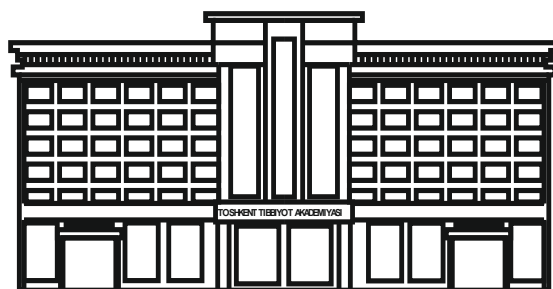


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2023 №3/2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



В Е С Т Н И К
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



ISSN 2181-7812



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

редакционно-издательского отдела
Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском
управлении печати и информации

Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом №
201/3 от 30 декабря 2013года

реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии
с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,

Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе
редакционно-издательского отдела ТМА.
100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

Вестник ТМА № 3/2, 2023

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. А.К. Шадманов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция) проф.

Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

Члены редакционного совета

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент) проф.

Хамдамов Б.З. (Бухара) проф.

Ирискулов Б.У. (Ташкент) проф.

Каримов М.Ш. (Ташкент) проф.

Маматкулов Б.М. (Ташкент) проф.

Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент) проф.

Холматова Б.Т. (Ташкент) проф.

Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Бердиева З.И., Ражабов Ф.Х. ОИВ - ИНФЕКЦИЯ ЭПИДЕМИЯСИ ТЎҒРИСИДА	Berdieva Z.I., Rajabov G'.Kh. ABOUT THE EPIDEMIC OF HIV INFECTION	9
Dolimov T.K., O`rinov E.E. HDV INFEKSIYALI BEMORLARNI DAVOLASHDA VIRUSGA QARSHI DORI VOSITALAR SAMARADORLIGI	Dolimov T.K., Urinov E.E. EFFICACY OF ANTIVIRAL DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HDV INFECTION	14
Зубайдуллаева М.Т., Каримова М.Т., Нуриддинова Н.Б. ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	Zubaydullaeva M.T., Karimova M.T., Nuritdinova N.B. EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CORONAVIRUS INFECTION	19

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Каримова М.А., Садуллаев О.К. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТЕПЕНИ ВЛИЯНИЯ ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННОЙ СОИ НА МИКРОФЛОРУ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	Karimova M.A., Sadullaev O.K. RESULTS OF THE STUDY OF THE DEGREE EFFECT OF A GENETICALLY MODIFIED SOY ON THE COLON MICROFLORA IN THE EXPERIMENT	22
--	---	----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Абдуллаев Д.Б., Алиев А.Л. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА И МЕТОД ЕГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	Abdullayev D.B., Aliyev A.L. CLINIC-PATHOGENETIC FEATURES OF ACUTE PNEUMONIA IN EARLY AGE CHILDREN WITH HERPETIC STOMATITIS AND THE METHOD OF ITS TREATMENT.	27
Абдурахимова Д.Р., Касимова Р.И., Джураев Р.Х., Кан Н.Г. РЕИНФЕКЦИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ	Abdurahimova D.R., Kasimova R.I., Juraev R.Kh., Kan N.G. REINFECTION OF VIRAL HEPATITIS D IN PATIENTS UNDERGOING ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION	32
Арашова Г.А. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	Arashova G.A. CLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF CHICKENPOX AT THE PRESENT STAGE	35
Ашурова С.Б. БОЛАЛАРДАГИ ЎТКИР ЮҚУМЛИ ДИАРЕЯЛАРДА SACCHAROMYCES BOULARDII ҚЎЛЛАНИЛИШИ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ	Ashurova S.B. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SACCHAROMYCES BOULARDII IN CHILDREN WITH ACUTE INFECTIOUS DIARRHEA	39
Гаффоров Х.А., Усманова Э.М. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	Gafforov H.A., Usmanova E.M. FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF DISEASES OF THE ORAL CAVITY IN HIV-INFECTED PATIENTS	44
Qayumov A.M. OIV-INFITSIRLANGAN BEMORLARDA PNEVMOTSITLI ZOTILJAMNING KLINIK KECISHI	Qayumov A.M. CLINICAL COURSE OF PNEUMOCYTIC PNEUMONIA IN HIV-INFECTED PATIENTS	47

HDV INFEKSIYALI BEMORLARNI DAVOLASHDA VIRUSGA QARSHI DORI VOSITALAR SAMARADORLIGI

Dolimov T.K., O`rinov E.E.

