аёлларда тугунчали эритемага нисбатан қайд этилган.

Колхицин БК да 1980 йилдан бери қўлланилади. Илгари БК нинг деярли барча белгиларида биринчи қатор препарати сифатида қўлланилган бўлса, ҳозирда у учта РНТ нинг расмий далиллари билан, тери-шиллик белгилари ва артритнинг бошланғич даволашида қўлланилади [2, 5]. Биринчи тадқиқотда 24 ҳафта давомида кунига 1,5 мг колхицин ёки плацебо олган, асосан БК нинг шиллик қават белгилари бўлган 35 та бемор иштирок этди [10]. Ушбу тадқиқотда колхицин фақат тугунчали эритема ва БК нинг бўғим белгиларига қарши афзаллигини кўрсатди. Иккинчи икки томонлама яширин РНТ 2 йил давомида колхицин (тана вазнига қараб 1-2 мг/кун) ёки плацебо қабул қилган, фаол тери-шиллик белгилари бўлган 116 та беморни ўз ичига олди [11]. Натижада, колхицин аёлларда жинсий органлар яралари, тугунчали эритема ва артритни, лекин эркакларда фақат артритни даволашда плацебодан устун туриши кўрсатилди. Тадқиқотда иштирок этган беморлар 15 йилдан кейин қайта баҳоланди [12]. Натижалар шуни кўрсатдики,

колхицинни узлуксиз кўллаш БК нинг кечишига сезиларли таъсир кўрсатмади, чунки у бошқа зарарланган тизим органларида иммуносупрессив препаратларга бўлган эҳтиёжни камайтирмади. Эрон РНТ, аввалги турк тадқиқотлари каби, асосий органлар иштирокисиз БК бўлган 169 та беморни қамраб олди, ва эркаклар ва аёллар ўртасида сезиларли фарқларсиз, касалликнинг умумий фаоллигини камайтиришда колхициннинг плацебодан устунлигини кўрсатди [13].

Колхициннинг асосий таъсир механизми унинг тубулин оксиленинг  $\alpha/\beta$ -суббирликлари билан боғланиш қобилияти билан белгиланади, бу эса цитоскелетнинг асосий компонентлари бўлган микроайчаларнинг бирикиши ва полимеризациясининг блокланишига олиб келади. Бу, ўз навбатида, биринчи навбатда миелоид ва эндотелиоцитлар функционал фаоллигининг кўплаб бузилишларига сабаб бўлади: митоз, миграция, бўлиниш, фагоцитоз, хужайра ичида ташиш, ион каналлари функцияси, цитокинлар, хемокинлар синтези ва адгезия молекулаларининг экспрессияси. Хужайра даражасида колхицин нейтрофилларнинг хемотаксисини, уларнинг адгезиясини, яллиғланиш соҳасига мобилизацияси ва рекрутланишини, супероксид радикаллар ва бошқаларнинг синтезини ингибирлайди. Микроайчалар полимеризацияси бузилишининг муҳим асорати, инфламмасома NLRP3 компоненти (nucleotidebinding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domaincontaining-3, ёки Nod-like receptor protein 3) – каспаза-1 ферменти фаоллашувининг бостирилиши, бу фермент про-ИЛ-1 $\beta$  – фаол бўлмаган ўтмишдошидан 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) интерлейкин ҳосил бўлишини бошқаради. ИЛ-1 $\beta$ , ўз навбатида, туғма иммунитет реакцияларини, шу жумладан бошқа "яллиғланиш" медиаторлари (ИЛ-6, ИЛ-8) синтезини, "иммун" хужайралар фаоллашишини бошқаради, кўплаб метаболик ва декструктив таъсирларга эга [14]. БК да иммуносупрессив препаратлар кўп йиллар давомида кўлланилади, биринчи навбатда – ЦФ (1969 йилдан), АЗА (1974 йилдан) ва ЦсА (1988 йилдан).

Азатиоприн (АЗА) (антиметаболитлар гуруҳининг иммуносупрессанти) – бугунги кунда БК да энг кўп буюриладиган иммуносупрессив воситадир, чунки унинг узок муддатли башоратни баҳолашда самарадорлиги РНТ ларда тасдиқланган, бу тадқиқотлар АЗА ни эрта тайинлаш қайталанишлар частотасини камайтиришини, ҳамда увеит, айниқса орқа шаклида, жинсий органлар яралари, артрит, томирли ва неврологик белгиларда яллиғланишни бостиришини кўрсатди [15, 16]. Яқинда ўтказган, ўртача 14 йил давомида кузатилган, БК бўлган 531 та россиялик беморларда увеитни турли хил иммуносупрессив даволаш режаларининг самарадорлигини баҳолаш бўйича тадқиқотимизда, АЗА ҳам кўз ички яллиғланишини енгиллаштирадиган, ҳам

БК нинг умумий фаоллигини камайтирадиган энг самарали дори препарати эканлиги кўрсатилди [17]. Кўпчилик муаллифлар узок муддат қўллаганда препаратнинг нафақат самарадорлигини, балки хавфсизлигини ҳам таъкидлайдилар. АЗА нинг одатий дозаси кунига 1-2,5 мг/кг (камида 200 мг) ни ташкил қилади ва тўлиқ таъсир бошланиши учун ўртача 3 ой талаб қилинади. Кўпинча АЗА ЎНО- $\alpha$  ингибиторлари билан бир вақтда буюрилади, аммо баъзи тадқиқотлар ушбу препаратлар комбинациясидан ҳеч қандай фойда бўлмаганини кўрсатдилар [18]. АЗА нинг ИФН- $\alpha$  билан комбинациясида миелосупрессия хавфининг ошиши ҳақида унутмаслик лозим [19].

Циклоспорин А (ЦсА) селектив иммуносупрессив фаолликка эга бўлган энг кучли дори препаратларидан бири бўлиб, у нафақат трансплантологияда, балки одамнинг кўплаб иммун-яллиғланиш касалликларининг фармакотерапиясида ҳам қўлланилади. ЦсА учун асосий нишон-хужайралар CD4-T лимфоцитлари бўлиб, уларнинг фаоллашиши иммун жавоб ривожланишига асосланади [20].

Увеитни, шу жумладан БК да, даволашда ЦсА 1983 йилдан бери қўлланилмоқда. Увеитни даволашда препаратни қўллаш учун асос R. Nussenblatt ва бошқаларнинг экспериментал маълумотлари бўлди [21], уларга кўра, ЦсА қайталанувчи аутоиммун увеоретинитни бостиришга қодир эканлиги аниқланди.

БК да ЦсА самарадорлиги кўплаб РНТ ларда, кўпинча бошқа препаратлар, хусусан, ГК, хлорамбуцил [22, 23] ва колхицин [24] билан биргаликда қўлланилишида намоён бўлган. Препарат кўпинча кўзнинг зарарланишида буюрилади, бунда зўрайишлар частотаси ва оғирлик даражасининг пасайиши қайд қилинади, натижада кўриш функцияси яхшиланади [23, 25]. Ушбу даволашда бир вақтнинг ўзида БК нинг бошқа кўринишлари ҳам камаяди - тери-шиллик [25], бўғимлар ва жинсий органлар яралари [24]. ЦсА нинг тромбофлебитга қарши самарадорлиги қайд этилган [26]. БК бўлган россиялик беморлар гуруҳида, шунингдек, ЦсА АЗА билан бир қаторда кўз ички яллиғланишни бартараф қиладиган ва БК нинг умумий фаоллигини камайтирадиган энг самарали иммуносупрессант эканлиги намоён этилди [17].

