

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №10

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENT

<b>НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ</b>	<b>NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES</b>	<b>Стр.</b>
Пулатов Х.Х., Норбутаева М.К., Боймирзаев Н.И. ЗАМОНАВИЙ ПЕДАГОГИК ТЕХНОЛОГИЯЛАРНИНГ ТАРКИБИЙ БЎЛАКЛАРИ	Pulatov Kh.Kh., Norbutaeva M.K., Boymirzaev N.I. THE STRUCTURE OF MODERN PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES	9
Ergashov N.Sh., Parpiboyeva D.A., Salayeva M.S., Salimova N.D., Turbanova U.V. TIBBIYOT TALABALARI UCHUN "BEMOR XAVFSIZLIGI" FANI BEMORLAR XAVFSIZLIGINI YAXSHILASH UCHUN ILG'OR QADAM SIFATIDA	Ergashov N.Sh., Parpiboyeva D.A., Salayeva M.S., Salimova N.D., Turbanova U.V. "PATIENT SAFETY" FOR MEDICAL STUDENTS AS AN ADVANCED STEP TOWARDS IMPROVING PATIENT SAFETY	12
<b>ОБЗОРЫ</b>	<b>REVIEWS</b>	<b>Стр.</b>
Бахриев И.И., Ешмуратов Б.А., Хасанова М.А., Хикматуллаев Р.З. ВИРТУАЛ АУТОПСИЯ СУД- ТИББИЁТИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАДҚИҚОТ УСУЛИ СИФАТИДА	Bakhriev I.I., Eshmuratov B.A., Xasanova M.A., Khikmatullaev R.Z. VIRTUAL AUTOPSY AS A MODERN METHOD OF FORENSIC MEDICINE RESEARCH	16
Нурузова З.А., Шадманова Н.А., Ёдгорова Н.Т. ЮҚУМЛИ КАСАЛЛИКЛАР ҚЎЗҒАТУВЧИЛАРИНИ МИКРОБИОЛОГИК ТАШХИСОТИДА ЗАМОНАВИЙ ПРЕСПЕКТИВ УСУЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ ВА ИМКОНИЯТЛАРИ	Nuruzova Z.A., Shadmanova N.A., Yodgorova N.T. THE ROLE AND CAPABILITIES OF MODERN PROMISING METHODS IN THE MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INFECTIOUS DISEASE CAUSATIVE AGENTS	21
Орынбаева З.Н., Нурузова З.А. РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ	Orinbayeva Z.N., Nuruzova Z.A. THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE DEVELOPMENT OF LIVER DISEASES	26
Степанова Н.М., Новожилов В.А., Черемнов В.С., Воропаева А.В., Пленкин И.С., Алтынбек А.К., Камилов Ж.Д. ТОТАЛЬНЫЙ АГАНГЛИОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ	Stepanova N.M., Novozhilov V.A., Cheremnov V.S., Voropaeva A.V., Plenkin I.S., Altynbek A.K., Kamilov J.D. TOTAL COLONIC AGANGLIONOSIS: A REVIEW	33
Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Исабаева Д.Х. Нигматова Л.М., Утепова Г.Б. ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА КОКЛЮША	Tuychiev L.N., Tadzhiyeva N.U., Isabaeva D.Kh., Nigmatova L.M., Utepova G.B. QUESTIONS OF ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PERTUSSIS	38
Файзуллаева З.Р., Маматмусаева Ф.Ш. ОНКОГЕН ВИРУСЛАРНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ	Fayzullaeva Z.R., Mamatmusaeva F.Sh. CHARACTERISTICS OF ONCOGENIC VIRUSES	43
Халимова Х.М., Рахматуллаева Г.К., Худаярова С.М. НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ ХБП И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С РАЗВИТИЕМ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	Khalimova Kh.M., Rakhmatullaeva G.K., Khudayarova S.M. VIOLATION OF MINERAL METABOLISM IN CKD AND ITS RELATIONSHIP WITH THE DEVELOPMENT OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS	47
Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Парпибоева Д.А. НСУ ИНДУЦИРЛАНГАН РЕВМАТОЛОГИК ХОЛАТЛАР: ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШДАГИ МУАММОЛАР	Shukurova F.N., Karimov M.Sh., Parpiboyeva D.A. HCV-INDUCED RHEUMATIC DISEASES: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT	51

**НСV ИНДУЦИРЛАНГАН РЕВМАТОЛОГИК ХОЛАТЛАР: ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШДАГИ МУАММОЛАР**

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Парпибоева Д.А.

**НСV-ИНДУЦИРОВАННЫЕ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЕ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Парпибоева Д.А.

**HCV-INDUCED RHEUMATIC DISEASES: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Shukurova F.N., Karimov M.Sh., Parpiboeva D.A.