EFFICACY OF ANTIVIRAL DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HDV INFECTION

Dolimov T.K., Urinov E.E.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЕЙ HDV

Долимов Т.К., Уринов Э.Э.

Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy amaliy tibbiyot markazi. Toshkent, O'zbekiston.

Abstract. Hepatitis delta virus (HDV) is a defective virus that requires hepatitis B virus (HBV) to complete its life cycle in human hepatocytes. Nowadays, more than 72 million people are infected with HDV, and this virus increases the risk of developing severe and rapidly progressive liver disease. Pegylated interferon alfa is the only drug available for the treatment of chronic hepatitis D patients, despite low tolerance and success rates. Although HDV does not have its own polymerase, it is difficult to develop drugs that stop the replication of the virus, today research is being conducted on several antiviral agents that affect different stages of the virus life cycle, including: Myrcludex B- HDV blocks entry into hepatocytes, Lonafarnib- prenylation inhibitor prevents virion assembly. In this review of the literature, we will analyze antiviral drugs and their effectiveness.

Key words: Hepatitis delta, interferon therapy, Myrcludex B, Nucleoside analogues, Lonafarnib, genotype.

Абстракт. Вирус гепатита дельта (HDV) представляет собой дефектный вирус, которому требуется вирус гепатита В (HBV) для завершения своего жизненного цикла в гепатоцитах человека. В настоящее время более 72 миллионов человек инфицированы HDV, и этот вирус увеличивает риск развития тяжелых и быстро прогрессирующих заболеваний печени. Пегилированный интерферон-альфа — единственный препарат, доступный для лечения пациентов с хроническим гепатитом D, несмотря на низкую переносимость и показатели эффективности. Хотя у HDV нет собственной полимеразы, разработать препараты, останавливающие репликацию вируса, сложно, сегодня проводятся исследования нескольких противовирусных средств, влияющих на разные стадии жизненного цикла вируса, в том числе: Myrcludex B- HDV блокирует проникновение в гепатоциты, ингибитор пренилирования лонафарниб предотвращает сборку вириона. В данном обзоре литературы мы проанализируем противовирусные препараты и их эффективность.

Ключевые слова: Гепатит дельта, интерферонотерапия, Мирклюдекс В, Аналоги нуклеозидов, Лонафарниб, генотип.

Kirish. Gepatit D yoki delta kasalligini keltirib chiqaruvchi hepatit D (delta) virusi 1977 yilda italiyalik olim Rizetto tomonidan kashf etilgan [1]. HDV RNK saqlovchi nuqsonli virus hisoblanib, o`zining oqsil qobig`ini kodlamaydi va hujayrada hayot siklini amalga oshirish uchun hepatit B virusining yuzaki antigeni (HBsAg) dan foydalanadi. HDV gepatotsit ichiga HBsAg dan foydalanmay kirishi, uning genomi samarali replikatsiya bo`lishi va HDAg ko`rinishida ifodalanishi mumkin, shunga qaramay, yuqumli zarrachalarning sekretsiyasi sodir bo`lmaydi. Demak, HDV faqatgina HBV bor joydagina (organizmda) rivojlanishi hamda kasallik chaqirishi mumkin. Shuning uchun HDV HBV bilan bir vaqtda (koinfeksiya) yoki HBV bor holatlarda (superinfeksiya) yuqishi mumkin [2]. Surunkali hepatit D- virusli gepatitlar orasida eng agressivi hisoblanadi va sirroz, jigar etishmovchiligi, gepatosellular karsinoma rivojlanish xavfini oshiradi [2], o`tgan yillar davomida HDV ni boshqarishda samarali dori vositalar ishlab chiqilmagan. Qoniqarsiz natijalar bo`lishiga qaramasdan pegilirlangan interferon alfa (IFN-alfa) asosiy davolash vositasi hisoblanadi. HBV ni davolashda spetsifik hisoblangan nukleozid analoglari HDV replikatsi-

yasiga ta`sir qilmaydi. Biroq, hozirgi kunda HDV ning hayot sikliga tasir spetsifik ta`sir qiladigan bir qator dori vositalar ishlab chiqilmoqda.

