

Қўлёзма асосида

УДК:616.36-002.14-053.2-08

МАХМУДОВ ДАВРОН ЛАЗИЗОВИЧ

**Болаларда HCV инфекциясининг йўлдош касалликлар билан кечиш
хусусиятлари**

БОЛАЛАР ЮҚУМЛИ КАСАЛЛИКЛАРИ!

Такризчилар:

Таджиев Ботир Мирхашимович, тиббиёт фанлари доктори, профессор,
Эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар бўйича
Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий маркази директори (Ўзбекистон)
Юсупов Абзальджан Собирович, тиббиёт фанлари номзоди, доцент,
Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Болалардаги юқумли касалликлар кафедраси

Ташкент – 2019 йил

МУНДАРИЖА

АННОТАЦИЯ	3
КИРИШ	4
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ	7
1.1. «Ўзбекистонда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилишнинг миллий модели: “Соғлом она - соғлом бола»	7
1.2. HCV-инфекциясининг болаларда кечиш хусусиятлари	9
1.3. Болаларда HCV-инфекциясининг йўлдош касалликлар билан кечиш хусусиятлари	15
1.4. Болаларда йўлдош касалликлар билан HCV-инфекциясининг даволаш мезонларининг хусусиятлари.....	26.
1.5. I боб бўйича хулоса	32
II БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ	34
2.1. Текшириш материаллари	34
2.2. Текшириш усуллари	34
III БОБ. ХУСУСИЙ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ	46
3.1. HCV-инфекцияси аниқланган беморларда натижаларнинг клиник таҳлили.....	46
3.2. HCV-инфекцияси аниқланган беморларда лаборатор инструментал текширувлар таҳлили.....	51
3.3. III боб бўйича хулоса	59
ХОТИМА	61
ХУЛОСА	65
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР	66
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	67

АННОТАЦИЯ

Охирги йиллардаги адабиётлар ўрганиб чиқилганда болаларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлар кечиш хусусиятлари нисбатан камрок ўрганилган, айниқса замонавий текшириш усуллари қўлланилиши мукамалшгандан сўнг лозим бўлган даво муолажаларини тайинлашга енгиллик келтирмоқда. Шунга қарамасдан болаларда йўлдош касалликлар фонида HCV-инфекциясининг кечишини ўрганиш изланиувчи олдида қатор саволларни келтириоб чиқармоқда, шунинг учун муаммони имкон қадар ҳал этиш мақсадида олдимизга қуйидаги мақсадни қўйдик. Болаларда HCV-инфекциясини йўлдош касалликлар билан кечиш хусусиятларини ўрганиш ВГС нинг болаларда йўлдош касалликлари билан кечиш хусусиятларини ўрганиш. 2016-2018 йиллар давомида 3 ёшдан 18 ёшгача HCV-инфекцияси билан оғриган 60 та бемор бола текширилди. Текширишлар ЎзР ССВ нинг Вирусология ИТИ клиникасида олиб борилди. Текширишни олиб бориш учун беморлар 2 та гуруҳга – асосий ва назорат гуруҳларига бўлиб ўрганилди. Назорат гуруҳдаги беморларда фақат HCV-инфекцияси аниқланиб вирусли гепатит С ташхиси қўйилган бўлса, асосий гуруҳидаги беморларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари билан бирга кечган ҳолати ўрганилди.

Болаларда йўлдош касалликлари билан кечадиган ВГС нинг генотипига қараб клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш..Болаларда йўлдош касалликлари билан ВГС нинг мезонларини ўрганиш. Болаларда вирусли гепатит С йўлдош касалликлар билан кечганда нисбатан оғир кечади ва касаллик реконвалесценцияга ўтиш даври чўзилади. Вирусли гепатит С билан оғриган болаларда вируснинг генотипи ўрганилганда асосан 1b ва 3 генотип кўп учраши кузатилди. 1b ва 3 генотипда йўлдош касалликлари мавжуд бўлган болаларда назорат гуруҳига нисбатан эрта муддатларда фиброз даражаси прогрессив ривожланиши намоён бўлди.

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги. Она ва бола саломатлигини ҳимоя қилиш мустақил Ўзбекистон соғлиқни сақлашининг барча тизимларида етакчи йўналиш бўлиб хизмат қилади.

Ўткир юқумли ичак касалликлари ҳозирги кунга қадар соғлиқни сақлашнинг олдида долзарб муаммолардан бўлиб келмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра ҳозирги кунда 170 млн дан ортиқ инсонлар HCV-инфекцияси билан оғриган. Ўзбекистонда бу кўрсаткич 2010 йил маълумотларига кўра 100 минг аҳолига 34,3 кишини ташкил қилади, болаларда эса 100 минг болага 1,84 болани ташкил қилади. Сурункали гепатит С жигар хасталигини асосий сабабчиси ҳисобланади. Вирусли гепатит С юқумли касалликлар ичида етакчи ўринларда туради.

Ўткир гепатитнинг 85% сурункали гепатитга ўтиши натижасида жигар циррози, гепатоцеллюляр карцинома каби асоратларга олиб келади ва ўлим ҳолатлари кўп бўлганлиги сабабли юқори иқтисодий йўқотишларга олиб келиши ҳаммага маълум. МДХ мамлакатлари учун вирусли гепатит С марказий муаммолардан бири ҳисобланади.

Сурункали гепатит С ўзининг долзарблиги ва муҳимлиги билан инфекцион касалликлар ичида иқтисодий муаммоларга олиб келиши билан юқори кўрсаткичларни ташкил этади. Вирусли гепатит С геномининг вариабеллиги кўплаб типлар ва вируснинг квазивидларини шаклланишига олиб келди. Охирги маълумотларга кўра 6 та генотип ва кўплаб квазивидлар аниқланди. Сурункали гепатит С асоратлари, уларнинг интерферон препаратига юқори қаршилиги аниқланди. Бугунги кунда замонавий ташхислаш вирусли гепатит С билан оғриган болаларда генотипини аниқлаш клиник кечиши ва даволашнинг самарадорлигини баҳолаш асосий аҳамиятга эга.

HCV-инфекцияси болаларда кечиши ўрганилганда болалардаги йўлдош касалликлар мавжудлиги касалликнинг клиник кечишига ўз таъсирини кўрсатади. Болаларда тез-тез учрайдиган касалликлардан рахит, камқонлик,

зотилжам, қон касалликлари бўлганда вирусли гепатит С касаллиги нисбатан чўзилувчан, оғир кечиши билан ажралиб туради. Бунда касалликни тўғри ташхислаш ва даволаш режасини тузиш муҳим аҳамият касб этади.

Охирги йиллардаги адабиётлар ўрганиб чиқилганда болаларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлар кечиш хусусиятлари нисбатан камроқ ўрганилган, айниқса замонавий текшириш усуллари қўлланилиши мукамалшгандан сўнг лозим бўлган даво муолажаларини тайинлашга енгиллик келтирмоқда. Шунга қарамасдан болаларда йўлдош касалликлар фонида HCV-инфекциясининг кечишини ўрганиш изланиувчи олдида қатор саволларни келтириоб чиқармоқда, шунинг учун муаммони имкон қадар ҳал этиш мақсадида олдимизга қуйидаги мақсадни қўйдик.

Тадқиқот мақсади. Болаларда HCV-инфекциясини йўлдош касалликлар билан кечиш хусусиятларини ўрганиш.

Тадқиқот вазифалари.

1. ВГС нинг болаларда йўлдош касалликлари билан кечиш хусусиятларини ўрганиш.
2. Болаларда йўлдош касалликлари билан кечадиган ВГС нинг генотипига қараб клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш.
3. Болаларда йўлдош касалликлари билан ВГС нинг мезонларини ўрганиш.

Материаллар ва усуллар.

2016-2018 йиллар давомида 3 ёшдан 18 ёшгача HCV-инфекцияси билан оғриган 60 та бемор бола текширилди. Текширишлар ЎзР ССВ нинг Вирусология ИТИ клиникасида олиб борилди. Текширишни олиб бориш учун беморлар 2 та гуруҳга – асосий ва назорат гуруҳларига бўлиб ўрганилди. Назорат гуруҳдаги беморларда фақат HCV-инфекцияси аниқланиб вирусли гепатит С ташхиси қўйилган бўлса, асосий гуруҳдаги беморларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари билан бирга кечган ҳолати ўрганилди.

Илмий янгилиги. Болаларда HCV-инфекцияси Ўзбекистон ҳудудида тарқалиши кенг ўрганилган. Илмий изланишда болаларда HCV-инфекциясининг йўлдош касалликлар билан бирга кечганда клиник-лаборатор хусусиятлари ўрганилди. Бунда касалликнинг бошланғич белгилари, клиник сипмтомларнинг намоён бўлиши ва кечиш давомийлиги, даволаш чора-тадбирлари қўлланилганда вирусга қарши препаратларнинг имкон қадар кам зарарли, болаларга мос мутаносибини танлаш жараёнлари тасдиқланди.

Амалий аҳамияти. Олинган маълумотлар касалликни эрта ташхислашга ва шунга қараб ўз вақтида лозим бўлган даво чораларини қўллашга ёрдам беради. Бу амалиётда ишлайдиган шифокор инфекционистларга ва умумий ам алалиёт шифокорларига ёрдам тариқасида тавсия этилади. Магистрлик диссертациясида кўриб чиқилган муаммонинг долзарб томонлари Вирусология ИТИ клиникаси ва Тошкент шаҳар 5-сонли юқумли касалликлар клиник шифохонасида амалиётга тадбиқ қилинишига тавсия этилди ва қўлланилди.

I БОБ

АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ

1.1. Ўзбекистонда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилишнинг миллий модели: “соғлом она - соғлом бола

Мамлакатимизда умумэтироф этилган шиор — "Соғлом она — соғлом бола" тамойили, ўз моҳиятига кўра, аҳолини жипслаштирувчи ва сафарбар этувчи даъват бўлиб, давлат ва жамият даражасига кўтарилган устувор вазифага айланди.

Азиз дўстлар!

Хабарингиз бор, бу йил мамлакатимиз аҳолиси 33 миллион кишидан ошди. Бу, албатта, кичкина рақам эмас.

Шунинг учун ҳам, фуқароларимизнинг ижтимоий ҳуқуқларини рўёбга чиқариш, жумладан, улар учун муносиб шароит яратиш, ёшларни ўқитиш ва касбга тайёрлаш, иш ва уй-жойлар билан таъминлаш каби ҳаётий масалаларни ҳал этишимиз лозим.

Конституциямизда ҳар бир инсон малакали тиббий хизматдан фойдаланиш ҳуқуқига эга экани мустаҳкамлаб қўйилган. Бу муҳим ҳаётий қонданинг ижросини таъминлаш — халқимиз генофондини асраш ёки оддий қилиб айтганда, давлат ва жамият тараққиётининг кафолатидир, десак, айтиш қийин бўларди.

Юртимизда амалга оширилган кенг кўламли ислохотлар натижасида фуқароларимизнинг ўртача умр кўриш давомийлиги 1990 йилдаги 67 ёшдан 2017 йилда 74 ёшга ташкил этди. Болалар ўлими 3 баробар камайишига эришилди. Биз бу борадаги натижаларимизни янада мустаҳкамлашимиз зарур.

Мамлакатимизда аҳоли саломатлигини янада яхшилаш бўйича муҳим амалий дастурлар қабул қилинмоқда.

Мана, куни кеча Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони билан Соғлиқни сақлаш тизимини 2019-2025 йилларда ривожлантириш концепцияси қабул қилинди.