ЦсА асосан кунига 5 мг/кг дозада буюрилади, таъсирга эришилганда, дозани кунига 3 ёки ҳатто 1 мг/кг га камайтириш мумкин. Препарат бутунлай тўхтатилганда, одатда, увеитнинг зўрайиши содир бўлади [27]. Шунингдек, тутиш керакки, ЦсА ва АЗА ни бир вақтда қўллаш қонда ЦсА концентрациясининг пасайишига ва унинг самарадорлигининг камайишига олиб келиши мумкин [28]. Баъзи ҳолларда ЦсА ни узок муддатли қўллаш

ножўя таъсирлар туфайли чекланган бўлиши мумкин, жумладан: неврологик, гирсутизм, милклар гиперплазияси, меъда-ичак бузилишлари, нефротоксиклик, қон босимининг ошиши [2, 3, 29]. Буйрак функциясини қатъий назорат қилишни (ҳар 6 ҳафтада креатинин ва коптокчалар филтрациясини аниқлаш) талаб қиладиган, ЦсА га боғлиқ қайтар нефротоксиклик алоҳида эътиборни, шунингдек, клиник қон таҳлиллари ва жигар функциясини кузатишни ҳам талаб қилади [29]. Препаратнинг потенциал нейротоксик таъсири туфайли БК ва ҳозирги ёки бошидан ўтказган неврологик бузилишлари бўлган беморларга ЦсА ни буюришдан четланиш тавсия этилади. Агар БК бўлган беморларда марказий нерв тизимининг паренхиматоз зарарланиши билан боғлиқ бўлган неврологик белгилар пайдо бўлса, ЦсА бекор қилиниши керак [30].

Циклофосфамид (ЦФ) – тез таъсир қилувчи алкиловчи цитотоксик препаратдир. БК да ЦФ нинг энг катта самарадорлиги артериал аневризмалари, биринчи навбатда, ўпка артерияси аневризмаларида аниқланади. Бундай беморларга ЦФ билан биргаликда ГК нинг юқори дозаларда вена ичига юбориладиган индукцион терапияси, сўнгра йил давомида ҳар ойда 1000 мг ЦФ ни томир ичига юбориш, ва иккинчи йил давомида ЦФ ни ҳар 2 ойда бир марта томир ичига юборишга "ўтиш" кўрсатилган [4, 6, 31]. Шунингдек, ўпка аневризмаларини ЦФ ва ГК билан операциядан олдин даволаш жарроҳликдан кейинги асоратлар ва қайталаниш хавфини камайтиради [32]. 6-12 ой давомида 500-1000 мг дозада ЦФ билан ҳар ойлик пулс-терапияси, агар препарат яхши ўзлаштирилса, у йирик веналар ва артериялар тромбози бўлган беморларга кўрсатилади [4,6,33]. МНТ нинг оғир паренхиматоз зарарланиши бўлган баъзи беморларга ҳам ЦФ (м2 тана юзасига 600 мг) – 1, 2, 4, 6, 8-кунларда томир ичига томчилаб юбориш, сўнгра ҳар 2 ойда камида 12 ой давомида буюрилади (ЦФ дозалари, қўллаш усули ва даволаш давомийлиги бемор ҳолатининг оғирлигига, клиник таъсирига ва чидамлигига боғлиқ). ЦФ нинг ножўя таъсирлари маълум (геморрагик цистит, ўпка фибрози ва бошқалар), лекин БК бўлган беморларда ЦФ бўйича назорат тадқиқотлари ўтказилмаганлиги сабабли, бу салбий таъсирларнинг частотаси ҳақида аниқ маълумотлар йўқ.

Апремиласт (АПР) – БК ни даволашда кичик молекулалар (сигнал йўллари блокаторлари) янги синфининг вакили бўлган перорал фосфодиэстераза 4 (ФДЭ4) ингибиторидир. АПР хужайра ичидаги ўзига хос ФДЭ4 ферментини ингибирлайди, бу ЎНО- $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-22 ва бошқа яллиғланиш цитокинлари ишлаб чиқаришининг пасайиши туфайли яллиғланиш реакциясининг бостирилишига, шунингдек, баъзи яллиғланишга қарши цитокинлар масалан, ИЛ-10 миқдорининг ўзгаришларига олиб келади.

Клиник амалиётда АПР одатда, ген-муҳандислик биологик препаратлари (ГМБП) билан даволаш бирон-бир сабабга (инфекциялар, ГМБПни кўллашнинг ўзига хос хусусиятлари) кўра кўлланилмайдиган беморларга буюрилади. АПРни ҳамроҳ касалликлари бўлган беморларга эрта тайинланиши мумкин (масалан, БК бўлган беморларда гепатотоксиклик хавфи). БК да оғиз яраларини даволашда АПР самарадорлиги икки томонлама яширин, плацебо-назорат остидаги 2-фаза [34] ва 3-фаза [35] тадқиқотларида текширилди. РНТ нинг “RELIEF” 3-фазасида [35] фаол оғиз бўшлиғи яралари бўлган ва аввал камида битта нобиологик препарат билан даволанган БК бўлган 207 та катта ёшли беморлар иштирок этди. Олинган натижаларга кўра, дори препаратини кўллаш яралар соҳасидаги оғрикни, бошланғич даражага нисбатан, 42,7 ўринга камайтиришга имкон берди. Плацебони қабул қилганда эса, оғриқ 18,7 ўринга камайди. Апремиластни қабул қилиш билан боғлиқ бўлган ножўя таъсирлар орасида кўпроқ диарея, кўнгил айланиши, бош оғриғи ва юқори нафас йўлларидаги инфекциялари кузатилди. 2021 йилда АҚШ озиқ-овқат маҳсулотлари ва дори воситаларнинг санитар назорати бошқармаси (Food and Drug Administration, FDA) РНТ нинг “RELIEF” 3-фазаси [35] натижаларига таяниб, БК бўлган катта ёшли беморлардаги оғиз бўшлиғи яраларини даволаш учун Отелсла/ Otezla (апремиласт/apremilast) препаратини тасдиқлади.

Сўнгги нашрларга биноан, АПР яралар сонини, оғиз бўшлиғи яраларидаги оғрикни камайтиришда самарали бўлади, шунингдек, яраларни даволаш вақтини қисқартиради ва стоматитнинг ремиссиясини қувватлайди [36, 37]. У шунингдек, колхицин ва бошқа иммуносупрессантларга чидамли бўлган жинсий органлар яралари, тери ва бўғимларнинг зарарланишларига қарши самарали бўлган, аммо унинг БК даги органларнинг оғир зарарланишига қарши самарадорлиги ҳали ҳам номаълум [38, 39]. Бундан ташқари, беморларнинг 30% га яқини нохуш ҳодисалар туфайли препарат қабул қилишни тўхтатганлар [37-39]. М. Vieira ва бошқалар томонидан ўтказилган тадқиқотда [38], ҳақиқий клиник амалиётда АПР билан даволаш фонидида нохуш ҳодисаларнинг юқори частотаси (66%) қайд этилди. Асосий нохуш ҳодисалар – диарея (38%), кўнгил айланиши (34%) ва бош оғриғи (32%) бўлган. L. Hirahara ва бошқалар томонидан яқинда ўтказилган кузатув тадқиқоти [40], афтозли стоматитга қарши 3 ой давомида АПР билан колхициннинг биргаликдаги терапиясининг самарадорлигини кўрсатди [41,43].

БК да АПР ни 30 мг дан кунига 2 марта, эрталаб ва кечқурун, тахминан 12 соатлик интервал билан кўллаш тавсия этилади.

Бошқа иммуносупрессантлар



Метотрексат ҳафтасига 5-15 мг дозада, одатда БК нинг чидамли бўғим ва тери-шиллик белгиларида қўллаш мумкин. Метотрексатнинг кўзлар зарарланишида ва нерв тизимининг зўрайиб бораётган зарарланиши ҳолатларида самарали эканлиги исботланган [42,44, 45].

Хлорбутин (Лейкеран) назоратсиз тадқиқотларда марказий нерв тизимининг паренхиматоз зарарланиши ва увеитни даволашда самарали бўлди, аммо жиддий ножўя ҳодисалар, биринчи навбатда, хромосома аномалиялари ва гематологик ёмон сифатли ўсмалар, сўнгги йилларда ушбу препаратни қўллашга тавсия этилмаслигига сабаб бўлди. 5-аминосалицил кислотаси ҳосилалари (сулфасалазин (2 г/кун)/месалазин (2-4 г/кун)) Бехчет касаллигида меъда-ичак трактининг енгил ва ўртача зарарланишларида кўрсатилган [53, 54].