Virusologiya

HDV sutemizuvchilarni zararlashi mumkin bo`lgan eng kichik virus bo`lib, faqatgina insonlar virusning tabiiy rezervuari hisoblanadi. O`zining o`ziga xos xususiyatlaridan kelib chiqqan holda hepatit D virusi o`simlik viroidlari yoki dumaloq hujayrali RNKlardan kelib chiqishi taxmin qilingan va hozirda Delta viruslar qatorining yagona a`zosi hisoblanadi [3]. HDV ning har biri yuqori geterogenlikka ega 8 xil genotipi ma`lum [4]. Genotip-1 butun dunyoda keng tarqalgan, ko`proq Yevropa va Shimoliy Amerika davlatlarida predominantlik qiladi, Genotip-3 Janubiy Amerikada aniqlangan, genotip 2- va 4 Sharqiy Osiyoda va genotip 5-8 esa Afrika davlatlarida tarqalgan [5]. Aniq sifatli tahlillar kam bo`lishiga qaramay, jigarda kasallik kechishning og`irlik darajasi genotiplarga bog`liqligini ko`rish mumkin. Genotip 1 bilan taqqoslaganda genotip 2 va 4 dan jigardagi yallig`lanish jarayoni nisbatan engilroq kichadi. Osiyo davlatlarida o`tkazilgan tadqiqotlar natijalariga ko`ra genotip 2 bilan zararlangan bemorlarda jigar sirrozi,

gepatosellular karsinoma va o'lim ko'rsatkichlari 1- genotipga nisbatan kamroq ekanligi aniqlangan [6]. Genotip 3 esa o'tkir infeksiyaning og'ir kechishiga va o'tkir jigar etishmovchiligi rivojlanish xavfi oshishiga sabab bo'ladi [7]. HBV va HDV evolutsiyasiga ko'ra, mikst hepatitlarda aniq genotiplar kombinatsiyasini ko'rish mumkin, olib borilgan tahlillarda eng ko'p HDV 3 genotipi va HBV ning F genotipi birga kelishi aniqlangan [8]. Biroq bu assotsiatsiya faqatgina geografik tarqalishiga ko'ra shartli hisoblanadi, ya'ni, qa'tiy kombinatsiya hisoblanmaydi [7], HDV virioni HBV ning turli xil genotiplariga birikish xususiyatiga ega [10].

HDV bilan zararlangan bemorlarni olib borish (davolash) taktikasi.

O'tkir hepatit D bilan zararlangan bemorlarni davolash umumiy qo'llab quvvatlovchi davolash tamoyillariga asoslanadi, agar o'tkir jigar etishmovchiligi rivojlansa jigar transplantatsiyasiga yo'naltiriladi. Mavjud virusga qarshi dorilarning hech birining samaradorligi isbotlanmagan [11]. Bugungi kunda HDV ga to'g'ridan to'g'ri tasir qiladigan spetsifik virusga qarshi dori vositalar mavjud emas, bir qancha host-targeting molekular ustida tadqiqotlar olib borilayotganiga qaramay, surunkali hepatit D ni davolash PegIFN alfaning uzoq muddatli davo kursi bilan cheklanib turibdi.

Bemorlarni kuzatish va davolash natijalari

Surunkali hepatit D ni davolashda jigar kasalligi rivojlanishining oldini olish uchun ideal yakuniy nuqta Anti-HBs serokonversiyasi va jigardan birgalikda HBV va HDV klirensi hisoblanadi. Davolash vaqtida va davolashdan keyingi zardobdagi HDV RNK miqdori monitoring qilinganda, HCV infeksiyasidan farqli o'laroq, ularda uzoq muddatli virusologik natija kuzatilmagan. Darhaqiqat, HDVRNK miqdorining aniqlanmasligi davolash samaradorligini ko'rsatadigan marker bo'lishiga qaramay, surunkali virusologik javobning klassik ta'rifini (HDV RNK ning davolashdan keyingi 24 hafta davomida aniqlanmasligi) surunkali hepatit D da ehtiyotkorlik bilan qo'llash kerak, chunki PegIFN alfa bilan davolangan bemorlarning 50% dan ko'prog'ida kechki retsidivlar kuzatilgan [12].