Бугунги куннинг талаби бўлган хусусий тиббиёт муассасаларини ривожлантириш бўйича ҳам сезиларли ишлар амалга оширилмоқда. Кўрилган чоралар туфайли 2018 йилнинг ўзида 400 дан ортиқ хусусий тиббиёт масканлари ташкил этилди.

Йиғилишда тиббиёт соҳасидаги камчиликларни бартараф этиш мақсадида кейинги пайтда амалга оширилаётган ижобий ўзгаришлар эътироф этилди.

Бу ҳақда сўз юритганда, аввало, бирламчи тиббий-санитария ёрдамини такомиллаштиришга оид қарор ижроси доирасида 793 қишлоқ врачлик пункти негизида қишлоқ оилавий поликлиникалари, 441 тез тиббий ёрдам шохобчалари ташкил этилгани, фаолияти тугатилаётган 658 қишлоқ врачлик пункти бинолари хизмат уйи сифатида фойдаланиш учун шифокорларга берилганини қайд этиш лозим.

Шу билан бирга, шу йилнинг ўзида жойларга етказиб берилиши керак бўлган 1 минг 200 «тез ёрдам» машинасидан 1 июлгача жами 646 дона автотранспорт, жумладан, Тошкент шаҳри бўйича 126 дона Damas етказиб берилгани муҳим амалий қадам ҳисобланади.

Ушбу масалага кенгроқ қарайдиган бўлсак, шуни алоҳида таъкидлашни истардимки, жамиятда, айниқса, ёшлар ўртасида маънавий муҳит ва одоб-ахлоқ, оилани мустаҳкамлаш, оила ришталари барқарорлигини таъминлашга мамлакатимизда ҳар доим катта эътибор қаратилган ва бугунги кунда ҳам бу анъана юксак қадрланади. Ўйлайманки, соғлом оила, оиладаги соғлом муҳит соғлом бола туғилишида қандай улкан аҳамиятга эга эканини исботлаб ўтиришга ҳожат йўқ [1,2,3].

1.2. HCV-инфекциясининг болаларда кечиш хусусиятлари

Ҳозирги вақтда жигар касалликлари ичида сурункали вирусли гепатитларни даволаш муаммоси долзарб масалалардан бири бўлиб келмоқда. [63, 117].

Сурункали гепатит — бу жигарнинг яллиғланиш жараёни бўлиб, 6 ой давомида тузалиш содир бўлмаганда кузатилади. Бу касалликни гепатотроп хусусиятга эга бўлган В, С, D, G ва TTV вируслари ва кам ҳолларда бошқа вируслар (цитомегаловирус, Эпштейн - Барр вирус ва бошқалар) чақиради [44].

Сурункали вирусли гепатит кенг тарқалган инфекцион патологиядир. Ҳозирги кунга қадар касалликлар орасида 14 ёшгача болалар орасида сурункали вирусли гепатитлар катта ўринни эгаллаб туради. [2, 13, 30, 33, 106]

Гистологик жиҳатдан касаллик кетишига қараб сурункали персестив гепатит (СПГ яхши оқибатли) ва сурункали фаол гепатит (СФГ) тавофут қилинади. Бу икки ҳолатни бир-биридан фарқ қилиш клиникасига қараб ажратилади. Бунда гистологик текширувлар ёрдам беради. СПГ оралик пластинкани парчаламайди, яллиғланиш жараёни фақат портал майдон йўналиши бўйлаб ривожланади (портал гепатит). СФГ да эса оралик пластинка зарарланади, яллиғланиш жигар бўлакчаларга тарқалади. Агар яллиғланиши инфильтрацияси бўйлаб бириктирувчи тўқима ҳосил бўлса ва тугунча – регениратлар ҳосил бўлса, жигар циррози ўтаётган СФГ ҳақида гап боради. [1, 18, 36, 65, 97]

Охирги йилларда касаллик сабаблари ва тарқалиш ҳоллари ҳақида янги маълумотларни ва билимларни ўрганишга қарамай бу касаликни тобора ортиб бориши кузатилмоқда. Касалликнинг сурункали турига ўтишда экологик омиллар, шароит таъсири, этиотроп даволаш ва патогенетик даволашнинг баъзи ҳолларда самарадорлиги, баъзида эса фойдасизлиги сабаблари охиригача ўрганилмаган. Шу сабабдан бемор иммун системасидаги ўзгаришларни ўрганиш, ҳам организмнинг ҳимоя

сифатини, ҳам жигарнинг қай даражада зарарланишини ўрганишга қўл келади. [6, 19, 56, 108].

Вирусли гепатит С нинг субклиник ва сурункали ўткир иннапарант турда кечиши организмнинг иммунореактив ҳолатини қай даражада эканлигидан далолат беради., яъни касалликни субклиник ва инапарант шаклда кечиши организмнинг иммун реактив хусусиятини тўлиқ эмаслиги ва касалликнинг чўзилган, сурункали турига ўтишига сабаб бўлади. Беморларда бирор бир сурункали йўлдош касалликлари бўлса, бундай беморларда вирусли гепатит С касаллигининг кечиши кўпчилик ҳолларда сурункали формага ўтиши кузатилади. Бу ҳам организмнинг иммун тизимида турли хил ўзгаришлар борлигидан далолат беради ёки иккиламчи иммунотанқислик ҳолатларида ҳам касаллик кўпчилик ҳолатларда ёмон оқибат билан тугалланади [9, 41, 60, 101].

СВГ лардаги жигар зарарланишда ўткир гепатитлар сингари иммунокомпонент тизимларини бирга тутувчи гепатоцитлар бўлиши ўзаро натижасидир [20].

Фарқи СВГ ларда бу ўзаро таъсири етарли кучга эга булмайди. Ва вируслар элиминацияси қийинлашади ёки амалга ошмайди. СВГ да бу таъсир иммун жавобини генетик кучсизлиги оқибатида кечади. Бундай беморларда иммунитетни хужайра звеносини кўрсаткичлари (Т-лимфоцитлар, Т-хелпер, Т-супрессор, Т-киллер ва бошқа). Бир хил даражада паст бўлади. Бунинг оқибатида вирус элиминацияси амалга ошмайди, шу билан бирга жигардаги яллиғланиш кучсиз бўлади, шунинг учун касаллик узоқ кетиши мумкин, яъни лиенал гепатит ёки вирус ташувчи кўриниш юзага келади. СВГ юқори фаолликда кечганда иммун звеносида яққол дисбаланс ҳосил бўлади. Бунда Т-супрессорлар камаяди, Т-хелперлар ўзгармайди. Оқибатда β-хужайрани звено фаоллиги ортиб гиперглобулинемия ҳолати юзага келади. Вирусга қарши антитаначалар купайиб кетиши цитотоксик реакцияларни кучайтиради, бунинг оқибатида иммуноагрессия ҳолати ва жигарнинг иммун комплекслар таъсирида зарарланиш кучаяди [4, 15, 28, 64, 109].

Одатда бунинг оқибатида гепатоцитлар мембранаси липопротеин қобиғи ёт жисмли (антиген) вазифасини бажариб, Т-киллерлар ва К-хужайралар хужумига олиб келади. Натижада мўлжал хужайралар яъни жигар паренимасини лизиси кучаяди. СВГ патогенезида С, Д гепатитлар вируслари алоҳада ўрин тутаяди. Бунда СВГ огирлик даражаси канча кўп бўлса, С ва Д вируслар топилиши салмоғи ҳам шунча кўп бўлади. Бундай қилиб СВГ лар патогенезида қуйидагилар муҳим омилларини кўрсатиш мумкин:

1. С ва дельта вирус гепатити билан зарарланиш.
2. Вирус антигенларига қарши қаратилган махсус антитаначалар ишлаб чиқарилиши кучайган ҳолда ҳам вирус репликациясини узоқ вақт сақланиши.
3. Т-супрессорлар миқдори кескин пасайиши ҳисобига Т- хужайрани иммунитет звеносини дисбаланси.
4. Макрофагал фаоллигининг етишмовчилиги.
5. Интерфероногенез тизимини сустлиги.
6. Вирус антиген тутувчи гепатоцитлар мембранасига эффектор хужайраларни таъсири ва жигарига хос липопротеин.
7. Липидлар пероксидация жараёни ва лизосомал протеиназалар фоалигини кучайиши.
8. Жигарни аутоиммун жараёнга қўшилиши [10, 24, 53, 92].

Жигар патологияси ривожланиши иммун механизм хақидаги таасуротлар одамда ген деб номланувчи ва хромасома киска елкасида жойлашган HLA деб белгиланувчи антигенлар асосий комплекси хақидаги тушунча билан узвий боғлиқ. HLA молекуласининг 3 та синф бор.

Гистомослашув асосий комплексининг молекуласи ёт антигенларга иммун жавоб учун зарур булган Т- Лимфоцитлар селекцияси вазифасини бажаради. Уз антигенларига иммун жавобнинг булмаслиги клонал делеция (йук қилиш) йули билан амалга оширилади ва бу тимусдан танилмаган (презентация қилинмаган) антигенларга иммунологик толерантлик ҳосил

килишга олиб келади. Вирусли В, С ва Д гепатитларнинг гистомослашув асосий комплекси антигенлари билан боғлиқлик яққол намоён бўлмаган. Лекин HBV ва HCV – инфекциянинг тарқок иммун куринишлари DR3 ва DR4 гаплотипли беморларда кўпроқ аниқланган яъни жигар аутоиммун зарарланиши билан бирга кечган. Хозирги вақтга келиб сурункали гепатит ҳосил бўлишида иммун механизмлар асосий роль уйнаши исботланган. Хужайрали иммун механизмлар гепатоцитларни парчалаши учун сурункали гепатитларда вирус оксилларининг хужайра-нишонлар юзасида жойлашиши талаб этилади [14, 32, 73, 95].

Эффе́ктор хужайраларнинг хужайра – нишонларга бирлашиши ва уларни парчалашида лимфокинлар ва хужайра ичи адгезив молекулалар иштирок этади.

Жигарнинг вируслар билан зарарланиши ривожланиши ва кечишида асосий урин цитокинлар – эндоген биофаол моддаларга тегишли бўлиб улар хужайралараро узаро таъсирни амалга оширади. Цитокинлар куплаб гетероген оксиллар гуруҳи бўлиб организмнинг турли типдаги хужайралари, биринчи навбатда ташки таъсир оқибатида фаоллашган лимфоцитлар, моноцитлар туқима макрофоглари томонидан ишлаб чиқилади ва уз навбатида лимфоцкинлар, монокинлар, интерлейкин деб номланади. Цитокинлар яллигланиш, иммун, аутоиммун реакциялар, хужайралар пролеферацияси ва апоптози, оксиллар, липидлар ва углеводлар алмашинуви фаоллигини бошқаради, организм ички муҳити доимийлигини сақлайди. Цитокинлар юқорида курсатилган жараёнларни фаоллаштириши ёки сусайтириши мумкин, синергист ёки антогонист бўлиши мумкин. Цитокинлар жигар хужайралари узаро алоқасини ва жигарнинг бошқа аъзолар орасидаги алоқасини ҳам физиологик ҳам патологик, жумладан сурункали гепатит, ҳолатларида бошқаради. Цитокинларнинг якуний биологик таъсири натижаси уларнинг сони, турли цитокинларнинг синтези кетма – кетлиги, узаро ва бошқа биофаол моддалар билан (гармонлар, узиш фактори ва бошқа) узаро таъсирига боғлиқ [27, 77, 110].