Тошкент тиббиёт академияси

**Резюме.** Хронический вирусный гепатит (ХВГ) в настоящее время является актуальной медико-биологической и социальной проблемой для всего человечества. Значительные экономические потери являются основными причинами, определяющими их актуальность в связи с высоким риском инфицирования, развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что влечет за собой значительные экономические потери, обусловленные необходимостью выделения огромных средств на лечение и профилактику этих инфекций. В современной ревматологии проблема хронического вирусного гепатита играет важную роль. Хорошо известно, что в 20-70% случаев ХВГ имеют место проявления "внепеченочного" (клинического и лабораторного) развития и чаще всего они наблюдаются в ревматологической практике (в виде артрита/артралгии, васкулита, криоглобулинемии, наличия ревматоидного фактора и антиядерных антител в сыворотке крови и др.). Важно отметить, что проблема ХВГ, как коморбидной инфекции заслуживает неоспоримого внимания, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. Это состояние определяет необходимость модификации тактики лечения больных, получающих противоревматическую терапию, с учетом состояния печени. В таких случаях необходимо будет внести определенные изменения в схему применения противовирусных препаратов, назначаемых в лечебных и / или профилактических целях.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, ассоциированный артрит, противовирусные препараты, криоглобулинемия.

**Summary.** Chronic viral hepatitis (HCV) is currently an urgent medical, biological and social problem for all mankind. Significant economic losses are the main reasons that determine their relevance due to the high risk of infection, the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which entails significant economic losses due to the need to allocate huge funds for the treatment and prevention of these infections. In modern rheumatology, the problem of chronic viral hepatitis plays an important role. It is well known that in 20-70% of cases of HVG there are manifestations of "extrahepatic" (clinical and laboratory) development and most often they are observed in rheumatological practice (in the form of arthritis/arthritis, vasculitis, cryoglobulinemia, the presence of rheumatoid factor and anti-nuclear antibodies in blood serum, etc.). It is important to note that the problem of HVG as a comorbid infection deserves undeniable attention, especially in systemic connective tissue diseases. This condition determines the need to modify the tactics of treatment of patients receiving anti-rheumatic therapy, taking into account the state of the liver. In such cases, it will be necessary to make certain changes in the scheme of use of antiviral drugs prescribed for therapeutic and / or prophylactic purposes.

**Key words:** chronic hepatitis, associated arthritis, antiviral drugs, cryoglobulinemia.

**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРДА РЕВМАТИК КЎРИНИШЛАР**

ЖССТ маълумотларига кўра, 2017 йилда дунёнинг сурункали вирусли гепатит С (СВГ) билан 71 миллион аҳолиси касалланган, шу жумладан, тахминан 400000 киши ҳар йили НСV инфекцияси натижасида ривожланадиган жигар циррози ва ГЦК дан нобуд бўлади [4]. НСV нинг кўп тарқалганлиги, вирусга қарши терапия қабул қилиш имкониятининг камлиги оқибатида жигар циррози (ЖЦ) ва гепатоцелюлар карцинома (ГЦК) каби сурункали вирусли гепатит С нинг оғир асоратлари ке-

либ чиқиш хавфининг ортиб боришига кўшимча равишда, сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган касалликлар сонини кўпайиши ҳам кузатилмоқда. Бу НСV инфекцияга катта эътибор унинг кенг тарқалиши ва кўп холларда сурункали кечиши билан эмас, балки турли жигардан ташқари клиник кўринишлари мавжудлиги билан ҳам белгиланади [6]. Ҳозирги кунда сурункали вирусли гепатит С билан боғлиқ ўндан ортиқ патологиялар, жумладан, қон айланиш тизими, сўлак безлари, кўз, меъда ости беши, асаб тизими, мускуллар, бўғимлар, буйраклар ва бошқаларнинг зарарла-

ниши тасвирланган. Жигардан ташқари клиник кўринишлари, одатда ҳаёт учун хавфли бўлмасда, улар сурункали вирусли гепатит С инфекцияси бўлган беморларда касалликнинг давомли ва бир-мунча оғир кечишига сезиларли ҳисса қўшади.

Сурункали вирусли гепатит С инфекцияси билан касалланган беморларда олиб борилган кўпгина олимларнинг илмий тадқиқотлари шуни маълум қилдики, жигардан ташқари клиник белгиларнинг тарқалганлиги 74 % ни ташкил этади. Артралгия ва артрит бу беморларда энг кенг тарқалган клиник кўринишлардандир [10].

### ГЕПАТИТНИНГ ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ КЛИНИК БЕЛГИЛАРИ

Вирусли гепатитда жигар шикастланишининг асосий механизмлари - тўғридан-тўғри цитотоксик таъсир, вируснинг хужайра ичидаги антигенларига қаратилган иммунвоситали таъсир (цитотоксик Т-лимфоцитларнинг бевосита нишон - хужайралар билан ёки цитокин билан ўзаро таъсирида гепатоцитнинг лизиси) ва вирус келтириб чиқарувчи аутоиммун жараёнлар ҳисобланади. Гепатитларда жигардан ташқари клиник белгиларнинг ривожланишида аутоиммун реакциялар етакчи ўрин эгаллайди, деб қилинади ҳамда бу дерматологик, гематологик, эндокринологик, ревматик симптомлар ва синдромлар билан кечади [24]. Клиник аҳамиятли жигардан ташқари клиник белгилар учраши нисбатан паст бўлсада, улар касалликнинг клиник кўринишида асосий симптомлар сифатида намоён бўлиши ва нафақат оғир кечиши билан фарқ қилиши, балки ногиронлик ва ҳатто ўлимга ҳам олиб келиши мумкин [27].