Hozirgi vaqtda mavjud virusga qarshi davo usullari

Pegilatlangan IFN alfa

Yuqorida aytib o'tilganidek, PegIFN alfa ning tasir mexanizmi to'liq o'rganilmagan bo'lishiga qaramay, surunkali hepatit D ni davolashning tavsiya etilgan yagona usuli hisoblanadi [13,14]. PegIFN alfaning uzaygan yarim parchalanish davriga egaligi uni haftada bir marta qo'llash imkonini beradi va standard IFN ga nisbatan yuqori samaradorlikni ta'minlaydi [15,16]. 2011 yilda o'tkazilgan meta analizga ko'ra, 6 oy davomida standard IFN alfa bilan o'tkazilgan davolash natijasida 17% bemorda HDV RNK ning barqaror supressiyasi kuzatilgan (PegIFN alfada 25%) va PegIFN alfaga nisbatan ko'proq nojo'ya ta'sirlar (anoreksiya, ko'ngil aynishi, vazn kamayishi, alopetsiya, leykopeniya, trombositopeniya va boshqalar) rivojlangan [17]. Klinik tadqiqotlardan olingan ma'lumotlar ko'ra, bemorlarda davolashdan erishiladigan javobni oldindan bashorat qilish imkonini bermaydi va davolashni to'xtatish uchun qa'tiy qoidalar mavjud emas. Biroq, davolashning 24- haftasida

HDVRNK miqdorining manfiyligi kuzatuv davomida HDV RNK ning barqaror supressiyasining bashoratchisi sifatida aniqlangan. Shunga qaramay, davolashning optimal davomiyligi aniqlanmagan. Ko'pgina tadqiqotlarda, peg IFN alfa 48 hafta davomida qo'llanilgan va bu hozirgi kunda tavsiya etilgan davo muddati hisoblanadi. Olib borilgan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlardada, peg IFN- alfa bilan 48 hafta davomida davolangan bemorlarning 25-30 foizida davolanishdan 24 hafta o'tgach, doimiy aniqlanmaydigan HDVRNK kuzatilgan [18]. Davolashning qisqaroq muddatida (3 oydan 6 oygacha) olib borilgan kuzatuvlarda dastlabki bosqichlarda ba'zi bemorlarda HDVRNK replikasiyasining supressiyasi va jigar holatining yaxshilanishi kuzatilgan, biroq davolash to'xtatilgandan keyin barcha bemorlarda retsidiv kuzatilgan [19,20]. Ba'zi bemorlarda davo muddatining uzoq bo'lishi foydali ekanligi tavsiya etilganiga qaramay [21], davomiyligni 48 haftadan uzoq davom ettirganlarda ham qo'shimcha foydali natija kuzatilmagan [22]. HDV infeksiyasida IFN ga asoslangan davo sxemalarining samaradorligini baholovchi asosiy tadqiqotlarning qisqacha mazmuni 1- jadvalda keltirilgan.

Nukleozid/nukleotid analoglari.

Nukleozid/nukleotid analoglari (NUCs) HBV ning teskari transkriptazasiga tasir qiladi va HBV replikasiyasini samarali ingibitorlaydi, biroq, HBsAg ekspressiyasiga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi. Nazariy jihatdan yordamchi virusning ingibitorlanishi HDV hayot sikliga ta'sir qilishi kutilsada, aslida NUC lar HDV ga qarshi samarali emas. HDV infeksiyasida sinovdan o'tgan molekularlarga famsiklovir [23], ribavirin (peg IFN-alfa [24] bilan birgalikda kombinatsiyasi), lamivudine [25] va entekavir [26] kiradi, ammo ularning hech biri D virusga qarshi samaradorligini ko'rsatmagan. Klinik tadqiqotda adefovir monoterapiya sifatida va peg IFN-alfa bilan birgalikdagi kombinatsiyasi sinovdan o'tkazilganda bu muolajalarning hech biri peg IFN-alfa monoterapiyasidan ko'ra yaxshiroq samaradorlikni ko'rsatmagan, bundan tashqari adefovirning o'zi bilan davolash HDV viremiyasiga ta'sir ko'rsatmagan [18]. Xuddi shu natija keyinchalik tenafovir bilan ham kuzatilgan [22]. Biroq, Janubiy Amerikada o'tkazilgan tadqiqotda HDV ning 3- genotipi bilan kasallangan bemorlarni davolashda 48 hafta davomida entekavir va pegilatlangan IFN-alfa kombinatsiyasidan foydalanilgan va ijobiy natijalar haqida xabar berilgan, tadqiqotda jalb etilgan 22 nafar bemordan 21 tasida davolash oxirida va davolashdan keying olti oylik kuzatuvda HDV RNK miqdori aniqlanmagan va xuddi shu davrda 22 nafar bemordan 20 tasida HBV DNK miqdori aniqlanmagan, bu esa 3- genotip bu molekularlarga boshqacha munosabatda bo'lishini va boshqa genotiplarga nisbatan davolash osonroq bo'lishi mumkinligini ko'rsatmoqda [27]. Nihoyat, OIV bilan koinfeksiya bemorlarda tenafovir bilan 58 hafta davomida o'tkazilgan davolashdan ijobiy natijaga erishilgan, kuzatuvdagi barcha bemorlarda HBVDNK miqdori va ularning 53% ida HDVRNK miqdori aniqlanmagan. Bundan tashqari, aniqlanmaydigan HDVRNK miqdoriga erishilgan bemorlarning 60 foizida fibroz darajasi yaxshilangani kuzatilgan [28]. Garchi bu yaxshilanish antiretrovirus