Яллигланишга карши цитокинларнинг яллигланиш чакирувчи цитокинлардан устун келиши зарарланган гепатоцитлар лизиси ва вирус таначаларининг элеменацияси бузилишига олиб келади ва сурункали яллигланиш ривожланади. Буни ВГСда кассаллик фульминант кечишига олиб келувчи гиперергик иммун реакциянинг жуда кам холларда учраши билан тушунтириш мумкин. Шу билан бирга аутоиммун гепатитда яллигланиш инфилтратларида Тх – 1 сони Тх – 2 сонидан юкори булади.

Иммунорегулятор механизмларнинг бирламчи (генетик дефектлар) ёки иккиламчи (экзоген омиллар таъсирида) бузилиши иммун тизими дисбалансига олиб келади ва иммун жавобнинг патологик у ёки бу курилиш юзага чиқишини таъминлайди [8, 49, 89].

Жигар яллигланиш бирламчи медиаторлари – цитокинлар синтези ва секрециясини амалга оширади. Улар орасида яллигланишни кучайтирувчи таъсирга эга булганлари куйдагилардир:

- туморнекротизовчи омил (TNF - α)
- интерлейкин6,8, 1β (ИЛ – 6, ИЛ – 8, ИЛ 1β)

ИЛ 1β эндоген биологик фаол медиатор булиб носпецифик таъсир курсатади, биринчилардан булиб организмнинг вирусга карши жавобига кушилади. ИЛ 1β Т ва В лимфоцитлар фаоллигини оширади, улар цитотоксик хусусиятини кучайтиради, ИЛ – 6, ФНО – α ва бошқалар синтезини оширади. ИЛ – 6 лимфоцитлар томонидан синтез килинади. Лекин у гепатоцитлар, Купфер хужайралари, жигаричи ут йуллари эпителиоцитлари томонидан ҳам синтез килинади.

ИЛ – 6 яллигланиш, иммун,метоболик жараёнларни тезлаштиради,хужайра пролиферациясида мухим роль уйнайди. Жигар TNF – α синтезини ҳам амалга оширади.

ФНО – α – куп функционал цитокин булиб, кучли плеiotропик хусусиятига эга, махаллий, умумий ва таркок патологик жараёнлар ривожланишида асосий урин тутуди ФНО – α иммун жавоб, яллигланишни оширади. Т ва В лимфоцитлар, табиий киллер – хужайралар фаоллигини

оширади, гепатотоксик таъсирга эга, зарарланган (жумладан вирус билан) хужайралар апоптозида иштирок этади. Жигарда цитокинлар синтезидан ташкари куйидаги реакциялар амалга ошади.

- кучли везоконстриктор булган эндотелин 1 таъсирида жигар кон айланиши бузилади.

- купфер хужайралари фаоллаштирган тромбоцитлар томонидан жигар синусоидлари беркилиб қолади.

- эндотелиал хужайралар ва лейкоцитлар нобуд булади, синусоидларда фибринли микротромблар ҳосил булади.

- жигар массив некрози (ишимия натижасида)

Гепатоцитлар синусоидал эндотелиал хужайралари ва купфер хужайралари яллигланиш реакциялари асосини ташкил этувчи триада ҳисобланади. Купфер хужайралари TNF – а, ИЛ – 6, ва ИЛ -8 нинг асосий синтезловчисидир TNF – а куплаб ҳосил булганда жигардан умумий кон айланиш тизимига утади. Эндотелиал, купфер, синусоидал, юлдузсимон хужайралар ва гепатоцитлар юзасида хужайралараро адгезион молекуляр экспрессияси юзага келади (intracellular adhesion molecule ICAM – 1). Бу молекуляр экспрессияси TNF – а, ИЛ – 6, ИЛ – 8 цитокинлари томонидан кучаяди [54, 75, 105].

Яллигланишнинг иккинчи медиатори ИЛ – 8 ҳам купфер хужайралари томонидан синтез қилинади. Эндотоксемия, реперфузион синдром ва алкогольи эксцессда унинг фаоллиги ошади.

Эндотоксин молекулалари ва TNF – а нейтрофилларни купгина биофаол моддалар ишлаб чиқишга ундайди. Яллигланиш жойида куплаб микдорда водород пероксиди, кислород радикаллари, элестаз а ишлаб чиқилади ва тупланади. Бунинг оқибатида каталаза фаоллиги сустлашади водород пероксид ва кислород фаол радикаллари нейтралловчи гепатоцеллюляр фаоллик ҳам сустлашади.

Купфер хужайралари синусоидларга тупланаётган нейтрофиллар апоптозини кучайтиради. Бунинг натижасида ҳосил бўлаётган колдик

моддалар конга кетади ва синусоидал хужайралар ва гепатоцитларга таъсир курсатади. Токсинлар таъсирида купфер хужайралари ва гепатоцитлар ИЛ – 8 ни синтез килади, у эса нейтрофилларни фаоллаштиради. TNF – а ва ИЛ 1 β таъсирида нейтрофиллар юзасида интегринлар экспрессияси юзага келади. Купфер хужайралари, гепатоцитлар ва липоцитлар юзасида эса адгезив молекулалар экспозицияси булади. Кейинчалик TNF – а нейтрофилларнинг водород пероксиди ва кислород фаол радикаллари ишлаб чиқаришини тезлаштиради. Интегринлар ва туқималараро адгезив молекулаларнинг узаро таъсири цитокинлар, жумладан ИЛ – 8, ҳосил бўлишини оширади. Бу эса яллигланишни ушлаб турувчи ёпик тизим ҳосил бўлишидир [29, 80].

Шундай қилиб I типдаги яллигланиш (бирламчи зарарланишга жавоб) бошиданок жигар синусоиди зонасида мураккаб хужайралараро таъсир занжири ҳосил булади. Бу жараёнда жигар парчаланиши маҳсулотлари, комплемент фаол қисмлари, иммун комплекслар ва лимфокинлар иштирок этади. Синусоидал хужайралар иккиламчи стимуллар, биринчи навбатда эндотоксин, таъсирга юқори сезувчан бўлиб яллигланиш асосий омилли бўлиб қолади. Улар кейинчалик жараёнга қон лейкоцитларини жумладан нейтрофилларни, қушиб, қучли цитопатоген патонцеал ҳосил қилади ва у эндотоксин таъсирида ишга тушади.

Цитокинларнинг қуплаб ортиқча ҳосил бўлиши, патологик жараённинг қучайиб паранхиматоз хужайраларни зарарлаб пироген эффект, диарея, тана вазни камайиши, анемияга олиб келади [57, 100].

1.3. Болаларда HCV-инфекциясининг йўлдош касалликлар билан кечиш хусусиятлари

Гепатит ривожланиб борган сари жигарда нафакат яллигланиш медиаторлари, балки ингибиторлари ҳам йигилиб боради жумладан уша купфер хужайралари қуплаб E гуруҳли простагландинлар ва уткир фаза оксигени (α -2- макроглобулинлар) ишлаб чиқаради. Улар протеазларни нейтраллайди, фагоцитлар распиратор портлашини тухтатди. ИЛ-6 маълум бир этапда гипоталамусда кортикотропин-рилизинг омили синтезини

кучайтириб гипоталамо-гипофизлар- буйрак усти беи занжирини ишга солади ва яллигланишига карши таъсир утказади. Бошкача айтганда Купфер хужайралари I типдаги яллигланиши нафакат тригери балки модулятори хам булиб хисобланади.

Хозирги пайтда хужайралар нобуд булишининг бошка механизми – апоптоз (ўзи программалаштирилган хужайра улими) кўп ўрганилмокда. Патология пайтида апоптоз интерлейкин, лимфокин ва бошқалар томонидан кучайтиради. Бу борада купрок трансформацияловчи усиш омили (TGF) урганилпти. TGF таъсирида цитоплазматик усмалар пайдо булади, хроматин ядро атрофида тупланади, ядро булакларга булинади, органелалар цитоплазматик бурмаларда тупланади. Кейинчалик хужайра хам булакланиб апоптик таначалар хосил килади. Апоптоз жигар патологиясининг куп учрайдиган куринишидир. Апоптоз уткир ва сурункали вирусли гепатитлар гепатоцеллюляр корцинома каби касалликлар ривожланишида асосий урин тутади, аутоиммун гепатитлар, бирламчи билиар цирроз морфогенезида иштирок этади. Вирусли гепатитларда апоптоз хам вирус таъсирида хам иммун реакциялар таъсирида кучаяди. Гепатоцитга вирус тушганда апоптоз юзага келишини химоя реакцияси деб караш мумкин чунки нобуд булган хужайраларда вирус репликацияси мумкин эмас [7, 68, 81, 107].

Лекин жигар инфекцияларидаги апоптознинг асосий сабаби вирусни тугридан – тугри таъсири эмас балки гепатоцитларда урнашиб олган вирус антигенларига карши иммун жавоб реакциясидир ва у Т лимфоцитлар томонидан амалга ошади. Т-лимфоцитлар гепатоцитлар апоптозини 2 хил йул билан амалга оширади. Биринчи холда Т лимфоцитлар перферин ишлаб чикаради. У эса гепатоцитлар мембранасида тешиклар хосил килади, бу тешиклар оркали гранзимлар –Т - лимоцитар доналар- ичкарига киради. Охиргилари узида протеазлар тутгани учун проапоптоз омил хисобланади. Иккинчи йул зарарланган гепатоцитлар юзасида тупланган Fas – антигенларга Т лимфоцитларнинг таъсири билан амалга ошади. Fas антиген усиш омили ва усмалар некрози омили рецепторлари оиласига мансуб булиб

жигарда Т хужайралар томонидан ишлаб чиқарилган Fas – лигандалар рецептори ҳисобланади. Лиганданинг Fas – рецепторга бирлашиши гепатоцитлар апоптозининг сабаби ҳисобланади [31, 78, 83].

Айтиб ўтиш лозимки жигар кучсиз зарарланганда апоптоз, кучли зарарланганда эса некротик жараёнлар устун туради. TNF-а нинг куп ишлаб чиқарилиши гепатоцитлар ҳажмини тахминан 20% га оширади ва биз бунинг касаллик клиникасида гепатомегалия шаклида курамиз. TNF-а таъсирида митохондриялар нафас олиш бузилиб (оксидланиш ва фосфорлаш бузилади) гепатоцитлар апоптоз кучаяди. Купфер хужайраларида TNF а ва ИЛ -6 ишлаб чиқарилиши ИЛ-1 β томонидан тезлаштирилади ҳамда холестерин олиб кетади. Бир вақтнинг ўзида ут каналчаларига транспорт вазифасини ўтати СМОАТ/МКОР фаоллиги секинлашади, каналларга органик анионлар, жумладан билирубин конъюгатлари ўтиши ҳам секинлашиб қонда гипербилирубинемия юзага келади.

TNF-а натрийбоглик ташувчилар ёрдамида аминокислоталар боғланишини кучайтиради. Натрийнинг йиғилиб қолиши хужайра шишига олиб кетади.

TNF-а ИЛ -6 билан бирга ўткир фаза оксиллари синтезини тезлаштиради ва улар циркуляцияга кушилади. Хужайра энергия ишлаб чиқиши бузилади, апоптоз тезлашади. TNF-а ИЛ-8 билан бирга ўткир кислоталарини ташувчи натрий боглик ташувчи ишини ва ўткир кислоталар ва органик анионларни ўтатишлари сирекциясини бузади [21, 67, 84].