Гепатитларнинг жигардан ташқари клиник белгилари асосини ташкил этувчи патологик жараёнлар етарлича ўрганилмаган. Гепатит вирусларининг лимфотропизми баъзан аутоиммун реакциялар ва лимфопролифератив жараёнлар билан бирга, поли-олигоклонал В-лимфоцитар экспансияга сабаб бўлади [15]. Бу ўз навбатида органоспецифик ва неспецифик иммун бузилишларга олиб келадиган турли аутоантитаналар ва иммун комплекслари, шу жумладан, криоглобулинлар ишлаб чиқарилишига асос бўлади. Бу жараёнда компонентларни фаоллаштириш ва қон томир деворларида иммун комплекслар ўрнашиши муҳим роль ўйнайди, деб ҳисобланилади [7]. Шу билан бирга, иммун комплексларининг циркуляцияси физиологик механизм бўлиб, клиник жигардан ташқари кўринишлар кузатилмайдиган гепатит билан оғирган кўплаб беморларда ҳам учрайди. Бундан ташқари, жигардан ташқари клиник белгилар қон томирларнинг иммунокомплексли зарарланиш белгилари аниқланмаган ҳолда ҳам намоён бўлади. Кўриниб турибдики, вирусли гепатитнинг тизимли кечишининг клиник кўринишлари турли механизмларнинг комбинацияси натижасида ривожлади, хусусан, иммун комплексларининг ному-

носиб клиренси ва нишон-тўқималарда вируснинг жигардан ташқари репликацияси. Маълумки, спонтан равишда ва вирусга қарши терапия таъсирида вирусемиянинг йўқолиши ўз навбатида тўлалигича гепатитнинг жигардан ташқари кўринишларини йўқолиши сабаб бўлади. Бу маълумотлар вирусга қарши терапияни зарурлигини асослайди [24].

Жигардан ташқари кўринишлар асосан сурункали шакллар учун хос бўлсада, улар ўткир гепатитда ҳам кузатилади. Мисол учун, ўткир вирусли гепатит А да, кучли ифодаланган артралгия ҳамда оёқ ва ёнбош соҳаларида жойлашган қисқа муддатли тери тошмалари юзага келиши мумкин. Болаларда артралгия 6-10% ҳолларда, катталарда - 30% гача кузатилади. Бўғим оғриғи касалликнинг ўткир фазасида - сариқликдан олдинги даврда юзага келади, ўртача оғирликда кечиб, 5-7 кун давомида кузатилади. Ҳақиқий артрит жуда кам учрайди. Гепатит А да кузатиладиган жигардан ташқари белгилар вирусли инфекцияларнинг аутоиммун жараёнларни келтириб чиқариш хусусияти билан боғлиқ бўлиб, ассиоцирланган васкулит ва/ёки артрит билан криоглобулинемия кўринишида намоён бўлади. Гепатит А да криоглобулинлар таркибида гепатит А вирусига IgM-антитаналари мавжуд бўлиб, тошма элементидан тери биопсиясида гепатит А вирусига IgM-антитаналари ва қон томир деворидаги компонентлар аниқланади [12]. Бундан ташқари, гепатит А да иммун тромбоцитопения ривожланиши мумкин, шу жумладан, гепатит А нинг сариқликсиз кечувчи шакли аниқланган болада ягона симптом сифатида намоён бўлади [34]. Гепатит А сурункали кечмайди ва ташувчанлик ривожланмайди.

Ревматологлар учун гепатотроп вирусли инфекциялар алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, улар ташувчанлик билан асоратланади ва сурункали кечишга ўтиш хавфининг юқорилиги билан ажралиб туради. Буларга вирусли гепатит В (ВГВ) ва вирусли гепатит С (ВГС) киради. Ҳозирги вақтда ВГВ ва ВГС оқибатида келиб чиқадиган сурункали гепатитлар умумлашган сурункали вирусли инфекциялар, яъни тизимли касалликлар сифатида қаралмоқда [2].

ВГВ ни вертикал ёки перинатал одамдан одамга узатиладиган, ДНК-тутовчи вируслар келтириб чиқаради. ВГВ ни узатишда жинсий алоқа муҳим ўрин эгаллайди. Юқиш ҳолатларининг 30-35% и жинсий алоқа билан боғлиқ, ВГВ ўткир кечиб, камдан-кам ҳолларда (6-9%) инфекция сурункали кечиши кузатилади, бундан ташқари вирус ташувчанлик ҳолатлари ҳам маълум (тахминан 0,3%). ВГВ нафақат гепатоцитларга, балки жигардан ташқари хужайраларга, масалан, лимфоид тўқималарга ҳам таъсир этиши исботланган [5]. Вирус гепатоцитларга тропик хусусиятига эга бўлсада, уларга бевосита шикастловчи таъсир кўрсатмайди.