Интерферон-алфа (ИФН- $\alpha$ ) – иммуномодуляцион, вирусларга қарши ва пролиферацияга қарши хусусиятларга эга бўлган плейотроп цитокиндир. Препарат иккита рекомбинант изотиплар (ИФН- $\alpha$ 2а ва ИФН- $\alpha$ 2б) кўринишида вирусли гепатит С ва айрим гематологик ва солид ёмон сифатли ўсмаларни даволаш учун тасдиқланган. 1986 йилда D. Tsambaos ва бошқалар [55], БК нинг эҳтимолий вирусли келиб чиқиши туфайли, БК нинг оғир, даволашга чидамли шакллари даволаш учун ИФН- $\alpha$  дан фойдаланишни таклиф қилдилар. Улар 11-16 кун давомида препаратнинг юқори дозалари (ҳар куни мушак ичига 9-12 миллион бирлик) билан учта беморни даволадилар. Беморларнинг барчасида тўлиқ ремиссияга эришилди, битта беморда кўзнинг белгилари бундан мустасно. 2004 йилда I. Kotter ва бошқалар [56], БК да ИФН- $\alpha$  ни қўллаш бўйича барча тадқиқотларнинг мета-таҳлилини нашр этдилар, у БК бўлган 338 та беморни ўз ичига олди, улардан 215 тасида кўзнинг зарарланиши бор эди. Муаллифлар ИФН- $\alpha$  БК нинг барча кўринишларига, айниқса тўр парда васкулити билан кўз зарарланишларига нисбатан юқори самарадорликка эга деган хулосага келдилар. ИФН- $\alpha$ 2б га қараганда ИФН- $\alpha$ 2а самаралироқ экан. Сўнгги 10 йил ичида БК бўлган беморларда ИФН- $\alpha$  билан даволашдан кейин узок муддатли дорисиз ремиссия эҳтимоли ҳақида нашрдан чиққан маълумотлар пайдо бўлди. С.М. Deuter ва бошқалар [57] ишида, оғир рефрактер увеит бўлган 53 та беморда даволашнинг ижобий таъсири 98% ҳолларда олинганлиги, ва беморларнинг 50% ида эса даволашни тўхтатгандан кейин камида 45,9 ой давомида ремиссия бўлганлиги кўрсатилди. E. Diwo ва бошқалар [58] ҳам, ИФН- $\alpha$  ни қабул қилиш тўхтатилгандан сўнг БК бўлган беморларнинг 76% ўртача 5,05 йил давомида дорисиз ремиссияда бўлганлигини таъкидладилар. Тадқиқотларда ИФН- $\alpha$  қўллашнинг турли схемалари такдим этилади: 3 дан 16 миллион ХБ гача ҳафтасига 1-3 марта ёки кунига 6 миллион ХБ бир ой

давомида, дозани аста-секин камайтириш билан. Препаратни ГК нинг паст дозалари билан комбинацияда қўллаш мумкин.

Самарадорлигининг яхшилигига қарамай, ИФН-α билан даволаш кўпинча салбий ҳолатлар билан бирга кечади, уларнинг частотаси ва ифодаланиши препарат дозаси ва қўллаш усулига боғлиқ. БК бўлган беморларда энг кўп учрайдиган салбий ҳолатлар: даволаш бошидаги иситма (80%), лейкопения (40%), депрессия (8%), алопеция (10%), артралгия/фибромиалгия (10%), вазн йўқотиш (10%), инъекция жойида қизариш (10%), ўз-ўзининг ҳужайраларига қарши таначаларнинг шаклланиши (16%) ёки аутоиммун касалликлар (асосан тиреоидит) ва псориазнинг ривожланиши (4-6%) [59].

Ген-муҳандислик биологик маҳсулотлар (ГМБМ)

ЎНО-α ингибиторлари

ЎНО-α БК да муҳим патогенетик аҳамиятга эга бўлган асосий яллиғланиш цитокинлардан бири бўлиб, унинг ингибирланиши деярли барча клиник белгилар оғирлик даражасининг пасайишига олиб келади. БК да ЎНО-α ингибиторларини қўллаш бўйича биринчи нашр 2001 йилда [60] пайдо бўлган, Россияда БК бўлган беморларда инфликсимаб (ИНФ) самарадорлиги бўйича ишлар 2005 йилда нашр этилган [61]. 2011 йилда А. Arida ва бошқалар. [62] 369 та беморни ўз ичига олган текширувда БК да ЎНО-α ингибиторларини қўллаш бўйича барча маълумотларни жамладилар. Беморларнинг аксарияти ИНФ ни қабул қилган. ЎНО-α ингибиторларини тайинлашнинг сабаби, асосан, стандарт даволашга чидамли кўзлар, қон томирлари, марказий нерв тизими ва меъда-ичак трактининг зарарланишлари бўлган. Ушбу даволаш юқори самарали бўлиб, 67-100% ҳолларда белгиларнинг тўлиқ бартараф бўлиши ва 40% ҳолларда ИНФ ни қабул қилиш тўхтатилгандан кейин увеитнинг узок муддатли ремиссияси қайд этилди. 2011 йилдан бери БК да турли ЎНО-α ингибиторларининг, асосан, кўзнинг зарарланишида қиёсий самарадорлиги бўйича кўпроқ тадқиқотлар пайдо бўла бошланди. 2015 йилда Н. Vallet ва бошқалар [63] БК нинг рефрактер белгилари бўлган 124 та беморда ИНФ (беморларнинг 62%), адалимумаб (АДА) (беморларнинг 30%), этанерцепт (ЭТЦ) (беморларнинг 7,3%) ва голимумаб (беморларнинг 0,8%) самарадорлигига доир кўп марказли тадқиқотнинг маълумотларини нашр этдилар.

Беморларнинг 50,7% даволашга тўлиқ жавоб берди, 39,7% қисман жавоб берди, бошқа клиник белгилари бўлган беморлардан (88%) фарқли ўлароқ, "жавоб берувчилар" кўпинча кўзлари зарарланган беморлар (96,3%) бўлган. Кўздан ташқари белгилардан ЎНО-α ингибиторлари МНТ га зарар етказилганда (92,3% даволашга жавоб берди) самарадорлиги юқори ва бўғимлар зарарланишида (77%) эса энг кам бўлди. ИНФ ва АДА

самарадорлиги ўртасида сезиларли фарқ аниқланмади. 2017 йилда турк тадқиқотчилари 2013 йилдан олдин ва кейин (2003 йилдан 2015 йилгача) ИНФ олган БК билан увеит бўлган 57 та беморни солиштирдилар [64]. 2013 йилдан кейин ИНФ янада илгарироқ, увеит бошланганидан кейин деярли дарҳол тайинлангани қайд этилди, бу увеитнинг зўрайишлари сонини камайтиришда ҳам, кўриш ўткирлигини сақлашда ҳам жуда самарали бўлди. V. Salvo-Rio ва бошқаларнинг иши ҳам қизиқарли [65], улар ЦсА, АЗА, метотрексат ва метилпреднизолонли пулс-терапияси билан даволашга чидамли БК билан увеити бўлган 124 та беморда ИНФ ва АДА самарадорлигини баҳолаганлар.