Ўткир фазада фибриноген, гаптоглобулин, а-макроглобулин ва орозомукоид куплаб ишлаб чиқарилади. Цитокинларни куплаб ишлаб чиқиш вақтида жигар органик анионлардан тозаловчи аъзодан уларни қўйиштирувчи аъзога айланади ҳамда қон pH қисқичини камайтиради [55].

Қонда биохимик ўзгаришлар хусусияти эса касалликнинг клиник кечишини ўзига хослигини билдиради ва ўзқ гипербилирубинемия, қон зардобиди боғланган билирубин миқдорини ошиши, жигар хужайралари

ферментлари фаоллигини ошиши (АЛТ, АСТ, Ф-1-ФА ва бошқалар), диспротеинемия (альбумин пасайиб, глобулин фракцияларининг ортиши), қон ивиш омилларининг пасайиши (протромбин, фибриноген, проконвертин ва бошқалар) кузатилади, лекин булар махсус ташхисот усулларига кирмайди. Қондаги биохимик ўзгаришлар бошқа этиологияли ВГ да кузатилади. Гепатит В ўзига хослиги шундаки улар яққол бўлиб, узок сақланади ва бу гепатит А га хос бўлмайди. [12, 62, 99].

Вирусли гепатитларни оғирлик даражаларини замонавий баҳолаш, жигарнинг массив некрозини аниқлаш имконияти ҳозирги кунга қадар долзарб муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади. Жигарнинг чуқур комаси вақтида замонавий даволаш усуллари ҳам самарасиз бўлиб қолади. Клиник текширишлар эса ҳамма вақт ҳам касаллик оғирлигини, кома олди белгиларини кузатилмаслигини таъминлайди. Бу эса вирусли гепатитларни оғирлик даражаларини, жигар комаси ривожланиш хавфини баҳолашни кўшимча мезонлари сифатида бирор бир лаборатор текшириш усуллари кидиришни талаб қилади. Текшириш давомида қонда коагулограммани назорат қилиш бунга қизиқиш уйғотди. Бу жигарнинг қон ивиш жараёнини бошқарилишини назоратини билдиради. Жигарнинг турли патологияларида, хусусан вирусли гепатитларда коагулопатияларнинг ривожланиши бунинг ҳаққонийлигини билдиради. [22, 96]

Протромбин қон ивишида иштирок этадиган асосий қон оқсилларидан бири ҳисобланади. Тромбокиназа ферменти таъсирида гидролитик парчаланиб, қон ивишининг асосий ферментларидан бири бўлган тромбинга айланади. Протромбиннинг қон плазмасидаги миқдори 1,4-2,1 мкмоль/л ни ташкил қилади. У гликопротеин ҳисобланиб, ўзида гексозалар, гексаминазалар ва нейрамин кислоталари бўлган 11-14 % углеводлардан ташкил топади. Протромбин электрофоретик ҳаракатчанлигига қараб α_2 – глобулинларга киради ва молекуляр массаси 68000-70000 Да бўлади. Тозаланган протромбиннинг изоэлектрик нуқтаси ўртача рН – 4,2-4,4 ни ташкил қилади. Ушбу оқсил жигарда синтезланади. Уни синтезида Витамин

К иштирок этади. Протромбиннинг махсус хусусиятларидан бири ўзига 10-12 та кальций ионларини бириктириб олади. [16, 47, 98]

Жигар оксиллар синтези учун марказий ўринни эгаллайди. Бунда плазма оксилларининг асосий қисми, қон ивиш тизимининг оксиллари, ферментлар жигарда синтезланади. Плазма альбумининг ҳаммаси, 75-90% α -глобулинлар ва 50% β -глобулинлар гепатоцитларда синтезланади. Бизга адабиётлардан маълумки, протромбин α_2 -глобулинларга киради. Бу қон ивишда иштирок этадиган оксилларнинг барчаси (протромбин, фибриноген, проконвертин, проакцелерин) фақат жигарда ҳосил бўлади. Жигарнинг оғир шикастланишларида қон ивиш тизими бир қатор оксиллари синтезининг бузилиши геморрагик белгиларнинг пайдо бўлишига олиб келади. [48, 102]

Вирусли гепатитларда коагулограмма протромбин комплекси кўрсаткичларини аниқлашга асосланади ва бунинг камайиши жигарнинг паренхиматоз шикастланишидан коагулопатиялар ривожланишини кўрсатади. Бу ўзгаришлар томир ичи ивиш коагуляциясида бошқа кўрсаткичларни ҳам ҳамкорликда ўзгаришини (фибриноген таркиби, В фибриногенни аниқлаш, фибриназа фаоллиги, фибринолитик фаоллик) текширишни тақазо этади. Бундан ташқари жигар фаолиятини қон ивиш тизимига фаол қатнашишини билиш учун тромбоцитлар миқдори, қон кетиши давомийлиги, капилярлар резистентлиги кўрсаткичлари аниқланади.

Коагулограммага алоқадор протромбин индекси кўрсаткичи чўзилган тўлқинсимон ва сурункали гепатитларда касаллик хуруж даврида сезиларли камаяди. [17, 79, 93].

Гепатит В да касаллик авжида ПТИ, фибриноген, проконвертин миқдори камаяди, жигарни субмассив ва массив некрози билан кечувчи оғир шаклларида кузатилади. ПТИ ни тушиши доимо ёмон оқибат ҳақида хабар беради. [59]

Жигар фаолиятининг сезиларли бузилиши вирусли гепатитнинг оғир шаклларида оксил алмашинувини бузилишига олиб келади. Бу эса қон ивиш тизими омилларининг синтезини камайишига сабабчи бўлади ва геморрагик

синдромга ўхшаш белгиларнинг пайдо бўлиши прогностик жиҳатдан салбий томонга ривожланаётганидан дарак беради. Жигар энцефалопатиясида геморрагик синдромнинг ривожланишининг асосий патогенетик звеноларидан бири бўлиб, томирлар мембранаси ўтказувчанлигининг ортиб кетиши билан шикастланиши ётади. Вирусли гепатитларда қон ивувчанлигининг ўзгариши ивишнинг 3 та фазасида ҳам аниқланилади. [26, 42, 71]

Кўпчилик муаллифлар вирусли гепатитларда қон ивиш тизимининг узайиши тромбопластик фаоллик ПТИ, V, VII омиллар камайиши, плазма рекальцификация вақтининг чўзилишини. [94]

ПТИ нинг кескин тушиб кетиши прекома ва кома ҳолатларини ривожланиши учун ёмон сифатли лаборатор белги ҳисобланади. [42]

Вирусли гепатит дельтада жигар ва талоқ ўлчамлари катталашади. Қон зардобидида боғланган фракцияси ҳисобига умумий билирубин миқдори 3-5 марта, жигар-хужайра ферментлари фаоллиги 4-10 марта, тимол синамаси ошади, ПТИ ва сулема титри сезиларли пасаяди. Касаллик кечиши кўп ҳолларда оғир ўтади, баъзан ёмон сифатли турига ўтиши ўлим билан тугайди, бошқа ҳолларда эса юқори фаол жараёнли сурункали дельта инфекция шаклланади. Шунда касалликни оғирлигини баҳолашда ПТИ га катта аҳамият бериш лозим. [38, 70, 103]

ВГ ларда гемостазни бузилиши патогенезида ҳал қилувчи ўринни плазмадаги қон ивиш омиллари таркибининг камайиши эгаллайди. Жигардаги цитолитик жараённи ялпи ривожланиши протромбин, проакцелерин, проконвертин, қисман фибриноген синтези ва фибринолиз бошқарилиши билан тушунтирилади. [40, 72]

Бизга маълумки, адабиётларда ВГ ларда гемостазнинг тромбоцитар звеносининг ўзгаришлари кам ёритилган.

Ташхис умум қабул қилинган клиник-эпидемиолоик ва лаборатор мезонларга асосланиб қўйилади.

Лаборатор диагностика махсус усулларида бўлиб, қон зардобиди ВГВ антигенларини (HBsAg, HBeAg) ва уларни антитаначаларини (анти-HBc, анти-HBe, анти HBs) аниқланади. ВГВ ни юзаки антигени (HBsAg) касалликни асосий маркери бўлиб ҳисобланади. ВГС да HCV-РНК маркери, ВГД да HDV-РНК маркери топилади. [37, 50, 111]

Барча гепатитларда қон зардобиди жигар-хужайра ферментлари фаоллиги ошади, ПТИ пасаяди, диспротеинемия, яна HbsAg, HBeAg ва дельта инфекция маркерлари (дельта антиген ва антииммуноглобулин М) ошиши кузатилади. [44]

Асосий касалликдан ташқари бошқа қўшимча касалликлар бўлган беморларда жигар ҳажми қисқаради, гепатолиенал синдром яққол кўринади, геморрагик ҳолатлар, жигарга боғлиқ бўлмаган белгилар, жигар –хужайра ферментларининг юқори фаоллиги, сулема титрининг паст кўрсаткичи, ПТИ ва диспротеинемияни жадал ривожланиш ҳолати кузатилади. [72, 86]

Оғир ётган беморларда геморрагик синдромлар кузатилади, беморлар овқатдан бош тортади, касаллик бошланишида жигар ўлчамлари катталашади. Жигар чеккаси қовурға равоғидан 2-3 см пастда пайпасланади. Талоқ катталашади. Бу даврда қон зардобиди боғланган фракцияси ҳисобига умумий билирубин миқдори ошади, жигар-хужайра ферментлари фаоллиги ошади, ПТИ ва β-липопротеидлар пасаяди. [30, 76]

Муаллифларнинг текширишича беморларда ПТИ га қараб оғирлик даражасини баҳолашда геморрагик синдромнинг клиник белгиларига ҳам аҳамият берилган. Бунда беморларда тери, склерада қон қуйилишлар, бурундан, милклардан инъекция ўрнидан қон кетиш, микрогематурия, меъда-ичак трактидан қон кетиш каби белгилар инобатга олинган. [25, 90]

Беморларда геморрагик синдром белгилари билан биргаликда протромбин комплекси (протромбин, проконвертин, проакцелерин) кўрсаткичларини аниқлаш лозим. Бунда геморрагик синдром белгилари ортиб боришига боғлиқ ҳолда бу кўрсаткичлар миқдорлари камайиб боради.

Бундан ташқари қонда фибриноген А миқдори ортиб, патологик фибриноген В пайдо бўлади. [74]

Асосий клиник комплекс жигар ичи холестази билан бирга кечган сурункали гепатитга хос бўлади. Холестаз сабаби холестерин ва ўт кислоталари метаболизмини бузилиши ва улар эскрециясини гепатоцитлар ва жигарда ўт йўллари зарарланиши оқибатида тўхтаб қолишидир. Асосий белгилар тери кичиши, пигментацияси, ксантомалар, диспептик ўзгаришлар, жигар бироз катталашиши. Жигар белгилари (жигар кафтлари, томирли юлдузчалар) кам кузатилади. Тери кичиши, тирналишлар, уйқусизлик, астеновегетатив ва диспептик белгилар билан кечади. Қонда холестерин, ўт кислоталари, бета-липопротеидлар, умумий липидлар, ишқорий фосфатаза миқдори ошиб, ферментлар фаоллиги ортиши кучли бўлмайди. Диспротеинемия ва чўктириш синамалари мусбат бўлади. Узоқ кечганда билиар цирроз ривожланиши мумкин [51, 63, 90].