Гепатоцитларнинг цитолизи асосан иммунвоситали амалга оширилади. Бунда ҳужайравий иммунитетнинг цитотоксик т-лимфоцитлари орқали реакциялар келиб чиқади. ВГВ оқсиллари иммунноген хусусиятли бўлиб, зарарланган одамнинг иммун тизими билан боғланиб, вирусоспецифик антитаналарни ишлаб чиқаришга олиб келади. Вируснинг ДНКси касалликнинг 1-ҳафтасидан бошлаб қонда аниқлана бошлайди. Ўткир ВГВ нинг табиий (циклик) кечишида антигенемиянинг давомийлиги асосан 3-6 ойдан ошмайди. ВГВ юза антигени (hepatitis B surface antigen, HBsAg) вирус қобиқ протеини (аввал "Австралия антигени" деб аталган) ҳисобланади. Юза антиген зарарланган гепатоцитларда синтезланади ва ҳужайрадан секреция қилиниб, қонга тушади, шунинг учун у "юқумлилик антигени" деб аталади. Вирусли гепатит В нинг ўткир кечишида ёки вирус ташувчиларда инфекциянинг фаоллашишида юза антиген инкубация давридаёқ қонда аниқланади, шунингдек, гепатитдан сўнгги ташувчанлик ёки организмда вируснинг узоқ муддатли персистенция ҳақида гувоҳлик бериши мумкин [4].

ВГВ инфекциясининг жигардан ташқари клиник кўринишлари 20% га яқин беморларда ва кўпроқ сурункали кечишида кузатилади [24, 12]. ВГВ нинг продромал даврида лимфаденит, артралгия, уртикар тошмалар билан кечувчи зардоб касаллигини эслатувчи ҳолатлар кузатилади. Ўткир ВГВда сариқлик олди даврида беморларнинг учдан бир қисмида артралгия (дебютнинг артралгик варианты) қайд этилади. Оғриқлар катта бўғимларда, суяк ва мускулларда, айниқса, кечаси яққол намоён бўлади. Инфекциянинг ўткир фазасида ҳақиқий артритнинг ривожланиши кам содир бўлади ва бу кўп ҳолларда жигардан ташқари клиник белгилар - макулопапуляр тошмалар, пайпасланадиган пурпура, уртикар тошмалар, лимфаденопатиялар билан ассоциирланади. Артрит кескин бошланади, энгил ёки ўртача яллиғланиш белгилари билан бирга кузатиладиган кучли оғриқ билан характерланади ва одатда яққол ифодаланган оғриқ синдромига мос келмаслиги аниқланади. Носимметрик полиартикуляр шикастланиш ифодаланган эрталабки карахтлик билан кечиши типик ҳисобланади. Артрит давомийлиги - 3 дан 6 ҳафтагача. Бўғим синдроми сариқлик олди даврида йўқолиши ҳам мумкин. Бу даврда гепатитнинг клиник кўринишлари ва жигар функцияси ҳақида маълумот берувчи лаборатория текширувларда сезиларли ўзгаришлар бўлмаслиги мумкин, бу ВГВ инфекцияси билан ассоциирланган артрит ташҳисини мураккаблаштиради. Бундан ташқари, гепатит фонида артритнинг узоқ давом этиши ҳам мавжуд. Артритнинг таққослама ташҳисоти гепатитнинг сариқликсиз шаклларида бирмунча қийинчиликлар келтириб чиқарсада, тегишли лаборатория текширувиларини тавсия қилиш ва уларни натижалар

рини тўғри талқин қилиш орқали ташҳислашга эришиш мумкин [1]. Ўткир ВГВ кенг тарқалганлиги ва унинг дебютидаёқ бўғим синдроми нисбатан кўп ривожланишини ҳисобга олиб, у эрта артритни дифференциал ташҳислашда бўғимлар шикастланиши сабабларидан бири сифатида ВГВ истисно қилиш керак. Гепатит сурункали кечганда артрит ҳам персистирланиши мумкин. Гепатитларнинг сурункали шаклларида ревматоид омил (РО) ижобий ва ревматоид артрит (суяк эрозияси) мезонларига мос келадиган сурункали полиартрит ривожланган ҳолатлар тасвирланган.

Рекомбинат вакциналар ва гепатит В га қарши фаол иммунизация қўлланилишидан сўнг реактив артрит, Рейтер синдроми, шунингдек, сурункали аутоиммун касалликлар - серопозитив эрозив РА, тизимли қизил бўрича (ТҚБ) ва бошқалар кабиларни ривожланиши кам ўрганилган [23, 18]. Бундай ҳолда рекомбинат вакцинани киритиш ва ревматик синдром пайдо бўлиши оралиғи 1 дан 4 ҳафтагача ташкил этади. Ҳозирги вақтда ВГВга қарши эмлаш яллиғланиш ва аутоиммун касалликлар учун қўзғатувчи омил бўлиши мумкинлиги ҳақидаги далилларга эга бўлмаган тахминлар ҳам мавжуд. Бундан ташқари, юқори самарали иммунизация дастурлари ва мавжуд эпидемиологик тадқиқотлар гепатит В га қарши эмлаш ва ревматик касалликларнинг ривожланиши ўртасида жуда заиф алоқани кўрсатади. Гепатит В га қарши эмлаш РА белгиларинг авж олишига олиб келмаганлиги ҳам маълум [14]. Артрит билан оғриган беморларда эмлашни ҳал қилишда гепатит В нинг индивидуал хавфини ва ҳимоя антитаналар фақат РА билан эмланган беморларнинг 66% да пайдо бўлишини ҳисобга олиш керак.