Кўпгина ҳолларда, ЎНО- $\alpha$  ингибиторлари ушбу иммуносупрессантлар билан даволаш фонида буюрилган. Бир йилдан сўнг беморларнинг 67,7% увеитнинг тўлиқ ремиссиясига эришди. БК билан увеит бўлган беморларда ИНФ ва АДА нинг юқори самарадорлигини ҳисобга олган ҳолда, Америка увеитлар жамияти (American Uveitis Society) 2014 йилда БК бўлган беморларда увеитнинг зўрайиши пайтида ЎНОи- $\alpha$  (ИНФ ва АДА) ни биринчи ва иккинчи қатор препаратлари сифатида қўллашни тавсия қилди, бу ГКнинг янада паст самарали дозаларини қўллаш имконини беради [66,70]. 2016 йилда 2 та РНТ ўтказилди - «VISUAL I» ва «VISUAL II», уларда ноинфекцион увеитли беморларда АДА самарадорлиги баҳоланди, бунда БК бўлган беморлар ҳам бор эди [67, 68]. Ушбу тадқиқотлардан олинган маълумотларга асосланиб, АДА ноинфекцион увеитни, шу жумладан БК ни даволаш учун тасдиқланган. ИНФ ва АДА ўртасида ўзаро алмашиш мумкинлигини бўйича ишлар ҳам олиб борилди, ва препаратлардан бирининг самарасизлиги ёки ўзлаштиролмаглиги бўлса, яхши натижага олиб келиши намойиш қилинди [69-71]. ЎНО- $\alpha$  ингибиторларининг, асосан, ИНФ ва АДА нинг самарадорлиги МНТ, МИТ, ўпка артерияси аневризмаси ва бошқа томирли зарарланишларда ҳам қайд этилди [72-86]. Кўпгина беморлар, ЎНО- $\alpha$  ингибиторларидан ташқари, иммуносупрессантлар, асосан метотрексат ва АЗА, меъда-ичак трактининг зарарланишида – 5-аминосалицил кислотаси ҳосилаларини қабул қилганлар. Японияда ИНФ ва АДА БК нинг ичак белгиларини даволаш учун расмий тасдиқланган [87].

EULAR ва Россия клиник тавсияларига кўра, ЎНО- $\alpha$  ингибиторлари кўзлар, марказий нерв тизими, меъда-ичак тракти ва томирларнинг оғир зарарланишларида, шунингдек, стандарт иммуносупрессантлар ва ГК ларнинг самарасизлиги ҳолатларида буюрилиши керак [4, 6]. Афзаллик ИНФ ва АДА га берилади. ИЯК бўлган беморларда ЭТЦ самарадорлигининг етарли даражада эмаслиги ҳақида маълум бўлган маълумотлар ва СпА билан боғлиқ увеит ҳолатида, шунингдек, ЭТЦ билан даволаниш фонида увеит

ривожланиши ҳолатлари муносабати билан ушбу препаратни БК нинг офталмологик ва ичак шакллари бўлган беморларга эҳтиёткорлик билан буюриш лозим [88].

Кўпгина тадқиқотчилар ИНФ ни ҳар 4-6 ҳафтада 5 мг/кг дозада қўллаганлар, препаратнинг самарадорлиги етарли бўлмаганда, дозаси 10 мг/кг га оширилган. АДА стандарт дозада буюрилган – ҳар 2 ҳафтада тери остига 40 мг дан. Яхши самарадорлик (94,1%) бўлган БК да, асосан, ИНФ ва АДАга рефрактер бўлган ҳолларда, бошқа ЎНО- $\alpha$  ингибиторларини (голимумаб, цертолизумаб пегол) қўллаш мумкин [89, 90]. ЎНО- $\alpha$  ингибиторларини қўллашни талаб қиладиган фаол БК бўлган ҳомиладор аёлларда цертолизумаб пеголни қўллаш афзалроқдир, чунки бу препарат ҳомила-плацента тўсиғи орқали ўтмайди [91, 92]. ИНФ- $\alpha$  дан фарқли ўлароқ, ЎНОи- $\alpha$  тўхтатилгандан кейин ремиссия кўпи билан 2 ой давом этади [93,94,95].

ЎНОи- $\alpha$  терапияси билан боғлиқ асосий ножўя ҳолатлар, инфекцион асоратлар ва яширин сил инфекциясининг қайта фаоллашиши ҳисобланади. Терининг темирлатки касаллиги, ТҚЮ га ўхшаш аутоиммун синдром ва тарқалган склерозга ўхшаш демиелинизацияловчи лейкоэнцефалопатия ривожланиши ҳам тавсифланган [96]. Сўнгги йилларда асл ЎНО- $\alpha$  ингибиторларига биосимилярларнинг пайдо бўлиши муносабати билан уларнинг эквивалентлиги масаласи пайдо бўлди. 2017 йилги тадқиқотда F. Cantini ва бошқалар [97] БК бўлган 3 та беморда биосимиляр ИНФга ўтишда даволаш самарадорлигининг тез пасайишини қайд қилдилар.

Яқинда ўтказилган турк тадқиқотида E. Dincses ва бошқалар [98], БК бўлган 6 та беморда 16 ойдан ортиқ давом этган ремиссия билан ИНФ биосимилярининг яхши самарадорлиги ва ўзлаштирилишини қайд этдилар. 2021 йилдаги эронлик тадқиқотда M. Soheilian ва бошқалар [99], БК бўлган 48 та беморда офталмологик белгиларда биосимиляр АДА нинг яхши самарадорлиги ва ўзлаштирилишини кўрсатдилар.

#### ИЛ-1 ингибиторлари

ИЛ-1 ингибиторларининг (анакинра ва канакинумаб) БК бўлган беморларда самарадорлиги бир нечта кўп марказли ретроспектив тадқиқотларда ўрганилган [100-102]. Барча тадқиқотлар иИЛ-1 нинг, асосан, БК нинг офталмологик белгиларига нисбатан яхши самарадорлигини қайд этди. L. Santarini ва бошқалар [103], ЎНО- $\alpha$  ингибиторлари самарасиз бўлган беморларга анакинрани буюришда улар препаратнинг 1-2 ҳафтадан сўнг тез таъсирини қайд этдилар, аммо деярли барча беморларда ўртача 29 ҳафтадан сўнг БК нинг кўпроқ тери-шиллик белгиларининг зўрайиши кузатилди. Бундан фарқли ўлароқ, P.C. Grayson ва бошқаларнинг тадқиқоти [104], БК нинг тери-шиллик белгилари сабабли анакинрани қабул қилган 6 та бемордан

2 тасида тўлиқ ремиссияга, 2 тасида эса – қисман ремиссияга эришилгани ва препаратнинг дозаси 200 мг/кун га оширилганда, унинг афтозли стоматит ва жинсий органлар яраларга қарши самарадорлиги сезиларли даражада яхшиланганини кўрсатди. G. Emmi ва бошқалар [100] таъкидлашича, умуман олганда, анакинра қабул қилган беморларнинг 41% (27 тасидан 11 тасида) даволашни давом эттира олмаган. Даволашни тўхтатиш сабаблари бўлиб, тўртта беморда ножўя ҳолатлар, учтасида самарадорликнинг пасайиши, иккитасида самарадорликнинг йўқолиши ва қолган иккита беморда паст комплаентлик бўлган. 24 ойдан кейин беморларнинг атиги 26,3% олдингидай анакинрани, 40,6% эса канакинумаб қабул қилганлар.

Адабиётда тасвирланган кўп ҳолларда, БК бўлган беморларга канакинумабни қўллаш бўйича кўрсатмаларга, стандарт терапияга ва ЎНО- $\alpha$  ингибиторларига рефрактер бўлган оғир ифодаланган белгилари, масалан, увеит, томирлар ва меъда-ичак трактининг зарарланишлари кирган. Баъзи ҳолларда клиник таъсирга эришиш учун препаратнинг стандарт дозасини тез-тез юбориш талаб қилинган – 8 ҳафта ўрнига, ҳар 6 ҳафтада 150 мг дан [105-108].