Текширувчилар орасида кўпчилиги вирусли гепатитларни оғир кечиши патогенези ва ўткир жигар энцефалопатияси (ЎЖЭ) ривожланишига таъсир қиладиган омилларни ўрганишга ҳаракат қилишган. Улардан кўпчилиги «шиш астроглияси» назариясини қўллаб-қувватлашган. Бунда жигар – хужайра етишмовчилиги ёки портокавал шунтлаш, аминокислоталарнинг дисбаланси, марказий нерв тизимидаги қисқа ва ўрта занжирли ёғ кислоталари, меркаптон, фенол, аммиак каби нейротоксинлар таркибининг ортишига қараб шиш ва астроглиялар фаолиятининг бузилишини чақиради. Бунинг учун санаб ўтилаган омиллар ичида аммиакнинг церебротоксик таъсири етакчи патогенетик ўринни эгаллайди. [66, 88]

ЎЖЭ си вирусли гепатитларнинг оғир асоратларидан бири ҳисобланади. Бунда орқага қайтадиган нерв-руҳий бузилишлар, яъни ақл ва ҳулқнинг ўзгариши ва нерв-мушак тизимидаги бузилишлар киради. [69]

Аммиак одам организмида оқсилларнинг гидролизиди аминокислоталарнинг дезаминланиши ва энтероцитларда, буйракда ва скелет мушакларида, шунингдек озиқа оқсилларига ва мочевинаяга ичак

микрофлорасининг протеолитик таъсири остида глутаминнинг парчаланиши натижасида ҳосил бўлади. Тўқималарда аммиак аммоний NH_4^+ иони тенг миқдорлардаги ионланмаган аммиак NH_3 кўринишида бўлади. Соғлом одам тўқимасида аммиак концентрацияси уни синтези, боғланиши ва элиминациясини бошқарилиш механизми ёрдамида паст даражаларда ушлаб турилади. Аммиакнинг 80% га яқини жигарда орнитин циклида мочевино синтези ва 20% га яқини жигарда, мушакларда ва бош миёда глутамин синтези йўли билан зарарсизлантирилади. [90]

Вирусли гепатитларнинг оғир шаклларида, фульминант кечишида ва ЎЖЭ да жигар функциясининг бузилиши, ҳамда дарвоза венаси тизими оралиғида коллатерал шунтларнинг ривожланишида эндотоксин жигардан зарарсизланмасдан ёки жигарни четлаб ўтиб қонга тушади. Бунда аммиак миқдори қон айланиш тизимида токсик даражаларгача (45 мкмоль/л дан ортиқ) ортиб кетади. [85]

Ионланмаган аммиак гематоэнцефалитик тўсиқдан осон ўтади, нейронитларда АТФ ҳосил бўлиши ва сарфланишини камайтиради, ароматик аминокислоталарни (фенилаланин, тирозин, триптофан) хужайра ичига транспортини стимуллайтиди, постсинаптик 5-НТ₁-серотонин рецепторларни аффинлигини оширади, γ-оксимой кислота (ГОМК) нейроингибиторлар маҳсулотларини оширади. [87]

Ароматик аминокислоталар тирозин-3-монооксигеназа фаоллигининг камайиши ҳисобига адекват синаптик узатишни, дофамин ва норадреналини синтезида қатнашишни, сохта нейротрансмиттерлар (β-фенилэтаноламинлар, тираминлар ва октопаминлар) ҳосил бўлишини, шунингдек бош миё хужайраларида триптофан метаболизми маҳсулотлари – серотонинни тўпланишини бузади. [74, 101]

Гипераммониемияга ва ЎЖЭ га олиб келадиган омилларга меъда-ичак трактидан қон кетишлар, юқори оксилли пархез, скелет мушакларини интенсив ишлаши ҳисобига аммиак маҳсулотларининг ортиши, интеркуррент касалликлар, операция муолажаларида портокавал

анастомозларнинг ўрнатилиши, гипертоксик дори-воситаларни ва спиртли ичимликларни қабул қилиниши киради. Қонда аммиак миқдори интестинал микрофлоранинг ҳаётий жараёнларига юқори даражада боғлиқ. [36]

ВГ да ЎЖЭ ривожланишида аммиак муҳим ўрин тутди. Охириги йилларда аммиакнинг бир қанча нейротоксик таъсирлари аниқланган. Булар:

- бош миёда водород ионлари транспортини камайиши ва АТФ синтезини пасайиши натижасида малат-аспартат тизими фаолиятининг чегараланиши;
- бош миёда ароматик кислоталар транспортининг стимулланиши оқибатида сохта нейротрансмиттерлар ва серотонин синтезининг кучайиши натижасида гематозэнцефалитик тўсиқ ўтказувчанлигига таъсири;
- уйқу ва хулқ бошқарилишида катта ўрин эгаллайдиган постсинаптик серотонинли 5-НТ₁-рецепторлар аффинлигининг ортишига таъсири;

ВГ да аммиакнинг таъсири натижасида ва ички интоксикация оқибатида ўзига хос клиник кўринишлар ҳам намоён бўлади. [12, 86]

Сариқлик пайдо бўлиши билан доимий симптомлар бўлиб: психомотр кўзғалиш, такрорланувчи қон қуйқаси билан қусиш, тахикардия, токсик нафас, қорин дам бўлиши, геморрагик симптомларнинг яққоллиги, тана ҳароратининг кўтарилиши ва диурезнинг камайиши ҳисобланади. Кофе қуйқаси билан қусиш, уйқу инверсияси, талваса синдроми, гипертермия, тахикардия, токсик нафас, жигар ҳиди, жигар ўлчамларининг кичиклашиши симптомларига ахамият бериш керак, чунки бу белгилар фақат касалликнинг ёмон сифатли кечишида учрайди. Бу симптомлардан сўнг ёки шулар билан бирга эс-ҳушини йўқолиши кузатилади. Психомотр бузилишлар даражасига қараб: прекома, кома I, кома II фарқланади.

Прекома – бу шундай ҳолатки, МНС томонидан симптомокомплекс бузилишлар билан характерланади. Психомотор кўзғалишлар адинамия даврлари билан алмашади, уйқучанлик, болалар нигоҳини фиксациялай олмайди, қариндошларини вақти-вақти билан таний олмайди, фақат оғриққа йиғлайдилар, қорачиқларнинг ёруғликка реакцияси сақланган, қорин

рефлекслари одатда чақирилмайди. 50% болаларда айрим мушак гуруҳларида тортишишлар кузатилиб, $1/3$ – тоник-клоник талвасалар кузатилади.

Прекомадан сўнг жигар комаси ривожланиб, кўпчилик беморларда 2 босқичга бўлинади: кома I ва кома II.

Кома I доимий эс-хушни йўқлиги, кўрувга ахамият бермайди, бемор кўзғалувчан, қорачиқлар торайган, ёруғлика реакцияси суст, тремор кучаяди, талвасалар кўпаяди. Лекин бу босқичда кучли оғриқли кўзғатувчиларга реакцияси сақланган, ютиш бузилмаган. 50% беморларда тана ҳарорати кўтарилган. Доимо геморрагик синдром, тахикардия, хансираш, жигар ҳиди, қоринда дам бўлиши, тўқималар рангпарлиги бўлади. Жигар кўпинча қовурға остида пальпацияланади, диурез кескин камайган.

1-2 суткадан сўнг кома II кузатилади, бунда оғриқли, кўзғатувчиларга реакцияси тўлиқ йўқолади, қорачиқлар ёруғликка реакциясиз кенгайган бўлади, корнеал рефлекс йўқолган, нафас Куссмаул ёки Чейн-Стокс типиде бузилган, даврий равишда талвасалар бўлиб, пульс 180-200 гача кўпаяди, кучсиз тўлаликда ва кучланишда. Терминал даврда кўпинча сийдик ва ахлат ушлолмаслик кузатилади. Кома II ўткир кечишда ва ёмон сифатли шаклида бир неча соатдан суткагача ўртача 17 соат ва ўткир ости кечишда 24 соат кечади. [2, 105]

Ҳозирги кунда сурункали вирусли гепатитларда билиар трактда, яъни ўт йўллари, ўт пуфаги ва унинг сфинктерининг мотор-тоник дисфункцияси оқибатида юзага келадиган клиник белгилар касалликни чуқурроқ ўрганишни талаб қилмоқда [21, 50].

Замонавий фармакология жигарнинг сурункали касалликларини янги самарадор воситалар билан даволаш мақсадида изланиш ишларини олиб борди. Охирги йилларда ўз эътиборини ўзида холин ва полиен ёғ кислоталари тутган эссенциал фосфолипидларга қаратди. Полиен кислоталарга бой холинфосфолипидлар ўзининг тузилиши бўйича хужайра мембраналари ва хужайра мембранаси органеллаларини хусусий компонентлари ҳисобланади. Улар

хужайра ўтказувчанлигини ўзгартириш ва бир қатор энзиматик реакцияларда фаол иштирок этиш хусусиятига эга [31, 87].

Билиар система сфинктери тонусини ортишига олиб келадиган дисфункцияларни баратараф этиш учун спазмолитик сифатида папаверин, но-шпа, селектив M_1 -холиноблакатор сифатида гастроцепин тавсия қилинмоқда. Бу препаратлар фақат спазмолитик таъсир кўрсатиб, жигардаги бошқа патологик ўзгаришларга таъсир кўрсата олмаяпти [64].

Хусусан жигардаги патологик ҳолатларга ҳам таъсир кўрсата оладиган, яъни антигипоксанти ва антиоксиданти таъсирга эга бўлиб, аъзо ва тўқималарни гипоксик ва ишемик шикастланишларини олдини олиш ва даволашда замонавий препарат сифатида актовегин хизмат кўрсата бошлади. Актовегин молекуляр даражада кислородни утилизациясини ва сарфланишини оширади (гипоксияга бардошлиликни оширади), энергетик метаболизмни ва глюкозани сарфланишини оширади. Умуман олганда препарат самараси хужайрани энергетик ҳолатини кучайтириш билан белгиланади [28, 61].

1.4. Болаларда йўлдош касалликлар билан HCV-инфекциясининг даволаш мезонларининг хусусиятлари

Қон ивиш жараёнини бошқарилишида жигарнинг ўрни мавжуд бўлиб, кўпгина гемостаз омиллари синтезланади: протромбин, проконвертин ва бошқалар (Баркаган З.С., 1993). Фибриноген жигарнинг ретикулоцитар-эндотелиал хужайраларида, гепарин эса бириктирувчи тўқиманинг семиз хужайраларидаишлаб чиқарилади ва бу моддаларнинг парчаланиши ҳам жигарда содир бўлади (Блюгер В.Ф., 1985). Жигар фибринолиз бошқарилишида қатнашадиган асосий аъзолардан бири ҳисобланади (Шувалова Е.П., 1982; Galambas G. et Hersh T., 1983; Hollinier A.B. et al., 1985).

Иммунологик бузилишлар билан бир қаторда ВГВ патогенезида микроциркуляция ва гемостаз, хусусан қон ивиши ва қон ивишига қарши

тизимининг ўзгаришлари аҳамиятли ўрин тутди (Козулин Е.В. и Краснова Л.А., 1988).

Ўткир вирусли гепатит С жигар энцефалопатияси билан кечган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни ўрганиш қуйидагиларни берди. Изучение изменений в системе гемостаза у больных ОВГВ с печеночной энцефалопатией показало следующее. Ўткир вирусли гепатит В динамикада гемостаз звенсидаги бузилишларни кўрсатадиган кўпгина кўрсаткичлар протромбин ва фибриноген даражасининг пасайиши билан боғлиқ гемокоагуляция ҳолатини намоён этади. Гемостазнинг томир-тромбоцитар звеноси фаоллиги касалликни ўткир даврида сақланади. (Богомоллов Б.П. ва бош., 1997).