davo natijasida immunitetning ma'lum miqdorda tiklanishi hisobiga sodir bo'lsada, surunkali gepatitlarda NUC lar bilan uzoq muddatli davolash samaradorligini inkor etib bo'lmaydi.

Klinik tadqiqotlardagi dorilar

HDV replikasiyasi uchun xost-hujayra RNK polime-razalariga bog'liq bo'lganligi sababli va ribozim kabi muqobil virus maqsadlari oxir-oqibat ingibitorlanishi mumkin bo'lsa-da [29], bu bosqichda bevosita va maxsus ta'sir qiladigan virusga qarshi molekularning rivojlanishi muvaffaqiyatli bo'lmadi. Hozirgi vaqtda ishlab chiqilayotgan strategiyalar tug'ma immun tizimini bilvosita stimullashga (IFN-lambda), yoki HDV ning gepatotsitlarga kirishini bloklashga (Mirkludeks B) yoki preinlanish ingibitori virion birikmasini oldini olishga (Lorafarnib) asoslangan.

Pegilangan Interferon lambda

IFN-lambda III tip IFN bo'lib, uning antiviral faolligi bilan bog'liq bo'lgan umumiy ISG induksiya yo'llariga ega bo'lgan tizimli xususiyatlari, retseptor xususiyatlari va biologik faolligi IFN alfadani farq qiladi. Uning HDV ga qarshi antiviral ta'siri sichqonlarda o'tkazilgan tekshiruvlarda IFN alfaga nisbatan yaqqolroq ekanligi kuzatilgan [30]. Surunkali gepatit B bilan og'rigan bemorlarda IFN-lambdani pegilatlangan formulada qo'llash pegilatlangan IFN-alfaga ekvivalent virusologik natijalarga olib keldi, lekin yaxshi qabul qilinishi, nojo'ya ta'sirlari kamligi, bu uni surunkali gepatitni davolash uchun potentsial jozibador variantga aylantiradi [31]. Hozirda u monoterapiya va lonafarnib va ritonavir bilan kombinatsiyada klinik sinovlarning II bosqichida baholanmoqda.

Mirkludeks B

Mirkludeks B, miristillangan lipopeptid bo'lib, HBV va HDV ning gepatotsitlarga kirishini ingibitorlaydi. Uning ketma-ketligi L-HBsAg ning N terminal aminokislotalariga (2-48) mos keladi va uning tabiiy retseptorlari NTCP bilan bog'lanib, gepatotsitlarning bazolateral membranasida virusning kirib borishini ingibitorlaydi. Preklinik tadqiqotlar ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, virusga qarshi ta'sir NTCP ning o't kislotasini tashish funksiyasiga aralashmasdan sodir bo'lishi mumkin. Haqiqatan ham, Mirkludeks B (IC50 47 nmol / L) ning yuqori dozalari o't kislotasining tashilishiga ta'sir qilishi mumkin bo'lsa-da, virusning gepatotsitga kirishini samarali ingibitorlashga ancha past dozalarda (IC50 80 pmol / L) erishish mumkin [32]. Tadqiqotning Ib/IIa fazasida surunkali virusli gepatit D bilan kasallangan 24 nafar bemor standard peg IFN-alfa monoterapiyasini yoki 24 haftalik Mirkludeks B ni monoterapiya sifatida yoki pegIFN-alfa bilan kombinatsiyasini qabul qilishgan. HBsAg darajasida hech qanday o'zgarishlar kuzatilmagan bo'lsa-da (birlamchi yakuniy nuqta), zardobdagi HDV RNK miqdori sezilarli darajada kamaygan (Mirkludeks B guruhida 1,67 log10, Mirkludeks B plus peg IFN-alfada 2,6 log10 va peg IFN-alfa monoterapiyada 2,2 log10) [33]. Ba'zi bemorlar davolanish oxirida HDV RNKning aniqlanmaydigan darajalariga erishgan bo'lsalar-da, davolanishni to'xtatgandan so'ng virusning qayta tiklanishi kuzatilgan. 120 ta sub'ektdan iborat kattaroq guruhda olib borilgan so'nggi II bosqich tadqiqoti Mirkludeks B ning optimal