#### ИЛ-6 ингибиторлари

ИЛ-6 ингибиторлари, биринчи навбатда, тоцилизумаб (ТЦЗ) ревматологияда РА, ювенил идиопатик артрит ва йирик хужайрали артериитни даволаш учун қўлланилган. 2020 йилда М. Акиүама ва бошқалар [109], БК да 47 та беморни даволаш натижаларига кўра, ТЦЗ самарадорлиги бўйича барча нашр этилган маълумотларни жамлаган ҳолда, тизимли шарҳни босмадан чиқардилар. Оғир, одатда ЎНОи- $\alpha$  таъсирига чидамли белгилар, МНТ нинг паренхиматоз зарарланиши, кўзлар ва томирлар зарарланишлари, шунингдек, иккиламчи амилоидоз бўлган 2 та беморда ТЦЗ энг самарали бўлган. ТЦЗ ни қўллаш ГК нинг қувватловчи дозасини камайтиришга ва баъзи ҳолларда уларни тўлиқ бекор қилишга имкон берди – увеит бўлган 21 та бемордан 11 тасида ва неврологик белгилари бўлган 6 та бемордан 3 тасида ГК сиз ремиссияга эришилди. Бироқ, ТЦЗ БК нинг бошқа белгилари – тери-шиллик, бўғимли ва меъда-ичак трактининг зарарланишларига нисбатан етарли даражада самарали эмас экан, ва баъзи ҳолларда тери-шиллик белгиларининг ёмонлашишига олиб келди. БК да ТЦЗ стандарт дозаларда қўлланилади – 162 мг/ҳафта тери остига ёки 8 мг/кг томир ичига ҳар 4 ҳафтада.

ИЛ-12 ва ИЛ-23 ингибиторларига темиратки ва псориатик артритни даволаш учун тасдиқланган устекинумаб киради. Адабиётда баён этилган БК бўлган беморларга устекинумабни буюриш ҳолатлари стандарт терапия ва бошқа ГМБП билан даволашга рефрактер бўлган тери-шиллик белгиларига тааллуқлидир. Кўп марказли, истиқболли, очик тадқиқотда, колхицин билан

даволашга чидамли бўлган, БК нинг тери-шиллик белгиларига эга 30 та беморда устекинумабнинг самарадорлиги ўрганилди [110]. Устекинумаб 90 мг дозада тери остига инъекцияда, 4 ҳафтадан сўнг ва кейин ҳар 12 ҳафтада юборилиши тайинланди. Кузатувнинг 12 ҳафтасида беморларнинг 60% ида ва 24 ҳафтада 88,9% ида даволашга тўлиқ жавобга эришилди.

ИЛ-17 ингибиторлари

ИЛ-17А га моноклонал қарши таначалар – секукинумаб, темиратки, псориастик артритни ва АС ни даволаш учун маъқулланган. G. Di Scala ва бошқалар [111], БК бўлган 5 та беморни тасвирлаб бердилар, уларга стандарт терапияга ва битта ЎНОи- $\alpha$  га рефрактер, ҳамда тери-шиллик ва бўғимли белгилари туфайли секукинумаб буюрилган. 5 та бемордан 4 таси ҳам АС мезонларига жавоб берди ва секукинумабни 150 мг/ой дозада тери остига инъекция шаклида қабул қилди; 1 та бемор, БК дан ташқари, псориастик артрит мезонларига жавоб берди ва препаратни 300 мг/ой дозада қабул қилди. Секукинумаб билан 300 мг/ой дозада даволанган бемор 3 ойда тўлиқ жавобга эришди ва жавоб бутун 9 ойлик кузатув давомида сақланиб турди. Секукинумаб билан 150 мг/ой дозада даволанган 4 та бемордан иккитаси 6 ойда тўлиқ жавобга эришди, бироқ биттасида қайталаниш кузатилди. Мазкур бемор ва 6 ойда тўлиқ жавобга эриша олмаган бошқа иккитаси секукинумабнинг 300 мг/ой дозасига ўтказилди. Дозани оширгандан кейин 3 ой давомида барча учта бемор тўлиқ жавобга эришди. Муаллифлар, секукинумаб 300 мг/ой дозада тери-шиллик белгилари ва бўғимлар иштироки бўлган беморларда самарали бўлади деган хулосага келдилар. БК бўлган 124 та беморда секукинумабнинг увеитга қарши самарадорлиги SHIELD тадқиқотида [112] ўрганилди, унда беморлар стандарт терапиядан ташқари, препаратни 24 ҳафта давомида ҳар 2 ҳафтада ёки ойда бир марта 300 мг дозада ёки плацебо қабул қилдилар. Ушбу тадқиқот натижалари қониқарсиз бўлган – препаратни қабул қилган гуруҳларда увеит зўрайишининг ўртача сони, плацебо гуруҳига (7,7) қараганда, фарқ қилмади ёки кўпроқ (7,7 ва 11) эди. Бундан ташқари, псориаз ва АС туфайли секукинумаб билан даволанган беморларда БК ривожланишининг парадоксал ҳолатлари баён этилган [113, 114].

Ритуксимаб (РТМ) фақат В лимфоцитларида экспрессияланадиган CD20 антигенига нисбатан спецификликка эга бўлган хаёлий моноклонал қарши таначадир. Препарат РА ва АНЦА билан боғлиқ васкулитни даволаш учун тасдиқланган. БК да жуда кам қўлланилади. 2010 йилда F. Davatchi ва бошқалар [115] РНТ натижаларини эълон қилдилар, унда улар БК бўлган беморларда ЦФ билан таққосланадиган рефрактер увеитга нисбатан РТМ нинг ўртача самарадорлигини ва РТМ гуруҳидаги БК нинг умумий

фаоллигининг сезиларли даражада пасайишини кўрсатдилар. БК нинг оғир неврологик белгиларида, шу жумладан, ЦФ ёки ЎНОи-α билан даволашга чидамли ўсмасимон зарарланишлар ва кўндаланг миелитда РТМ нинг самарадорлиги ҳақида бир нечта хабарлар нашр этилган [116-118].

Алемтузумаб Human IgG1 Карра моноклонал қарши таначаларга тегишли бўлиб, у қондаги меъерий ва малигнизацияланган В- ва Т-лимфоцитлар юзасида экспрессияланган CD52 гликопротеини билан ўзига хос боғланади. Сурункали лимфобластик лейкозни даволаш учун маъқулланган. 2003 йилда С.М. Lockwood ва бошқалар [119], оғир фаол БК бўлган 18 та беморда алемтузумаб билан даволаш натижаларини нашр этдилар.

Препарат вена ичига 134 мг/кун бошланғич дозасида буюрилган ва дозаси аста-секин кунига 10-40 мг га оширилган. 6 ойлик терапиядан сўнг беморларнинг 72% ремиссияда бўлган, ГКнинг қувватловчи дозаси сезиларли даражада камайтирилган. Ўртача 25 ойдан сўнг 7 бемор (39%) БК нинг зўрайишини бошдан кечирди. 2015 йилги мақоласида А.Ж. Mohammad ва бошқалар [120], кўз, қон томир, марказий нерв тизими ва меъда-ичак трактининг турли кўринишлари бўлган, камида 1 иммуносупрессив дори ёки 1 ГМБП га чидамли бўлган 32 беморда алемтузумаб билан даволаш курсининг 20 йиллик тажрибасини умумлаштирганлар. Даволаш учун препаратнинг 3 дозалаш режими қўлланилган – кунига 134, 95 ва 60 мг, иммуносупрессив дорилар бекор қилинган. Алемтузумабнинг биринчи курсидан сўнг беморларнинг 84% даволанишга тўлиқ ёки қисман жавоб берди. Барча даволаш курсларининг 83% дозалаш режимидан қатъий назар, тўлиқ ёки қисман ремиссияга олиб келди. Беморларнинг 83,6% ида 6 ой ичида, 52,8% ида бир йил ичида зўрайишлар кузатилмаган ва препаратнинг юқори дозаларини олган гуруҳларда зўрайишсиз бўлган беморларнинг сони юқори бўлган. Беморларнинг 27% ида енгил ва ўртача инфузион реакциялар, 25% ида эса иккиламчи гипотиреоз мавжуд эди.