З.С.Баркаган (1993) фикрича, ЎВГС да патофизиологик реакцияларда мураккаб жараён бўлиб, гемостаз тизимидаги ўзгаришларни эгаллайди. ЎВГВ оғир жигар етишмовчилиги билан кечганда гемостазнинг бузилиши критик даражага, кўпчилик ҳолатларда массив геморрагик кўринишларнинг ривожланишига, хусусан меъда-ичак тарктидан қон кетишига олиб келади ва ўлим оқибати келиб чиқиши сабабалридан бири бўлиб ҳисобланади. (Ферман Ж. и Феретрате М., 1984; Козулин Е.В. и Краснова Л.А., 1988; Новожикина Е.Б., 1992)

ВГВ да геморрагик синдром ривожланиши хавфи юқори бўлганда тромбоцитлар функционал фаоллик ҳолатини назорат қилиш муҳим кўрсатма ҳисобланади. (Козулин Е.В., 1983). Яққол ривожланган геморрагияларда тромбоцитлар ва томирлар тизимидаги бузилишлар етакчилик қилади, гемостатик ва ангиопротектор дицинон билан мувозанатлаштиришни талаб қилади. ВГВ оғир шаклларда геморрагик синдром турлича бўлади: қонда ДВС-синдром, қоннинг коагулогик потенциалининг пасайиши ривожланади.

Ҳозирги вақтга келиб вирусли гепатит С бошқа гепатитлар орасида ўзининг кенг миқёсда тарқалиб бораётгани билан ажралиб туради. Бу эса ўз навбатида нохуш оқибатлар кўпроқ учрашига олиб келади. Вируснинг одам

организмида кўпайиши иммуногенез, касалликнинг клиник белгилари кам ўрганилгани яна бир муаммони келтириб чиқаради.

Айнан ВГС да сурункали гепатит ташхиси клиник, анамнестик, баъзида, лаборатор натижалар бўлмаган ҳолда қўйилади. Бунда қонда фақат вирусга қарши антитаначалар аниқланади.

ВГС ўткир ва сурункали гепатит ва жигар циррози, бошқа аъзолар зарарланишини ўз ичига олган HCV инфекциянинг бир муҳим бўлаги сифатида қаралиши керак. (Рыжкова Л.А., 1968).

HCV жуда кўп мутацияга учраб турувчи вируслар ҳисобланади. Баъзи РНК тутувчи вируслар бир-бирига ўхшаш геномлардан тузилган ва одам (ВИЧ-1, ВИЧ-2) ва маймун (ВИО) иммун танқислигини чақирувчи вирусларда ҳам аниқланган. Вирус умумий структураси сақланган ҳолда ишлаб чиқарувчи оқсиллар кетма-кетлиги жуда хилма-хил бўлади. Маълум бир бемор организмида вирус бир неча ёлғон штаммлар тўплами кўринишида учрайди.

Вируснинг 329-341 та нуклеотиддан иборат қисми бўлиб, у HCV нинг деярли барча турида учрайди ва бу қисмидан HCV РНКсини аниқловчи полимераза занжир реакцияси (ПЦР)дан фойдаланилади.

HCV нинг турли генотип ва субтиплари борлиги вирусга қарши иммунитетдан ва вирусга қарши даво чораларидан «қочиб» кетишга имкон яратади. Бунинг негизида организмда вируснинг узок вақт сақланиши, жараённинг сурункали шаклга ўтиши ва узок вақт вирусга қарши даво ўтказиш лозимлиги ётади.

ВГС қон билан юқувчи касалликлар гуруҳига кирувчи касаллик бўлиб, 80% ҳолларда парентерал йўл билан юқади. Жинсий, маиший алоқа, вертикал юқиш ҳоллари анча кам учрайди. Жинсий йўл билан юқиш мумкинлиги вируснинг нафақат қонда, балки бошқа биологик суюқликларда (сперма, бачадон шиллиғи) ҳам топилиши билан изоҳланади.

Вертикал юқишда вирус онадан ҳомилага ҳомиладорлик пайтида (туғма, интранатал) ёки туғилиш пайтида (перинатал) ўтиши мумкин.

Касалланиш хавфи қон препаратларига (қон, плазма, эритроцитар, тромбоцитар масса) ва гемодиализга мухтож беморларда юқори бўлади. Шунинг учун ВГС қон ва буйрак касаллиги бор беморларда тез-тез учраб туради. Аниқланишича, ВГС қон ва қон препаратлари қуйилганда 10% ҳолларда, венага наркотик қабул қилувчиларда 65% ҳолларда ва бошқа йўллар билан 25% ҳолларда юқар экан.

Мавсумийлик хос эмас, касаллик кўпроқ 15-30 ёшгача бўлган беморларда кўпроқ учрайди [65, 123].

ВГС қон билан юқувчи касалликлар гуруҳига кирувчи касаллик бўлиб, 80% ҳолларда парентерал йўл билан юқади. Жинсий, маиший алоқа, вертикал юқиш ҳоллари анча кам учрайди. Жинсий йўл билан юқиш мумкинлиги вируснинг нафақат қонда, балки бошқа биологик суюқликларда (сперма, бачадон шиллиғи) ҳам топилиши билан изоҳланади.

Вертикал юқишда вирус онадан ҳомилага ҳомиладорлик пайтида (туғма, интранатал) ёки туғилиш пайтида (перинатал) ўтиши мумкин.

Касалланиш хавфи қон препаратларига (қон, плазма, эритроцитар, тромбоцитар масса) ва гемодиализга мухтож беморларда юқори бўлади. Шунинг учун ВГС қон ва буйрак касаллиги бор беморларда тез-тез учраб туради. Аниқланишича, ВГС қон ва қон препаратлари қуйилганда 10% ҳолларда, венага наркотик қабул қилувчиларда 65% ҳолларда ва бошқа йўллар билан 25% ҳолларда юқар экан.

Мавсумийлик хос эмас, касаллик кўпроқ 15-30 ёшгача бўлган беморларда кўпроқ учрайди. (14, 35, 78, 188).

Беморларнинг 15-25% да касаллик тўлиқ соғайиш билан тугайди. Қолган ҳолларда эса касаллик сурункали шаклга ўтиб, аста-секин узоқ вақт йиллар оралиғида жигар циррозига, кам ҳолларда жигар бирламчи ракига ўтади.

Кўп ҳолларда касаллик аста-секин кучайиб боради. Беморларнинг 15% да касаллик ўз ҳолича тўхтайдди, 25% да эса касаллик белгисиз, ферментларнинг нормал фаоллиги ёки биров кўтарилиши билан кечади, яъни

40% беморлар клиник соғаядилар. Адекват даво яхши оқибатлар салмоғини оширади [45, 79, 108]

В, С ва Д вирусли гепатитларини даволаш учун бир қатор вирусга қарши препаратлар мавжуд (вирусли гепатит А ва Е, шунингдек ўткир, циклик, яхши сифатли кечадиган гепатитларда вирусга қарши препаратларни тайинлаш кўрсатма ҳисобланмайди). Уларга киради: альфа-интерферонлар (табiiй ва рекомбинант), қайтувчи транскриптазалар нуклеозидлари ингибиторлари (ламивудин), нуклеозидларнинг синтетик аналоглари (рибавирин, ремантадин). Ўткир гепатитларда этиотроп даво сифатида В гепатит ва Д гепатитларда инфекцион жараён қўзғатувчи репликацияси (HBeAg мусбат, ДНК HBV, РНК HDV) билан юқори фаолликда кечганда, шунингдек сурункалига ўтишга мойиллик юқори бўлганда тайинлаш мақсадга мувофиқдир. Бунинг учун альфа-интерферон, унинг рекомбинантлари (реаферон, реальдирон, интрон А, роферон-А, пегилирланган интерферон) ва натив (одамнинг лейкоцитар интерферони, вэллферон) препаратлари қўлланилади. Альфа-интерферон парентерал ҳафтасига 3 марта 3-6 млн МЕ дан (пегилирланган интерферон ҳафтасига 1 марта 1,0-1,5 мкг/кг дан) ВГВ ва ВГД 3 ойгача ва ВГС да 6 ойгача тайинланади. Бундай усул билан даволашда беморда сурункали ўтиш ВГВ да 5 мартага ва ВГС да 3 мартага камаяди.

Вирусли гепатитларда аёвчи тартиб ва пархездан ташқари витаминлар комплексини ўртача миқдорларда қўллаш тавсия этилади. Қўшимча равишда аскорбин кислотаси билан бирга рутин (аскорутин 1 табл. дан кунига 3 маҳал) бериш мумкин. Пигментлар кризи бўлмаган ҳолатларда касаллик авж олиши бошланишидан 1 ҳафта давомида энтеросорбентлар (микрoкристалли целлюлеза ёки АНКIP-Б 2,0-3,0 г дан; гидролизли целлюлеза - полифепан, билигнин 0,5-1,0 г/кг, кўмирли гранулали сорбентлар СКН-П, КАУ, СУГС ва бошқалар) қўлланилади. Энтеросорбентлар одатда кечқурун овқатдан ёки доридан 2-3 соатдан кейин ичилади. Дорилар ёки овқат билан биргаликда ичиш мумкин эмас. (38, 69, 115).

Сурункали гепатитлар - В, С, дельта вируслар чақирадиган ва жигарда узок вақт кечадиган (6 ойдан ортик) яллиғланиш – дистрофик ва некротик ўзгаришлар ҳисобига ривожланади. Касаллик узок вақт турғун кечувчи гепатоспленомегалия, гиперферментемия, диспротеинемия билан кечади.

Гистологик жиҳатдан касаллик кетишига қараб сурункали персестив гепатит (СПГ яхши оқибатли) ва сурункали фаол гепатит (СФГ) тавофут қилинади. Бу икки ҳолатни бир-биридан фарқ қилиш клиникасига қараб ажратилади. Бунда гистологик текширувлар ёрдам беради. СПГ оралик пластинкани парчаламайди, яллиғланиш жараёни фақат портал майдон йўналиши бўйлаб ривожланади (портал гепатит). СФГ да эса оралик пластинка зарарланади, яллиғланиш жигар бўлакчаларга тарқалади. Агар яллиғланиши инфильтрацияси бўйлаб бириктирувчи тўқима ҳосил бўлса ва тугунча – регениратлар ҳосил бўлса, жигар цирози ўтаётган СФГ ҳақида гап боради. (19, 65, 127).

1.5 I Боб бўйича хулоса

Ўткир юқумли ичак касалликлари ҳозирги кунга қадар соғлиқни сақлашнинг олдида долзарб муаммолардан бўлиб келмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра ҳозирги кунда 170 млн дан ортиқ инсонлар HCV-инфекцияси билан оғриган. Ўзбекистонда бу кўрсаткич 2010 йил маълумотларига кўра 100 минг аҳолига 34,3 кишини ташкил қилади, болаларда эса 100 минг болага 1,84 болани ташкил қилади. Сурункали гепатит С жигар хасталигини асосий сабабчиси ҳисобланади. Вирусли гепатит С юқумли касалликлар ичида етакчи ўринларда туради.