Вирусли гепатит С парентерал узатилади, жинсий алоқа пайтида инфекция юқиши кам ҳолларда 5-10% кузатилади. HCV инфекция организмда узоқ вақт персистирланиб, юқори даражада (50-80%) сурункали кечиши билан характерланади. Гепатит С вируси кичик вирус бўлиб, липид қобиққа эга, *Flaviviridae* оиласига яқин. Унинг геноми битта чизикли РНК молекуласи билан ифодланади. Маълумки, вируснинг 6 та асосий генотиплари ва 90 дан ортиқ субтиплари мавжуд. 1b генотип келтириб чиқарган инфекциялар янада оғир кечиб, қон зардобиде HCV РНКини юқори миқдорда тутиши, вирусга қарши даволашнинг кам самарадорлиги ва касалликнинг рецидивининг жуда катта эҳтимоли мавжудлиги билан характерланади [8,9]. HCV гепатотропик хусусияти билан характерланиб, унинг репликацияси гепатоцитларда содир бўлади. Лимфоид қатор ҳужайраларни ҳам зарарлаши исботланган бўлиб, турли аъзо ва тўқималарда (лимфа тугунлари, ошқозон ости беши, буйрак, юрак ва бошқаларда ҳам бўлиши мумкин) аниқланиши мумкин [5, 8]. ВГС нинг персистенцияси эҳтимоли суяк кўмигининг гематопоестик муҳитининг



эндотелиоцитлари ва ретикуляр хужайраларида кўрсатилган бўлиб, бу гемолимфопоезнинг дисрегуляцияси ва иммунитет танқислиги ривожланишига олиб келиши мумкин [5]. Стромал хужайраларида ва лимфоцитларда ВГС нинг жигардан ташқари репликацияси реинфекция резервуари ҳисобланади.

ВГСда инфекциядан кейинги иммунитет жуда кам ўрганилган. HCV инфекцияси жигар тўқимасининг ўткир диффуз яллиғланишига сабаб бўлади. Кўпчилик ҳолларда (95%) касаллик сариқликсиз субклиник шаклда кечади. Инфекциянинг ўткир фазасидан бир неча ой ўтгач, беморларнинг тахминан 15% соғаяди, қолганлари эса - жигардаги яллиғланиш жараёнининг фаоллигини пасайиши фонида сурункали кечиб, бу эса яширин даврга ўтиши билан намоён бўлади. Вирусли инфекциянинг ўткир босқичини фақатгина 5-10% беморларда сурункали прогрессив жигар шикастланишига ўтишни кузатиш мумкин. Кўп ҳолларда гепатитнинг кечки кўринишлари клиник яширин даврдан кейин кузатилиб, давомийлиги ўртача 10-11 йилни ташкил этади. Сурункали гепатит яққол клиник белгиларсиз узоқ йиллар давом этади ва кўплаб беморлар ўзларини йиллар давомида соғлом деб ҳисоблашади [4, 3].

Сурункали вирусли гепатит С да жигардан ташқари клиник шикастланишлар кўп ҳолларда ривожланиши билан характерланади. Касалланганларнинг 40-74% гача касалликнинг кечиши даврида камида битта жигардан ташқари клиник симптомнинг намоён бўлиши кузатилади [17]. Бу сурункали вирусли гепатит умумлашган инфекциясининг турли тизимлар ва аъзолар шикастланишининг асосида суяк илиги стромал хужайраларида вируснинг персистенцияси натижасида, қон ҳосил қилувчи ўзак хужайраларнинг бошқарувини бузилиши, деб тахмин қилинади. Сўнгги йилларда, катталарда шу кунга қадар ўрганилмаган бир қатор синдромлар билан HCV инфекцияси боғлиқлиги аниқланди. Ҳозирги кунда сурункали вирусли гепатит С аралаш криоглобулинемиянинг сабаби эканлиги исботланган [16]. Аралаш криоглобулинемия - кичик ва ўрта томирлар (капиллярлар, венулалар, артериолалар) шикастланиши билан кечадиган тизимли васкулит бўлиб, турли органлар ва системаларнинг зарарланишини жараёнга қамраб олади. Қон томир деворида айланиб юривчи иммун комплекслар ва компонентларни ўз ичига олувчи криоглобулинемик иммун депозитлар аниқланган. Криоглобулинлар 37 С дан паст ҳароратда чўкадиган IgG мажмуаларидир. Вирусли гепатит кўпроқ IgG - PO ва поликлонал IgG (II тип криоглобулинлар) дан иборат аралаш криоглобулинемиянинг энг кўп кузатиладиган симптоми қайталанувчи характердаги полиартралгия (беморларнинг 70% гача) ҳисобланади. Одатда,

қўллар ва тизза бўғимлари (45% гача), тирсак ва оёқ товон бўғимларида (25% гача) локализацияланади. Яққол ифодаланган артрит камдан-кам кузатилади. Улар жараён узоқ вақт давом этганда кам ифодаланган деформациялар ва рентгенологик ўзгаришлар билан кечиши мумкин. Криоглобулинемиянинг бошқа кўринишларига пурпура ва нефритлар кириб, улар айрим ҳолларда буйрак етишмовчилигида сабаб бўлувчи прогрессив гломерулонефрит шаклида кечади. Аралаш криоглобулинемия билан беморларнинг тахминан 80-90%ида HCV инфекция белгилари аниқланади ва бу вируснинг РНКсини беморларнинг қон зардобиди ва криоглобулинларида аниқлаш мумкин [7].