#### Даклизумаб

Даклизумаб ИЛ-2 рецепторининг алфа занжири бўлган CD25 га қарши одам моноклонал қарши таначасини (Anti-Human CD25 Monoclonal Antibody) ифодалайди. Препарат Европада органларнинг трансплантациясидан кейин трансплантатнинг битмаслигини даволаш учун тасдиқланган, аммо 2009 йилда фармацевтика компанияси рухсатномани қайтариб олган. Шунингдек, ИЯК, ноинфекцион увеитлар ва тарқалган склерози бўлган беморларда препаратнинг самарадорлигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. 2007 йилда R. Buggage ва бошқалар [121] БК билан увеит бўлган 17 та беморда даклизумабнинг самарадорлигини текшириш бўйича РНТ маълумотларини нашр этдилар. Препарат стандарт иммуносупрессив

даволаш фонида вена ичига 1 мг/кг дозада ҳар 2 ҳафтада 6 ҳафта давомида, кейин эса ҳар 4 ҳафтада буюрилган. Ўртача, даволаш бошланганидан 15 ой ўтгач, барча беморларда кўриш ўткирлиги турғун бўлган, аммо бу даврда увеит зўрайишининг ўртача частотаси даклизумаб гуруҳида, плацебо гуруҳига қараганда, юқори бўлган. Муаллифлар БК бўлган беморларда увеитни даволашда даклизумабнинг стандарт иммуносупрессантларга нисбатан устунлиги йўқ деган хулосага келдилар.

2021 йилда F. Alibaz-Oner ва H. Direskeneli ўз мақоласида БК ни даволашга бўлган замонавий ёндашувларни, жумладан, 2018-йилги EULAR тавсиялари қабул қилингандан кейин пайдо бўлганларни умумлаштириб, стандарт иммуносупрессантлар ва ГМБП ҳозирги вақтда БК да яллиғланишни бостириш учун самарали қўлланилса-да, касалликнинг турли кўринишларини даволаш учун аниқ терапевтик стратегияларга бўлган қондирилмаган эҳтиёжлик ҳали ҳам мавжуд. БК да даволашни оптималлаштириш учун янги ГМБП, антикоагулянтлар билан, шунингдек, иммуносупрессантларни ГМБП лар билан биргаликда қўлланилишида кейинги назорат қилинадиган тадқиқотлар талаб этилади [122].

#### Антикоагулянтлар

БК бўлган беморларда тромбоз, биринчи навбатда, қон томир деворининг яллиғланишидан келиб чиқади, ва коагуляцион механизмларнинг бирламчи бузилиши билан боғлиқ эмас. БК билан тромбози бўлган беморларга антикоагулянтларни буюриш зарурияти масаласи ҳал этилмаган ва жуда зид бўлиб қолмоқда. БК бўлган беморларда такрорланувчи тромбозни олдини олиш масаласида иммуносупрессантлар ва/ёки антикоагулянтларнинг самарадорлиги ўрганилган учта ретроспектив тадқиқотнинг мета-таҳлили шуни кўрсатдики, иммуносупрессантларни доимий қабул қилиш такрорланувчи тромбоз хавфини камайтиради, антикоагулянтларнинг қўлланилиши эса бу хавфга таъсир қилмайди [4,46,49]. Посттромботик синдромнинг оғирлик даражасини камайтиришда антикоагулянтларнинг фойдаси ҳам аниқ эмас. E. Seyahi ва бошқаларнинг ишларида [123] антикоагулянтларни қабул қилган тромбози бор беморларда посттромботик синдромнинг ривожланиш хавфи паст эканлигини таъкидланди. Шу билан бирга, F. Alibaz-Oner ва бошқаларнинг тадқиқоти [124] антикоагулянтларни қабул қилган ва қабул қилмаган тромбози бўлган беморларда посттромботик синдром билан касалланиш даражасида сезиларли фарқни топмади.

Бугунги кунга қадар антикоагулянтлар тромбознинг қайталаниш хавфини ва БК бўлган беморларда посттромботик синдромнинг частотасини камайтирмаслигини кўрсатадиган РНТ ларнинг йўқлигини ҳисобга олсак, БК ни даволаш бўйича EULAR тавсияларида антикоагулянтлар рефрактер веноз



тромбози ва мия синуслари тромбози бўлган беморларни даволашга кўшилиши мумкинлиги аниқланади, айниқса бошқа протромботик омиллар мавжуд бўлганда ва ҳамроҳ ўпка аневризмаларини истисно қилгандан кейин [4]. Вена ичига юбориш учун одам иммуноглобулини, стандарт иммуносупрессантлар ва ГМБП билан даволашга рефрактерлик ҳолатларида ва фаол вирусли инфекция мавжуд бўлганда, БК бўлган беморларга вена ичига юбориш учун одам иммуноглобулинини (ВИИГ) буюриш мумкин [125-127]. Тадқиқотларда ВИИГ ни тайинлаш учун асосий кўрсатмалар – кўзлар, шиллик пардалар, бўғимлар, марказий нерв тизими ва меъда-ичак трактининг зарарланишлари. Рефрактер кўз зарарланиши бўлган битта бемордан ташқари ҳамма беморлар ВИИГ терапиясига жавоб берди.

Артериал аневризмаларни жарроҳлик усули билан даволаш. Артериал аневризмаларнинг ёрилиши БК бўлган беморларда ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб, даволашни талаб қилади. Ўтган асрнинг 60-йилларида БК да артериал аневризмаларни жарроҳлик усули билан даволашга уринишлар амалга оширилган [128-130], аммо анастомоз соҳасида янги аневризмалар ва окклюзиялар пайдо бўлиш хавфи юқори бўлганлиги сабабли натижалар қониқарсиз бўлган [131]. Анастомоз соҳасида аневризмаларнинг шаклланиши БК га хос бўлган патергия ҳодисасининг доирасида содир бўлади, деб ҳисобланади – артерияни тикиш жараёнида томир девори зарарланади ва унинг қатламланишига асос бўлган яллиғланиш рўй беради [132]. Жарроҳликдан олдин ва кейин иммуносупрессив даволаш янги аневризмаларнинг пайдо бўлиш хавфини камайтириши таъкидланади [3, 4, 47,48,50,52,133]. Ҳақиқий аневризма бўлиб ҳисобланган саккуляр (халтасимон) аневризмалари бўлган баъзи беморларда иммуносупрессив даволаш ҳатто жарроҳлик даволаш заруриятини ҳам йўқ қилиши мумкин [3, 134]. Баъзи тадқиқотчилар, БК бўлган беморларда пери- ва постоперацион асоратлар сони камроқ бўлганлиги сабабли эндоваскуляр аралашувни афзалроқ эканлигини кўрсатадилар [51,135].

БК да аневризмалар сабабли эндоваскуляр ёки очик жарроҳлик аралашувларни афзал кўриш бўйича ягона фикр мавжуд бўлмаса-да, қайталаниш хавфи паст бўлганлиги туфайли, аутологик трансплантантларга қараганда синтетик трансплантантларни маъқул кўриш тавсия этилади [3, 4].