dozasini va mumkin bo'lgan jiddiy salbiy ta'sirini aniqlashga qaratilgan. Bemorlar, tasodifiy to'rt guruhga ajratildilar, dastlab 12 hafta davomida tenofovir, so'ngra 24 hafta davomida tenofovir va Mirkludeks B ning turli dozalari bilan kombinatsiyani, nihoyat yana 24 haftada davomida tenofovir monoterapiyasini qabul qilishgan [34]. Birlamchi yakuniy nuqta HDV RNK miqdorining boshlang'ich darajasidan 2 log10 ga kamayishi edi va Mirkludeks B ning eng yuqori dozasi (10 mg) olgan bemorlarning 77% da kutilgan natijaga erishilgan. Mirkludeks B bilan davolash davomida qon zardobidagi HDV RNK darajasi dozaga bog'liq ravishda kamaydi (2, 5 va 10 mg guruhlarda mos ravishda 1,75 log, 1,6 log va 2,7 log pasayish) va bemorlarning 50 foizida ALT ko'rsatkichi yaxshilangan. Biroq, Mirkludeks bilan davolanagan har bir 3 ta guruh bemorlarning atigi 10 foizida virusologik javob saqlab qolingan (ya'ni, HDV RNKning 2 log10 kamayishi), tenofovir monoterapiyasi o'tkazilgan bemorlar guruhida virusologik javob kuzatilmagan, bu esa Mirkludeks B bilan uzoq muddatli davoni davom ettirish kerakligini tasdiqlaydi. O't kislotalarining biroq, asimptomatik ko'payishiga qaramasdan, Mirkludeks B bilan davolash jiddiy salbiy oqibat-larsiz yaxshi qabul qilingan [34].

Mirkludeks B ning (2 yoki 5 mg) peg IFN-alfa bilan birgalikda 48 haftalik kursini baholash bo'yicha keyingi ko'p markazli sinovning davolash natijalari AASLD 2018 da taqdim etilgan. Kombinatsiyalangan terapiya olgan guruhdagi bemorlarining 50 % ida davolash oxirida HDVRNK miqdori aniqlanmagan (monoterapiya olgan guruhda 13%), yuqori dozali kombinatsiyalangan guruhdagi boshlang'ich darajaga nisbatan o'rtacha pasayish 4.48 log (pegIFN-alfa monoterapiyasida 1.14 log) ni tashkil etgan [34,35]. Hozirgi vaqtda per oral qabul qilinadigan shakllari ustida izlanishlar olib borilayotgan bo'lsada, kundalik teri osti ineksiya shakllarini qo'llashga ehtiyoj bor. 3- bosqich klinik sinovlar davom etmoqda.