Маълумки, ВГС билан атипик антифосфолипид синдроми, саркоидоз, цитопения ва лимфолифератив жараёнлар боғлиқ [3,11,28]. Гепатит билан оғриган беморларда кам титрларда турли органларга хос бўлмаган аутоантитаналар аниқланади: антинуклеар омил (беморларнинг учдан бир қисмида), антикардиолипин антитаналари (кўпинча криоглобулинемик синдромда) ва ҳ.к. Кўпинча силлиқ мускулларга, меъданинг париетал хужайраларига нейтрофил цитоплазматик антитаналар ва бошқалар топилади. Криоглобулинемия 28-63% ҳолларда, комплементнинг гемолитик фаоллигининг пасайиши-39-50% да, тироглобулинга қарши антитаналар - 4-42% ҳолларда учрайди. Вирусли гепатит С инфекцияси PO ишлаб чиқаришнинг юқори частотаси (45-70%) билан характерланади. Шу билан бирга нафақат поликлонал IgM-PO (III тип криоглобулинлар асоси), балки юқори специфик (бир хил идиотип билан) моноклонал IgM-PO ҳам мавжуд [9]. Моноклонал PO нинг бундай ўзига хослиги унинг ишлаб чиқарилиши бир хил антиген томонидан рағбатлантирилиши билан боғлиқ.

Умумий патогенетик механизмлар ва сўнгги маълумотлар шуни кўрсатадики, вирусли гепатитлар, лимфолифератив жараёнлар ва аутоиммун касалликларда иммуносупрессив ва биологик воситалар (мофетила микофенолат, α-ЎНО блокаторлари, ритуксимаб) етарлича самарадор [33]. Шундай қилиб, HCVда аралаш криоглобулинемиянинг кечиши ва прогнози СД-20 га қарши дорилар, хусусан ритуксимаб қўлланилиши бошлангандан сўнг тубдан ўзгарди [29,31,32].

HCV антитаналари бўлган одамларнинг учдан бир қисми мушак-суяк тизими шикастланиши белгиларига эга. Энг кўп кузатиладиганлари булар, артралгия (30-70% ҳолларда) ва миалгия (16-24%), фибромиалгия синдроми (10-16%). Ҳақиқий артрит нисбатан кам (4%), ундан ҳам камроқ ҳолларда полимиозит (0,8%) кузатилади [29]. Миалгия, тахминларга кўра, криоглобулинемик синдром доирасида асосан артралгия ва тери васкулити билан биргаликда учрайди. Сурункали ВГС жигардан ташқари клиник кўринишлари орасида – Рейно

синдромининг (8%), парестезия (44%), куруқ синдром (10-22%), оғиз шиллиқ қаватидаги яралар (33% гача) аниқланади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, сурункали ВГС да артритнинг клиник белгилари катта ва ўрта бўғимларнинг эрозияланмаган олигоартритидан то ревматоид артрит (РА) га ўхшаш полиартритгача ўзгаради (2-20% ҳолларда) [29, 30, 35]. НСҲдаги бўғимларнинг яллиғланиши оғриқ билан кескин бошланади ва бунга тезда бўғимларнинг шишиши қўшилиб кетади, экссудатив компонент эса кучсиз ифодаланади, яллиғланишнинг объектив белгилари билан оғриқнинг намоён бўлиши ўртасида номутаносиблик кузатилади. Артрит кўп ҳолларда катта ва ўрта бўғимларнинг кучли зарарланиши билан рецидивланувчи моно-олигоартикуляр характерли кечиб, баъзан РА дебютига ўхшайди, динамик кузатувда ревматоид артрит (РО)да серопозитивлик қайд этилади, деструкциялар ривожланмайди, жараён енгил, хавфсиз кечади [30]. Сурункали вирусли гепатит С да махсус бўғим белгилари йўқлигини, артритнинг клиник кўриниши носпецификлигини таъкидлаш муҳимдир. Шунга қарамасдан, РО 50-80% ҳолларда мусбат бўлади. Артритда вируснинг РНКси синовиал суюқликда ҳамда гистологик жиҳатдан лимфоплазмоцитар инфильтрация синовиал мембранали биопсияларда аниқланди.

Ҳозирги кунда сурункали ВГС бўлган беморларда сурункали артритнинг ривожланиш механизми масаласи очиқлигича қолмоқда. Тадқиқотлардан маълумки, фақатгина криоглобулинемия сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган артритни тўлақонли тушунтира олмайди. Сўнгги йилларда сурункали гепатит С билан ассоциирланган яллиғланиш (синовит) мустақил ревматик касалликдир (гепатит С билан ассоциирланган артрит), деган қараш пайдо бўлди. Бунда сурункали гепатит С билан ассоциирланган артритнинг икки хил шакли таърифланади: кўпроқ тарқалган криоглобулинемияда кузатиладиган аутоиммун қайталанувчи олигоартрит ва сурункали вирусли жараённинг носпецифик яллиғланиш белгиси сифатида юзага келадиган криоглобулинемиясиз полиартрит. Кейинги турида, яъни криоглобулинемиясиз кечувчи полиартрит РА га яқин бўлсада, нисбатан енгилроқ кечиши билан фарқ қилади [25, 26, 30, 35]. РА ва сурункали вирусли гепатит С билан ассоциирланган артритнинг дифференциал диагностикаси учун сўнгги йилларда турли аутоантитаналарни аниқлашнинг аҳамияти ўрганилди. Шундай қилиб, РАга нисбатан вирусли гепатит С билан ассоциирланган артритда антикератин аутоантитаналар сезиларли даражада кам титрларда аниқланганлиги кўрсатилган ва бу маркер дифференциал ташҳис учун таклиф этилмоқда [19]. Антикератин антитаналари соғлом одамларда аниқланмаган, вирусли гепатит С ли бе-