#### **Адабиётлар:**

1. Barnes C. Treatment of Behcet's syndrome. Rheumatology. 2006, 45: 245-247
2. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the

- EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48(4): 752–62. pii: S0049-0172(18)30240-3. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.008>.
3. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang B, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57 (12): 2200–12. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key242>
  4. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(6): 808–18.
  5. Esatoglu S.N, Hatemi G. Update on the treatment of Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2019; 14(5): 661-675. doi: 10.1007/s11739-019-02035-1.
  6. Клинические рекомендации по болезни Бехчета МЗ РФ. 2018 ID:KP255 <http://cr.rosminzdrav.ru>
  7. O'Duffy J.D., Carney J.A., Deodhar S.S. Behcet's disease. *Ann.Inter.Med.* 1971, 75:561-570
  8. Evreklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet's disease. *Surv.Ophthalmol.* 2005, 50(4): 297-350
  9. Mat C., Yurdakul S., Uysal S. et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome. *Rheumatol. (Oxford).* 2006, 45(3): 348-352
  10. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, Yalcin B, Yazici H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica.* 1980; 65:399–402
  11. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:2686–92.
  12. Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K, Yurdakul S, Mat C, Ozyazgan Y, Seyahi E, Ugurlu S, Yazici H. Colchicine in Behçet syndrome: a longterm survey of patients in a controlled trial. *J Rheumatol.* 2014; 41:735–8.
  13. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, Chams-Davatchi C. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.* 2009; 19:542–9. <https://doi.org/10.1007/s10165-009-0200-2>.
  14. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(2):183-190 doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190111

15. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990; 322:281–5.
16. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, Senocak M, Yazici H. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on longterm prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:769–7
17. Лисицына ТА, Давыдова ГА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Катаргина ЛА, Насонов ЕЛ. Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59(2):173–183 doi: 10.47360/1995-4484-2021-173-183
18. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, Salvarani C, Lambert M, Bielefeld P, Seve P, et al. Efficacy of anti TNF-alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun.* 2015; 62:67–74.
19. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4:928–30
20. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Насонова В.А. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии. *Росс. Ревмат.* 1999, 2: 18-25
21. Nussenblatt R., Rodrigues M. *Archives of Ophthalmol.* 1982, 100: 1146-1149
22. Elidan J. Cohen E., Levi H. et al. Effect of cyclosporine A on the hearing loss in Behcet's disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1991, 100: 464-468.
23. Masuda K., Nakajima A., Urayama A. et al. Double-masked trial of cyclosporine in Behcet's disease. *Lancet.* 1989, 1: 1093-1096
24. Kaklamani V., Kaklamani P. Treatment of Behcet's disease and update. *Seminar. Arthr. Rheumatol.* 2001, 30: 299-312
25. Ben Ezra D., Cohen E., Chajek T. et al. Evaluational therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant.Proc.* 1988, 20: 136-143
26. Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, Padula A, Arena AI, Bellandi F, Macchioni P, Olivieri I. Treatment of thrombophlebitis of Behçet's disease with low dose cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17:391–2
27. Muftuoglu AU, Pazarli H, Yurdakul S, Yazici H, Ulku BY, Tuzun Y, Serdaroglu S, Altug E, Bahcecioglu H, Gungen G. Short term cyclosporin A treatment of Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71:387–90
28. Grekas D, Nikolaidis P, Karamouzis M, et al. Effects of azathioprine on ciclosporin metabolism. *Nephron* 1992; 60: 489

29. Akpolat T., Dipi B., Oguz J et al. Behcet's disease and renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2003, 18: 888-891
30. Kotake S., Higashi K., Joshikawa K. et al. Central nervous system symptom in patients with Behcet's disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology*. 1999, 106: 586-587
31. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, Yurdakul S, Numan F, Yazici H. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's syndrome. *Am J Med*. 2004; 117:867–70.
32. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, Piette JC, Thi Huong DL, Amoura Z, Ben Salem T, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine*. 2012; 91:18–24.
33. Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W et al. Neurological manifestations of Behçet's disease: evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. *Rev Neurol (Paris)* 2012, 168: 344–349
34. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, Merkel PA, Calamia KT, Liu Z, Pineda L, et al. Apremilast for Behçet's syndrome: a phase 2, placebo controlled study. *N Engl J Med*. 2015; 372:1510–8 112
35. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Wang Y, Yazici Y. Apremilast for Behçet's syndrome: a phase iii randomised, placebocontrolled, double-blind study (RELIEF). *Ann Rheum Dis*. 2018;77: Suppl: A91.
36. Lopalco G, Venerito V, Leccese P, Emmi G, Cantarini L, Lascaro N, et al. Real-world effectiveness of apremilast in multirefractory mucosal involvement of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(12):1736–7.
37. De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, Vanni D, Boffini N, Tomelleri A, et al. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(1):171–5.
38. Vieira M, Buffier S, Vautier M, Le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Bouillet L, Lazaro E, Barete S, Misery L, Gobert D, Goulenok T, Fain O, Sacre K, Sève P, Cacoub P, Comarmond C, Saadoun D. Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Front Immunol*. 2021; 11:626792. doi: 10.3389/fimmu.2020.626792.
39. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in patients with Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Modern Rheumatology*. 2021;; roab098, <https://doi.org/10.1093/mr/roab098>

40. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: a prospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2020;1–6.
41. Shugaiv E, Tüzün E, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Kurtuncu M, Akman-Demir G. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29 (Suppl 67): S64–7.
42. Adler Y.D., Mansmann U, Zouboulis C.C. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology*. 2001; 203: 322–4.
43. Köse O, Simsek I, Pay S. Mycophenolate sodium in the treatment of mucocutaneous Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 895–6.
44. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol* 2003, 528: 575–578
45. Davatchi F, Shams H, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Sadeghi Abdollahi B, Faezi T, Akhlaghi M, Ashofteh F. Methotrexate in ocular manifestations of Behçet's disease: a longitudinal study up to 15 years. *Int J Med*. 2013; 16: 568–77.
46. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med* 1984, 76: 75–84
47. Zaghetto JM, Yamamoto MM, Souza MB, Silva FT, Hirata CE, Olivalves E, Yamamoto JH. Chlorambucil and cyclosporine A in Brazilian patients with Behçet's disease uveitis: a retrospective study. *Arg Bras Oftalmol*. 2010;73:40-6.
48. Palmer RG, Dore CJ, Denman AM. Chlorambucil-induced chromosome damage to human lymphocytes is dose-dependent and cumulative. *Lancet*. 1984; 1:246–9.
49. Perri AJ 3rd, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol Online J*. 2003; 9: 5.
50. Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioglu-Demiralp E. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 373–5.
51. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128: 443–50.113
52. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet's syndrome

- refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (6 Suppl 94): S129–37.
53. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, et al. Characteristics, treatment, and longterm outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine* 2016; 95: e3348.
54. Jung Y.S., Hong S.P., Kim T.I., et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: e38–e45.
55. Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M. Behcet's syndrome: treatment with recombinant leukocyte alpha interferon. *Arch Dermatol Res*. 1986; 278: 335–6.
56. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33: 320–35.
57. Deuter CM, Zierhut M, Mohle A, et al. Long-term remission after cessation of interferonalpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2796–805.
58. Diwo E, Gueudry J, Saadoun D, et al. Long-term efficacy of interferon in severe uveitis associated with Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017; 25: 76–84.
59. Hauschild A, Kahler KC, Schafer M, et al. Interdisciplinary management recommendations for toxicity associated with interferon-alfa therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008; 6: 829–38.
60. Sfrikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sightthreatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*. 2001; 358: 295–6
61. Алекберова З.С., Танковский В.Э., Елонаков А.В. Применение инфликсимаба при Болезни Бехчета. *Русс.Мед.Журн*. 2005, 13 (24): 1595-1597
62. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, et al. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41:61- 70.
63. Vallet H, Riviere S, Sanna A, et al. Efficacy of antiTNF-alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015; 62:67–74.
64. Guzelant G, Ucar D, Esatoglu SN, et al. Infliximab for uveitis of Behcet's syndrome: a trend for earlier initiation. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108:86–9
65. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. AntiTNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53:2223–31.

66. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of antitumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014; 121:785–796.
67. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388:1183–92.
68. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016; 375:932–43.
69. Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, et al. Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: S58–62
70. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behcet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. 2011; 31: 243–5.114
71. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Behcet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29:S54–7.
72. Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, et al. Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1733–5.
73. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behcet's disease with infliximab. *J Rheumatol*. 2005; 32:181–3.
74. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behcet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNF-alpha blockade. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; 109: 279–81
75. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro- Behcet's syndrome. *J Neurol Sci*. 2008; 272: 99–105.
76. Borhani Haghghi A, Safari A, Nazarinia MA, et al. Infliximab for patients with neuro-Behcet's disease: case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1007–12.
77. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, et al. Efficacy of anti-TNFalpha in severe and refractory neuro-Behcet disease: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e3550.
78. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3: e258.

79. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF-alpha antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behcet's disease. *Mod Rheumatol*. 2011; 21(2): 184–91.
80. Kinoshita H, Kunisaki R, Yamamoto H, et al. Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behcet's disease refractory to conventional medication. *Intern Med*. 2013; 52: 1855–62.
81. Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behcet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 1833–8.
82. Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(5): 940–8.e3.
83. Zou J, Ji DN, Cai JF, et al. Long-term outcomes and predictors of sustained response in patients with intestinal Behcet's disease treated with infliximab. *Dig Dis Sci*. 2017; 62: 441–7.
84. Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, et al. Longterm safety and efficacy of adalimumab for intestinal 20 Disease Management 302 Behcet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial. *Intest Res*. 2017; 15: 395–401.
85. Adler S, Baumgartner I, Villiger PM. Behcet's disease: successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 607–11.
86. Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease treated with anti-TNFalpha: a case series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 375–8.
87. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNFalpha monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014; 49:156–62
88. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun*. 2010; 11:180–210
89. Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Long-term efficacy and safety of golimumab in the treatment of multirefractory Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2017; 36: 2063–9.115
90. Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Correction to: long-term efficacy and safety of golimumab in the treatment of multirefractory Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2019;38 (1): 267



91. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70:1399–407.
92. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 228–33
93. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 2004; 31:1362–8.
94. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2478–84.
95. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF $\alpha$  therapy in seven patients with Behcet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1110: 474–84
96. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsyoy E, Assaad Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, et al. Anti TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:736–41
97. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Rapid loss of efficacy of biosimilar infliximab in three patients with Behcet's disease after switching from infliximab originator. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4: 288–90.
98. Dincses E, Esatoglu SN, Ozguler Y, Uygunoglu U, Hamuryudan V, Seyahi E, Melikoglu M, Fresko I, Ucar D, Ozyazgan Y, Kutlubay Z, Mat MC, Yurdakul S, Siva A, Hatemi G. Biosimilar infliximab for Behçet's syndrome: a case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37 Suppl 121(6):111-115.
99. Soheilian M, Ebrahimiadib N, Hedayatfar A, Hosseini M, Zarei M, Anjidani N. Efficacy of Biosimilar Adalimumab in the Treatment of Behçet's Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 7: 1-6.
100. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of antiinterleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 1281–6.
101. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behcet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2017; 36: 191–7.

102. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. The presence of uveitis is associated with a sustained response to the interleukin (IL)-1 inhibitors anakinra and canakinumab in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 1–7.
103. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. *Clin Rheumatol*. 2015; 34: 1293–301
104. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behcet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19:69.
105. Cantarini L, Vitale A, Borri M, et al. Successful use of canakinumab in a patient with resistant Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30: S115.
106. Vitale A, Rigante D, Caso F, et al. Inhibition of interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy for the treatment of refractory Behcet's disease: a case series. *Dermatology*. 2014; 228: 211–4. 116
107. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, Sota J, Orlando I, Franceschini R, Frediani B, Galeazzi M, Iannone F, Tosi GM, Cantarini L. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28 (2): 298-304.
108. Park Y, Cheon JH. Update on the Treatment of Behcet's Disease of the Small Bowel with Biologic Agents. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020; 22(5):24.
109. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behcet's disease: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(4): 797- 804.
110. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, Bodaghi B, Ferfar Y, Cacoub P, Saadoun D; French Behçet's Network. Long-Term Outcome of Ustekinumab Therapy for Behçet's Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(10): 1727-1732.
111. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. *J Autoimmun*. 2019; 97:108-113.
112. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013; 120: 777–87.
113. Shiga H, Fukuda S, Lijima K. Interleukin-17A inhibitor induced Crohn's disease/Behcet disease-like lesions. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23: E38–9.
114. Dincses E, Yurttas B, Esatoglu S.N, Melikoglu M, Hamuryudan V, Seyahi E. Secukinumab induced Behçet's syndrome: a report of two cases. *Oxf Med Case Reports*. 2019; 2019 (5): omz041.

115. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis*. 2010; 13:246–52.
116. Messina M.J, Rodegher M, Scotti R et al. Treatment of myelitis in Behcet's disease with rituximab. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014: bcr2014204366. doi: 10.1136/bcr-2014-204366.
117. Kidd DP. Rituximab is effective in severe treatment-resistant neurological Behcet's syndrome. *J Neurol*. 2015; 262:2676–7.
118. Jade J, Chung K, Arendse M, et al. Neuro-Behcet's disease presenting with tumour-like lesions and responding to rituximab. *J Clin Neurosci*. 2016; 32:139–41.
119. Lockwood C.M., Hale G, Waldman H, et al. Remission induction in Behcet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1- H. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42:1539–44.
120. Mohammad A.J, Smith RM, Chow YW, et al. Alemtuzumab as remission induction therapy in Behcet disease: a 20-year experience. *J Rheumatol*. 2015; 42:1906–13.
121. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007; 15:63–70.
122. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behcet's Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23(6): 47.
123. Seyahi E., Cakmak O.S., Tutar B, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome. *Medicine*. 2015; 94 (44): e1899
124. Alibaz-Oner F, Aldag B, Aldag M, Unal AU, Mutis A, Toptas T, Ergun T, Direskeneli H. Post-thrombotic syndrome and venous disease-specific quality of life in patients with vascular Behcet's disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016; 4(3):301–306.117
125. Shutty B, Garg KJ, Swender D, Chernin L, Tcheurekdjian H, Hostoffer R. Optimal use of IVIG in a patient with Behcet syndrome and common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109 (1):84. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.05.014>
126. Capittini C, Emmi G, De Amici M, Aronico N, Scudeller L, Antoniazzi E, Di Stefano M, Tinelli C. Longitudinal analysis of serum cytokines in a Behcet's patient during 9 months of IVIG infusions: how does CXCL8 bridge the immune and neuroendocrine systems? *Immunol Lett*. 2016; 180:79–80. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.10.012>

127. Cantarini L, Stromillo M.L, Vitale A, Lopalco G, Emmi G, Silvestri E, Federico A, Galeazzi M, Iannone F, De Stefano N. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin treatment in refractory Behçet's disease with different organ involvement: a case series. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18 (3–4): 238– 242
128. Mishima Y, Ishikawa K, Kawase S. Behçet's syndrome with aneurysm (abstract). In: *Proceedings of the Japanese Circulation Society.* Tokyo *Jpn Circ J.* 1961; 25: 1211
129. Hills EA. Behçet's syndrome with aortic aneurysms. *Br Med J.* 1967; 4:152–4.
130. Hamza M. Large artery involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1987; 14:554–9.
131. Schwartz P, Weisbrot M, Landau M, Antebi E. Peripheral false aneurysms in Behçet's disease. *Br J Surg.* 1987; 74:67–8.
132. Kingston M, Ratcliffe JR, Atree M, Marendino K. Aneurysm after arterial puncture in Behçet's disease. *BMJ.* 1979; 30: 1766–7
133. Tüzün H, Beşirli K, Sayin A, Vural FS, Hamuryudan V, Hizli N, et al. Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery.* 1997; 121:150–6
134. Tüzün H, Seyahi E, Arslan C, Hamuryudan V, Besirli K, Yazici H. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *Vasc Surg.* 2012; 55: 157–63.
135. Belczak S.Q, Silva I.T, Marques G.G, et al. Endovascular treatment for Behçet's disease: a case report. *J Vasc Bras.* 2019; 18: e20180121. <https://doi.org/10.1590/1677- 5449.180121118>

Муаллифлар ҳақида маълумотлар:

Мирсаидова Муниса Абдушукуровна – тиббиёт фанлари доктори.

Раджабова Юлдуз Назимовна – тиббиёт фанлари номзоди.

Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н.

Бехчет касаллиги

Монография