Lonafarnib

Yuqorida aytib o'tilganidek, L-HDAg ning farnesilatsiyasi translatsiyadan keyingi muhim modifikatsiyadir, chunki u HDV RNK ni HBV ning yuzaki qobig'i bilan o'zaro ta'sirini ta'minlaydi. Lonafarnib farneziltransferraza ingibitori bo'lib, L-HDAg farnezilatsiyasini va natijada uning HBsAg bilan o'zaro ta'sirini oldini oladi va HDV virus zarralari sekretsiyasini ham in vitro, ham in vivo bloklaydi [36,37]. O'tkazilgan IIa faza klinik tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, 28 kun davomida lonafarnib bilan davolanagan bemorlarda HDV RNK darajasi platsebo guruhidagi bemorlar bilan solishtirganda sezilarli darajada pasaygan (100 mg va 200 mg guruhida mos ravishda 0,73 log10 IU / ml va 1,54 log10 IU / ml) [38]. Biroq, lonafarnib bilan davolashda ko'ngil aynishi, diareya, qorin bo'shlig'i shishishi va vazn yo'qotish kabi sezilarli salbiy ta'sirlarga kuzatilgan. Yaqinda lonafarnibning past dozasi, P450 3A4 sitoxrom ingibitori va ritonavir kombinatsiyasi bilan tadqiqot olib borilgan. Ritonavir lonafarnibning kichikroq dozalarini qo'llaganda ham uning qon zardobida etarli konsentratsiyada bo'lishini ta'minlaydi, bu esa lonafarnibni ritonavirsiz ekvivalent dozaga qaraganda yaxshiroq qabul qilinishiga olib keladi. Kuniga uch marta 100 mg lona-

farnib bilan to'rt haftalik davolash HDVRNK miqdori-ning 1,2 log pasayishiga olib keldi, holbuki kuniga ikki marta 100 mg lonafarnibni ritonavir bilan birgalikda davolashda 2,4 log pasayish kuzatildi. Bundan tashqari, lonafarnib pegIFN-alfa bilan kombinatsiyada qo'llanilganda to'rt haftadan so'ng HDV RNKning 1,8 log ga kamayganini ko'rsatdi. Biroq, lonafarnib + ritonavir yoki lonafarnib + peg IFN-alfa bilan 8 haftalik davolanishdan so'ng, deyarli barcha bemorlarda davolanishdan keyingi 4-24 hafta ichida HDV RNK darajasi yana davolashdan oldingi miqdoriga ko'tarildi [39]. Yaqin vaqt ichida 3 bosqich tadqiqot natijalari e'lon qilinishi kutilmoqda.

Vaksinatsiya/ profilaktika

HBV ga qarshi vaksina HBV va HDV infeksiyasidan samarali himoya qiladi. Emlash kompaniyalari haqiqatan ham, HDV bilan zararlanishi mumkin bo'lgan HBV bilan kasallangan bemorlarning rezervuarini kamaytirishga erishdi. 2007 yilda nashr etilgan tadqiqot [40], HBV ga qarshi emlashni joriy qilish, yatrogen yuqishning kamayishi, ayniqsa 15-24 yoshlilar orasida HDV bilan kasallanishning kamayishiga aniq bog'liqlikni ko'rsatdi. Braziliya va Mo'g'uliston kabi HDV endemikligi yuqori bo'lgan mamlakatlar yangi infeksiyalarning keskin ko'payishini oldini olish maqsadida HBVga qarshi ommaviy emlash dasturlarini qabul qildilar. Hozirgi vaqtda HBV bilan kasallangan bemorlarda HDV infeksiyasining oldini olish uchun emlash usullari mavjud emas, chunki hayvonlar o'tkazilgan qator tekshiruvlar muvaffaqiyatsizlikka uchragan [41].

Xulosa

Gepatit D surunkali virusli hepatitlar orasidagi eng og'ir shakli hisoblanadi. Hozirgi vaqtda uning spetsifik davosi yo'q va bu uning patogenezini yanada mukammal tushinish kerakligini ko'rsatadi. HDV infeksiyasi klinik sinovlarni o'tkazish qiyin bo'lgan resurslari cheklangan mamlakatlarda yuqori darajada endemik bo'lib, rivojlangan mamlakatlarda esa kam tarqalgan, bu esa uning tarqalishini va xususiyatlarini etarlicha baholay olmaslikka olib keladi. Virusning hayot siklini tavsiflashdagi sezilarli yutuqlar tufayli, hozirda bir nechta "host-target" molekularlar istiqbolli natijalar bilan klinik baholanmoqda.

Adabiyotlar.

[1] Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.

[2] Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016;64:S102-16.

[3] Flores R, Owens RA, Taylor J. Pathogenesis by subviral agents: viroids and hepatitis delta virus. *Curr Opin Virol* 2016;17:87-94.

[4] Magnus L, Taylor J, Mason WS, Sureau C, Dény P, Norder H, et al. ICTV virus taxonomy profile: deltavirus. *J Gen Virol* 2018;99:1565-6.