морларда фақат 9% ҳолларда, РА да эса 64% да аниқланган [13]. Вирусли гепатит С бўлган беморларда антицитруллин антитаналари аниқланиш частотаси ҳам РА га нисбатан анча паст бўлган [20]. Бу маълумотлар вирусли гепатит С артрит билан ва артритсиз кечаётган беморларда, РА да РО ва криоглобулинемиянинг қонда мавжудлиги ва йўқлиги ҳолатида антицитруллин антителолар ўрганилганда тасдиқланган [21]. Олимлар бу антитаналар РА ва ВГС дифференциал ташҳиси учун юқори даражада спецификликка эга, деб хулоса қилишмоқда.

Ҳозирги кунда ВГС билан ассоциирланган артритни даволаш стандартлаштирилмаган ва эмпирик даволаш қўлланилади. Ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари (НЯҚВ), глюкокортикоидлар ва аминохинолин препаратларининг кичик дозалари, яллиғланиш белгиларининг яққоллигини камайтириши мумкин, хусусан, моно-олигоартритда ҳам. Гепатитнинг персистенциясида бу препаратлар бўғимлардаги жараённи, аynиқса, РА га ўхшаш шаклларида бутунлай бостирмайди. Иммуносупрессив ва цитостатик дори воситаларини кичик дозаларда қўллаш бир мунча муваффақиятли бўлиши мумкин, аммо, ушбу препаратлар жигарга гепатотоксик таъсир кўрсатиши маълум. Шунинг учун улардан фойдаланиш махсус эҳтиёткорлик талаб қилади. Қолаверса, иммуносупрессив терапия вирус репликациясини ва жигар хасталигини кучайтиради [22, 26, 33].

Криоглобулинемия билан ассоциирланган артритни даволашда вирусга қарши терапия ижобий натижа беришини таъкидлаш муҳимдир. Вирусга қарши терапия (интерферон рибавирин билан биргаликда) ВГС билан боғлиқ артритни даволашда бирмунча самаралироқ бўлиб, вирусни бартароф этишга олиб келмаса ҳам ревматик кўринишларни тўхтатиши мумкин [35].

Гепатитнинг кенг тарқалганлиги ва уларнинг сурункали шакллариининг тизимли кечишини ҳисобга олинса, терапевт ва ревматолог амалиётида вирусли гепатитнинг жигардан ташқари клиник белгилари бўлган беморлар етарлича учрашини ишонч билан таъкидлаш мумкин. Гепатит вируслари келтириб чиқарган инфекцияларнинг илк белгилари бўғимларнинг зарарланиши бўлиши мумкин, шунинг учун ревматолог бундай бемор мурожаат қиладиган биринчи шифокор бўлиши мумкин. Вирусли гепатит кўпинча қийин ва кеч ташхисланади. Бу сурункали жигар касаллигининг клиник белгилари ривожланишидан олдинги узоқ яширин давр, сариқликсиз ва субклиник зарарланиш шакллариининг мавжудлиги, дебют тизимли зарарланишлар билан намоён бўлишига боғлиқдир. Гепатитни даволашда ҳушёрлик ва уларнинг жигардан ташқари клиник кўринишларининг хусусиятларини билиш ташхислашни осонлаштириши ва яхшилаши мумкин. Гепатит-

нинг вирусга қарши терапиясини ўз вақтида, кечиктирмасдан тайинлаш билан касалликнинг, шу жумладан тизимли зарарланишларнинг регрессиясига эришиш мумкин.

#### Адабиётлар:

1. Ананьева Л.П. Клинический разбор: поражение суставов при остром вирусном гепатите В. Спр поликлинического врача 2005; 5: 70–4.
2. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HVC-инфекции. РМЖ 2001; 2:13–8.
3. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С: клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение. Автореф. дис. Д.м.н. М., 2000.
4. ЖССТ Гепатит С Информационный бюллетень. [Электрон манбаа]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>.
5. Кузнецов Н.И. Состояние стромальных клеток костного мозга у больных вирусными гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией и их значение в развитии заболевания. Автореф. Дис. д.м.н. СПб., 2002.
6. Ю.В. Лобзин [и др.] «Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение» /– СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 192 б.
7. Agnello V., Romain P.L. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis virus infection. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 1–21.
8. Agnello V., De Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J Hepatol 2004; 40: 341–52.
9. Antonelli A., Ferri C., Galeazzi M. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. Clin.Exp.Rheumatol 2008; 26(1 suppl. 48): 39–47.
10. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum. 1999;42:2204–2212
11. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Arthritis Rheum 1999; 42: 2204–12.
12. Chi Z.C., Ma S.Z. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003; 2(1): 32–7.
13. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Iacob S.A. Clinical relevance of antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis and symmetric polyarthritis associated with hepatitis C infection. Rom J Intern Med 2004; 42(4): 709–14.
14. Elkayam O., Yaron M., Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61: 623–5.
15. Ferri C., Antonelli A., Mascia M.T. et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. Dig Liver Dis 2007; 39 (suppl. 1): 13–21.
16. Ferri C., Monti M., La Civita L. et al. Infection on peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C vi-

rus in mixed cryoglobulinemia. Blood 1993; 82: 3701–4.