Ўткир гепатитнинг 85% сурункали гепатитга ўтиши натижасида жигар циррози, гепатоцеллюляр карцинома каби асоратларга олиб келади ва ўлим ҳолатлари кўп бўлганлиги сабабли юқори иқтисодий йўқотишларга олиб келиши ҳаммага маълум. МДХ мамлакатлари учун вирусли гепатит С марказий муаммолардан бири ҳисобланади.

Сурункали гепатит С ўзининг долзарблиги ва муҳимлиги билан инфекцион касалликлар ичида иқтисодий муаммоларга олиб келиши билан юқори кўрсаткичларни ташкил этади. Вирусли гепатит С геномининг вариабеллиги кўплаб типлар ва вируснинг квазивидларини шаклланишига олиб келди. Охирги маълумотларга кўра 6 та генотип ва кўплаб квазивидлар аниқланди. Сурункали гепатит С асоратлари, уларнинг интерферон препаратига юқори қаршилиги аниқланди. Бугунги кунда замонавий ташхислаш вирусли гепатит С билан оғриган болаларда генотипини аниқлаш клиник кечиши ва даволашнинг самарадорлигини баҳолаш асосий аҳамиятга эга.

Болаларда HCV-инфекцияси Ўзбекистон ҳудудида тарқалиши кенг ўрганилган. Илмий изланишда болаларда HCV-инфекциясининг йўлдош касалликлар билан бирга кечганда клиник-лаборатор хусусиятлари ўрганилди. Бунда касалликнинг бошланғич белгилари, клиник сипмтомларнинг намоён бўлиши ва кечиш давомийлиги, даволаш чора-

тадбирлари қўлланилганда вирусга қарши препаратларнинг имкон қадар кам зарарли, болаларга мос мутаносибини танлаш жараёнлари тасдиқланди.

Охирги йилларда касаллик сабаблари ва тарқалиш ҳоллари ҳақида янги маълумотларни ва билимларни ўрганишга қарамай бу касаликни тобора ортиб бориши кузатилмоқда. Касалликнинг сурункали турига ўтишда экологик омиллар, шароит таъсири, этиотроп даволаш ва патогенетик даволашнинг баъзи ҳолларда самарадорлиги, баъзида эса фойдасизлиги сабаблари охиригача ўрганилмаган. Шу сабабдан бемор иммун системасидаги ўзгаришларни ўрганиш, ҳам организмнинг ҳимоя сифатини, ҳам жигарнинг қай даражада зарарланишини ўрганишга қўл келади.

Вирусли гепатит С нинг субклиник ва сурункали ўткир иннапарант турда кечиши организмнинг иммунореактив ҳолатини қай даражада эканлигидан далолат беради., яъни касалликни субклиник ва инапарант шаклда кечиши организмнинг иммун реактив хусусиятини тўлиқ эмаслиги ва касалликнинг чўзилган, сурункали турига ўтишига сабаб бўлади. Беморларда бирор бир сурункали йўлдош касалликлари бўлса, бундай беморларда вирусли гепатит С касаллигининг кечиши кўпчилик ҳолларда сурункали формага ўтиши кузатилади. Бу ҳам организмнинг иммун тизимида турли хил ўзгаришлар борлигидан далолат беради ёки иккиламчи иммунотанқислик ҳолатларида ҳам касаллик кўпчилик ҳолатларда ёмон оқибат билан тугалланади.

Хулоса қилиб айтадиган бўлсак, сурункали гепатит С билан оғриган болаларни эрта аниқлаш ва ўз вақтида ташхисини қўйиб, касалликнинг асоратлари ривожланиб кетишига қадар даво муолажаларини бошлашни талаб этади. Айниқса йўлдош касалликлари мавжуд болаларда сурункали гепатит С нисбатан эрта вақтда ўз асоратлари билан намоён бўлади. Шунинг учун йўлдош касалликлари бўлган бемор болаларда гепатит С вируси аниқланадиган бўлса, бу беморларни ўз вақтида малакали тиббий ёрдам кўрсатилишини талаб қилади.

II БОБ

МАТЕРИАЛЛАР ВА ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ

2.1. Текшириш материаллари

Текшириш материаллари ва усуллари. Илмий тадқиқот иши ЎзР ССВ Вирусология илмий текшириш институти клиникасида олиб борилди. Бунинг учун 30 нафар HCV-инфекцияси билан оғриган бемор болалар ва 30 нафар бемор HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари бўлган бемор болаларда ўрганилди.

Материаллар ва усуллар. 2016-2018 йиллар давомида 3 ёшдан 18 ёшгача HCV-инфекцияси билан оғриган 60 та бемор бола текширилди. Текширишлар ЎзР ССВ нинг Вирусология ИТИ клиникасида олиб борилди. Текширишни олиб бориш учун беморлар 2 та гуруҳга – асосий ва назорат гуруҳларига бўлиб ўрганилди. Назорат гуруҳдаги беморларда фақат HCV-инфекцияси аниқланиб вирусли гепатит С ташхиси қўйилган бўлса, асосий гуруҳдаги беморларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари билан бирга кечган ҳолати ўрганилди.

2.2. Текшириш усуллари.

Тадқиқотни олиб бориш давомида қуйидаги клиник ва лаборатор текшириш усулларидан фойдаланилди.

1. Объектив кўрув маълумотлари
 - А) анамнестик маълумотлар
 - Б) клиник белгилар
2. Лаборатор текшириш усуллари.
 - А) Умумклиник таҳлиллар: қон,сийдик ва нажаснинг умумий таҳлили.
 - Б) Биокимёвий таҳлиллар (АЛТ, АСТ, Билирубин ва унинг фракцияси, тимол синамасы).
3. Серологик текшириш усуллари (ИФА, ПЗР).
4. Иммунологик текширув.
5. Асбоблар ёрдамида текшириш: УТТ, жигар фиброскани.

Бемор болаларни умумклиник текширишда бола онасининг шикоятига, боланинг умумий аҳволига, касалликнинг клиник кечишига, клиник белгиларига аҳамият берилди.

Беморлар анамнезида суриштирилганда барча беморлар шифохонага келишдан олдин асосий гуруҳдаги болалар анамнезида болаларда тез-тез бетоб бўлиб туриши, уй шароитида турли инъекцияларнинг қабул қилганлиги, қон касалликлари билан оғриган беморларда эса қон препаратларининг қуйилганлиги, онкологик хасталиклар аниқланган бемор болаларда жарроҳлик муолажаларининг ўтказилганлиги аниқланди.

Бундан ташқари асосан сурункали гепатит С учун хос бўлган сурункали дармонсизлик, иштаҳа сустлиги, қорин соҳасида вақти-вақти билан оғриқларни ҳис қилиб туриши каби белгиларга эътибор қаратилди. Бундан ташқари кўриш ва текшириш жараёнида беморларда йўлдош касалликларни аниқлашга ҳаракат қилдик ва йўлдош касалликлардан рахит, камқонлик, қон касалликлари, онкологик касалликлар, зотилжам билан оғриб туриши бўлганларни текшириш гуруҳига киритишга ҳаракат қилдик.

Беморларга лаборатор текширувлар ўтказилганда касалхонага келган кунининг биринчи кунидан бошлаб барча беморлардан умумий қон ва сийдик таҳлилига олинди. Бу таҳлиллар шифохона лабораториясида анъанавий усулларда текширилди.

Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда қонда биокимёвий кўрсаткичлар, АЛТ, АСТ ва билирубин кўрсаткичлари текширилди.

Текширишлар мобайнида қоннинг биохимик таҳлилида трансаминазалар (АЛТ, АСТ) фаоллиги, билирубин ва унинг фракциялари аниқланди. Соғлом одам қон зардобининг аминотрансфераза фаоллиги унча катта эмас. У АсАТ учун 0,1 — 0,45 мкмоль/соат мл, АлАт учун 0,1-0,68 мкмоль/соат мл.

Қонда АЛТ, АСТ фаоллиги текшириш методикаси

Текшириш тартиби:

Текширилувчи материал: янги қон зардоб.

Реактивлар: фосфат буфери, 0,1 М (рН 7,4) эритмада; 14,2 натрий гидрофосфат 1 л дистилланган сувда эритилади (0,1 М); 13,6 г калий дигидрофосфат 1 л дистилланган сувда эритилади (0,1 М); Буфер эритма тайерлаш учун 840 мл 0,1 М натрий гидрофосфат ва 160 мл 0,1 М калий дигидрофосфат эритмалари аралаштирилади.

Керакли анжомлар: ФЭК, микропипеткалар, термостат.

Бажариладиган иш тартиби: АЛАТ фаоллигини аниқлаш. (КФ 2,6, 1,2). Битта назорат ва битта текширув пробиркасига 0,5 мл субстрат қўйилади (аланин ва альфа-КГК, янги эритилган аралашма) ва 37⁰С ли сув ҳаммомига 5 дақиқага қўйилади. Сўнгра тажриба пробиркасига 0,1 мл қон зардоб, текширув пробиркасига 0,1 мл дистилланган сув ва 0,5 мл 2,4-динитрофенилгидрозин эритмасида иккала пробиркага солинади. Пробиркалар 37⁰С ли термостатда 30 дақиқадан сўнг олинади ва тажриба пробиркасига 0,5 мл 2,4-ДФГ эритмаси солиб аралаштирилади. Реакция кетиши учун хона ҳароратида 20 дақиқа қолдирилади. Сўнгра ҳар қайси пробиркага 0,4 н натрий гидроксид эритмасидан 5 мл дан солиниб, яхшилаб аралаштирилади ва хона ҳароратида ранг ҳосил бўлиши учун 10 дақиқа қолдирилади. Унинг оптик зичлиги 10 мл ли кюветада ФЭК нинг яшил нур фильтри (500 — 560 нм), текширув аралашма қаршисида ўлчанади. Фермент фаоллиги тайёр ўлчов эгри чизигига биноан ҳисобланади. Фермент фаоллиги бир мл қон зардоб учун нисбий бирликда ифодаланади.

АЛАТ нинг бир бирлиги ферментнинг муайян шароитда бир мкг пироузум кислота ҳосил қила оладиган фаоллигига тўғри келади. Фермент фаоллигини ўлчашда қон зардобининг суюлтирилган даражаси ҳисобга олиниши керак:

$$x = a \cdot 10$$

x — фермент бирлиги.

10 — бир мл ҳисобга ўтказиш. 0,1 мл қон зардобдаги ўлчов эгри чизигидан топилган пироузум кислотанинг мкг даги миқдори.

Ушбу усул билан аниқланган соғлом одам қон зардобдаги

аминотрансфераза фаоллиги 8 дан 40 гача.

Бир мл қон зардобини 37°C да 1 соат давомида инкубациялаш натижасида ҳосил бўлган пирозум кислотанинг микромолда ифодаланган фермент фаоллиги қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$\text{АлАт} = x \cdot 10/88$$

X — 0,1 мл қон зардобининг ўлчов эгри чизиғидан топилган миқдори, 88 — бир мкмоль пирозум кислотанинг оғирлиги, АлАт нинг 37°C да бир соатда аниқланган коэффиценти.

10 — бир мл қон зардобига ўтказиш учун ҳисоблаш коэффиценти.

Қонда АсТ фаоллиги ҳам худди АлТ дагидек аниқланади. Фақат субстрат эритма таркибида альфа-аланин ўрнига альфа-аспарагин бўлади.

Қонда билирубин ва унинг фракцияларини текшириш методикаси

Билирубин ва унинг фракциялари умумқабул қилинган Йендрашек усулида текширилди. Соғлом одамлар қон зардобидаги умумий билирубин миқдори 1,7-20,5 мкмоль/л, эркин билирубин 1,7-17,1 мкмоль/л, боғланган билирубин 0,86-4,3 мкмоль/л га тенг.