[5] Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res* 2015;122:112-29.

[6] Su C-W, Huang Y-H, Huo T-I, Shih HH, Sheen I-J, Chen S-W, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006;130:1625-35.

[7] Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, Bensabath G, de Carvalho-Mello IMVG, Brito EMF, Souza OSC, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol* 2009;90:2638-43.

[8] Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, McCarthy M, et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* 1996;174:920-6.

[10] Freitas N, Abe K, Cunha C, Menne S, Gudima SO. Support of the infectivity of hepatitis delta virus particles by the envelope proteins of different genotypes of hepatitis B virus. *J Virol* 2014;88:6255-67.

[11] Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005;12:2-9.

[12] Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87-97.

[13] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99

[14] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;2017 (67):370-98.

[15] Castelnau C, Le Gal F, Ripault M-P, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-35.

[16] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Longterm benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-9.

[17] Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006002.

[18] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.

[19] Di Bisceglie AM, Martin P, Lisker-Melman M, Kassianides C, Korenman J, Bergasa NV, et al. Therapy of chronic delta hepatitis with interferon alpha-2b. *J Hepatol* 1990;11 (Suppl 1): S 151-4.

[20] Porres JC, Carreño V, Bartolomé J, Moreno A, Galiana F, Quiroga JA. Treatment of chronic delta infection with recombinant human interferon alpha 2c at high doses. *J Hepatol* 1989;9:338-44.

- [21] Yurdaydin C. New treatment option for delta virus: is a cure in sight? *J Viral Hepat* 2019
- [22] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:275–86.
- [23] Yurdaydin C, Bozkaya H, Gürel S, Tillmann HL, Aslan N, Okçu-Heper A, et al. Fanciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:266–71.
- [24] Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005;10:721–6.
- [25] Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdog˘an M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat* 2008;15:314–21.
- [26] Abbas Z, Memon MS, Umer MA, Abbas M, Shazi L. Co-treatment with pegylated interferon alfa-2a and entecavir for hepatitis D: A randomized trial. *World J Hepatol* 2016;8:625–31.
- [27] Borzacov LMP, de Figueiredo Nicolette LD, Souza LFB, Dos Santos AO, Vieira DS, Salcedo JMV. Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2016;46:82–8.
- [28] Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, de Mendoza C, Fernández-Montero JV, Labarga P, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl* 2014;28:2389–94.
- [29] Chia J-S, Wu H-L, Wang H-W, Chen D-S, Chen P-J. Inhibition of hepatitis delta virus genomic ribozyme self-cleavage by aminoglycosides. *J Biomed Sci* 1997;4:208–16.
- [30] Giersch K, Homs M, Volz T, Helbig M, Allweiss L, Lohse AW, et al. Both interferon alpha and lambda can reduce all intrahepatic HDV infection markers in HBV/HDV infected humanized mice. *Sci Rep* 2017;7:3757.
- [31] Chan HLY, Ahn SH, Chang T-T, Peng C-Y, Wong D, Coffin CS, et al. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized phase 2b study (LIRA-B). *J Hepatol* 2016;64:1011–9.
- [32] Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014;147:48–64.
- [33] Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Mirkludeks B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490–8.
- [34] Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, Allweiss L, Dandri-Petersen M, Bremer B, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Mirkludeks B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol* 2018;68:S3.
- [35] Wedemeyer H, Schoeneweis K, Bogomolov PO, Voronkova NV, Chulanov V, Stepanova T, et al. Interim results of a multicentre, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Mirkludeks B in combination with peg-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/Hdv co-infection. *Hepatology* 2018;68. 11A-11A.
- [36] Bordier BB, Marion PL, Ohashi K, Kay MA, Greenberg HB, Casey JL, et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol* 2002;76:10465–72.
- [37] Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, Lee S-Y, Salazar FH, Marion PL, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003;112:407–14.
- [38] Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1167–74.
- [39] Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çaliskan A, Karatayli E, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatol Baltim Md* 2018;67:1224–36.
- [40] Mele A, Mariano A, Tosti ME, Stroffolini T, Pizzuti R, Gallo G, et al. Acute hepatitis delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti-hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;44:e17–24.
- [41] Roggendorf M. Perspectives for a vaccine against hepatitis delta virus. *Semin Liver Dis* 2012;32:256–61.