17. Galossi A., Guarisco R., Bellis L. et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointest Liver Dis 2007; 16(1): 65–73.

18. Geier D.A., Geier M.R. Hepatitis B vaccination and arthritis adverse reaction: a follow-up analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 119.

19. Kessel A., Rosner I., Zuckerman E. et al. Use of antikeratin antibodies to distinguish between rheumatoid arthritis and polyarthritis associated with hepatitis C infection. J Rheumatol 2000; 27(3): 610–2.

20. Lienesch D., Morris R., Metzger A. et al. Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. J Rheumatol 2005; 32(3): 489–93.

21. Liu F.C., Chao Y.C., Hou T.Y. et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. Clin Rheumatol 2008; 27(4): 463–7.

22. Lormeau C., Falgarone G., Roulot D. et al. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. Joint Bone Spine 2006; 73(6): 633–8.

23. Maillefert J., Sibilia J., Toussirot E. et al. Rheumatic disorders after hepatitis B vaccination. Rheumatology 1999; 38: 978–83.

24. Mason A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes related to hepatitis B virus infection. Minerva Gastroenterol Dietol 2006; 52(1): 53–66.

25. Oliveri I., Palazzi C., Padula A. Hepatitis C and arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29: 111–22.

26. Palazzi C., Olivieri I., Cacciatore P.E. et al. Management of hepatitis C-related arthritis. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 27–34.

27. Pysopoulos N.T., Reddy K.R. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. Curr Gastroenterol Rep 2001; 3(1): 71–8.

28. Ramos-Casals M., Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. Curr Opin Rheumatol 2005; 17(4): 447–55.

29. Rivera J., Garcia-Monforte A., Pineda A. et al. Hepatitis C virus infection presenting as rheumatoid arthritis. Why not? J Rheumatol 1999; 26(2): 420–4.

30. Rosner I., Rozenbaum M., Toubi E. et al. The case for hepatitis C arthritis. Semin Arthritis Rheum 2004; 33: 375–87.

31. Sansonno D., De Re V., Lauletta G. et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. Blood 2003; 101: 3818–26.

32. Sansonno D., Tucci F.A., Troiani L. et al. Current and emerging therapeutic approaches in HCV-related mixed cryoglobulinemia. Curr.Med.Chem 2008; 15(2): 117–26.



33. Sune D., Saadoun D., Limal N. et al. Update in Hepatitis C virus associated extra-hepatic manifestations. *Rev Med Interne* 2007; 28(6): 388–93.

34. Tanir G., Aydemir C., Tuycun D. et al. Immune thrombocytopenic purpura as sole manifestation in a case of acute hepatitis A. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16(4): 217–9.

35. Ueno Y., Kinoshita R., Kishimoto I. et al. Polyarthritides associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1994; 33(3): 289–91.

### **НСV ИНДУЦИРЛАНГАН РЕВМАТОЛОГИК ХОЛАТЛАР: ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШДАГИ МУАММОЛАР**

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш., Парпибоева Д.А.

**Хулоса.** Сурункали вирусли гепатит (СВГ) ҳозирги кунда бутун инсоният учун долзарб тиббий, биологик ва ижтимоий муаммодир. Касалланишнинг юқорилиги, цирроз ва жигар саратони кўп ривожланиши, натижада ўлим кўрсаткичининг ортиши ҳамда ушбу инфекцияларни даволаш ва олдини олиш учун катта маблағ зарурияти туфайли сезиларли иқтисодий йўқотишлар уларнинг дол-

зарблигини белгиловчи асосий сабаблардир. Замоनावий ревматологияда сурункали вирусли гепатитлар муаммоси муҳим аҳамият эга. СВГ нинг 20-70% ҳолларда ривожланадиган "жигардан ташқари" (клиник ва лаборатор) кўринишлари мавжудлиги ва уларни кўпинча ревматологик амалиётда кузатилиши (артрит/артралгия, васкулит, криоглобулинемия, қон зардобиди ревматоид омил ва анти-ядро антитаналарининг мавжудлиги ва бошқалар кўринишида) яхши маълум. Қолаверса, СВГ муаммоси коморбид инфекция сифатида, айниқса, бириктирувчи тўқима тизимли касалликларида шубҳасиз этиборга лойиқдир. Ушбу ҳолат антивирематик терапия, айниқса, цитостатик ва замонавий ген-инженерия биологик препаратлари (ГИБП)ни қабул қиладиган беморларнинг даволаш тактикасини модификациялаш заруриятини белгилайди. Бундай ҳолларда, терапевтик ва / ёки профилактик мақсадларда белгиланган вирусга қарши препаратларни қўллаш схемасида муайян ўзгартиришлар киритиш зарур бўлади.

**Калит сўзлар:** сурункали гепатит, асоцирланган артрит, вирусга қарши препаратлар, криоглобулинемия.