Текшириш техникаси:

Текширилувчи материал: қон зардоби.

Реактивлар: Сульфанил кислотанинг 0,5% ли эритмаси, натрий нитратнинг 0,5% ли эритмаси, кофеин реактиви, натрий гидроксиднинг 30% ли эритмаси.

Керакли анжомлар: пробиркалар, пипеткалар, бюреткалар, ФЭК, 1 см қалинликдаги кюветалар.

Бажариладиган иш тартиби: битта текширув, битта назорат пробиркалари тайёрланади. Диазоаралашма сульфанил кислотанинг 5% ли эритмасидан 10 мл олиб 0,3 мл 0,5% ли натрий нитрат аралашмаси билан аралаштирилади.

Текширув ва назорат эритмалари яхшилаб аралаштириладида 20 дақиқага қоронғу жойга қўйилади. Сўнг яшил нур фильтри (500-560 нм

тўлқин узунлигидаги) қаршисида колориметрланади. Агар ҳосил бўлган ранг оч бўлса, колориметрлашдан олдин иккала пробиркага 3 томчи 30% ли натрий гидроксид эритмаси солинади. Бу ҳолда ранг яшил тусга, билирубин миқдори жуда кўп бўлса кўк тусга киради, кўпинча эритма тиниқлашади. Бу вақтда эритма ФЭК нинг қизил нур фильтрида колориметрланади. Унинг миқдори ўлчов эгри чизиғи бўйича ҳисобланади.

Қонни вирусли гепатит С га ИФА усулида текшириш методикаси

Вирусли гепатитларнинг этиологик қўзғатувчиларини аниқлаш учун барча беморларда серологик усуллардан асосан, иммунофермент анализ (ИФА) усулида текширилди.

Текшириш техникаси: ВГС га текшириш учун.

Планшет ҳар бир лункасига кўп каналли пипетка ёрдамида 100 мкл РС (зардобни суялтириш учун эритма) қўйилади. Кейин А1 лункага 50 мкл K^+HCV АТ (назорат мусбат зардоб) қўйилади. В1, С1 ва D1 лункаларга 50 мкл дан K^-HBV АТ (назорат манфий зардоб) қўйилади. Қолган лункаларига 50 мкл дан текширилаётган зардоб намуналаридан солинади. Бунда эритмалар солинган лункаларга зардоб қўшиш вақтида 3 мартадан аралаштириш керак. Планшетга зардоб қўшиб бўлингандан кейин лункаларга махсус юпка лента ёпиштирилади. Сўнгга планшет олдиндан қиздирилган $+42\pm 1^{\circ}C$ ҳароратдаги термостатга жойлаштирилади ва 40 ± 1 дақиқа инкубация қилинади. Инкубациядан кейин планшет 60 сонияли оралиқ билан буфер ювувчи эритмада 6 марта ювилади. Ювилган планшетни ҳар бир лункасига 100 мкл дан тайёрланган конъюгат эритма қўйилади, планшет ёпиштирилади, ва 30 ± 1 дақиқа $+42\pm 1^{\circ}C$ ҳароратда инкубация қилинади. Инкубациядан кейин яна юқоридагидек ҳолатда планшет ювилади. Сўнгга планшетга янги тайёрланган хромоген (ТМБ) эритмасидан 100 мкл қўйилади ва қоронғу жойда хона ҳароратида 20 дақиқа инкубация ўтказилади. Реакция ҳар бир лункага 50 мкл дан стоп-реагент қўшиш билан тўхтатилади. Реакция тўлқин узунлиги 450 нм ли спектрофотометрда ёрдамида оптик зичлигини (ОП) саналиб, рўйхатга олинади.

Агар ўртача оптик зичлиги манфий назорат зардобиди ОП_{ср} К⁻ 0,200 оптик бирликдан ошмаганда, мусбат назорат зардобиди ОП К⁺ 0,500 оптик бирликдан кам бўлмаганда реакция ҳисобга олинади.

Критик оптик зичлик формула ёрдамида ҳисобланади:

$$\text{ОП}_{\text{кр}} = 0,1 + \text{ОП}_{\text{ср}} \text{ К-}$$

Зардоб намуналари оптик зичлиги ОП_{кр} дан кўрсаткичларидан юқори бўлса мусбат, ОП_{кр} дан кам бўлса манфий бўлади.

Қонни вирусли гепатит С га ПЗР усулида текшириш методикаси

Бу реакция К.Мюллис томонидан 1983 йилда таклиф этилган бўлиб, у ўзининг янгилиги учун Нобел мукофотини олган (1993). Бу янгилик молекуляр биология ва тиббиёт соҳасида оламшумул воқеа бўлди. Шунинг таъкидлаш лозимки, реакциянинг асосий компоненти бўлган термостабил ДНК-полимераза ферментининг олиниши ва хусусияти А. Каледин ва ҳаммуаллифлар томонидан 1980 йилда чоп этилган (фермент *Thermus aquaticus* бактериясидан олинган).

Полимераза занжирли реакция молекуляр гибридизация каби, ДНК нинг денатурация ва ренатурация бўлиш хусусияти ва ДНК занжирининг комплементарлигига асосланган. Реакциянинг янги муҳим ҳолатларидан бири – термостабил ДНК-полимеразанинг қўлланилишидир. ДНК-полимераза иштирокида аниқланаётган генларнинг (вируснинг ёки бактериянинг) ёки улар бўлақларининг (маълум нуклеотид кетма-кетлигига эга ДНКси) кўпайиши – амплификация содир бўлади. Реакция натижасида текширилаётган ирсий материал кўп миқдорда тўпланиб қолади ва осон аниқланиб, идентификация қилинади. Бу реакциянинг юқори сезгирлиги айнан генлар ёки унинг бўлақларининг амплификациясига асосланган.

Реакцияда қуйидаги ингредиентлар қатнашади:

текширилаётган биологик материалдаги вируслар ёки бошқа инфекцион агентларнинг аниқланаётган ДНКси;

2 хил типдаги праймерлар (олигонуклеотидлар) – нуклеотидлар кетма-кетлигига эга ДНК нинг қисқа занжири. Бу занжир аниқланаётган ДНК нинг

иккала ипига ҳам комплементар бўлади. Праймерлар турли хилдаги вируслар ва бактериялар нуклеин кислотасидан олинади, уларнинг нуклеотид кетма-кетлиги секвенирования усулида аниқланади;

Эркин нуклеотидлар – амплификацияни амалга ошириш учун керак бўладиган материал;

термостабил ДНК-полимераза ферменти – эркин нуклеотидлардан комплементар ДНК занжирларини ҳосил қилади; бу фермент фақатгина *Thermus aquaticus* бактериясидан эмас, балки, ген инженерияси усули билан ҳам олинади;

ПЗР нинг моҳияти шундаки, текширилаётган биологик материал ДНК си денатурацияга учратилади. Сўнгра 2 хил типдаги праймерлар қайта тикланиш даврида ДНК икки ипининг 3, охирига бирлашади ва комплементарликка асосланиб ушбу участкада икки ипли ДНК тузилишини тиклайди. Термостабил ДНК-полимераза эркин нуклеотидлардан фойдаланиб ДНК занжирининг кейинги тикланишларини амалга оширади, бунга праймерлар “затравка” бўлиб хизмат қилади.

ПЗР нинг битта циклидан сўнг аниқланаётган ДНК молекуласи икки марта ортади (битта ДНК матрицасидан иккита нусха пайдо бўлади), яъни ДНК амплификацияси юз беради. Одатда амплификациянинг 25-40 та цикли ўтказилади ва 2-3 соатдан сўнг вируслар ва бактериялар ДНК си махсус бўлагининг миллионлаб нусхалари олинади (формула бўйича: 2^n , бу ерда n цикллар миқдorigа тенг).

Полимераза занжирли реакция ҳароратнинг алмашинуви автоматик равишда бошқариладиган амплификаторда 0,5-1,5 мл ли микроцентрифуга пробиркаларда ўтказилади. Амплификациянинг ҳар 3 та босқичида – ДНК денатурацияси, қайта тикланиш ва элонгацияда – намуналар турли хилдаги ҳароратда инкубация қилинади.

Денатурация – 90-950С ҳароратда 0,5-1,0 дақиқа қиздирилганда текширилаётган икки ипли ДНК занжирининг иккига ажралиши.

Отжиг (қайта тикланиш) – комплементар праймернинг бирикиш жойида аниқланаётган икки занжирли ДНК тузилишининг тикланиши – 40-600С да 0,5 дақиқа.

Узайиш (элонгация) – термостабил ДНК-полимераза ёрдамида ДНК занжирларининг дастлабки ҳолатигача узайиши – 70-75⁰С да 2-5 дақиқа давомида.

Амплификация циклидан сўнг ДНК нинг борлиги полиакриламид гелда электрофорез ёрдамида ёки авторадиография (изотоплар билан нишонланган эркин нуклеотидлар иштирок этадиган реакция) усулида аниқланади. ПЗР – юқоримахсусликка эга реакциядир: агар текшириляётган намуна праймерларга комплементар бўлмаса, реакция натижаси манфий бўлади.

ПЗР ёрдамида нафақат ДНК даги нуклеотидлар кетма-кетлиги, балки РНК ни , яъни РНК тутувчи вирусларни ҳам аниқлаш мумкин (бунинг учун реакцияга қайтар транскриптаза киритилади).

Шундай қилиб, ПЗР юқорисезгирликка ва махсусликка эга бўлган молекуляр-генетик текшириш усули бўлиб, вируслар ва бошқа кўплаб патоген агентларнинг борлигини аниқлашга имкон беради. Усул, асосан, латент вирусли инфекциялар ва ОИВ-инфекциясининг ташхисотида бебаҳодир. ПЗР бруцеллез, легионеллез, микобактериоз ва вабо ташхисотида ҳам қўлланилади (вабо вибрионидаги энтеротоксин синтез қиладиган генни аниқлайди).

Охирги йилларда ПЗР юқумли касалликлар лаборатория ташхисотида экспресс-усул сифатида катта аҳамиятга эга бўлиб бормоқда. ПЗР қўлланаётган инфекциялар (ҳам вирусли, ҳам бошқа этиологияли) доираси сезиларли кенгайяпти. ПЗР ни қўйиш услублари такомиллашяпти, унинг ҳар хил модификациялари таклиф қилиняпти.

Масалан, микдорий ПЗР ишлаб чиқилди. Бунда текшириляётган материалда махсус нуклеотидлар кетма-кетлигининг концентрациясини аниқлаш ва унинг кўпайиши ёки камайишини кузатиб бориш мумкин бўлади.

Бундай назорат касалликнинг оқибатларини енгиллаштириб, қўлланаётган даволашнинг самарадорлигини баҳолашга имкон беради.

Жигар эластографиясини фиброскан аппаратида текшириш тартиби ва методикаси

Эластометрия методикаси FibroScan мосламаси орқали амалга оширилиб, 15 йил олдин Француз олимлари томонидан тадбиқ этилган. Ташқи кўринишидан Фиброскан ультратовуш аппаратида деярли фарқ қилмайди. Қурилма текширишни амалга ошириш учун эргомик датчик билан жихозланган, шунингдек монитор жигарни фибросканлаш маълумотларини кўрсатиб туради.

Эластометрия ўтказиш техникаси ҳам худди УТТ ташхисотига ўхшаш бўлади:

- текшириш орқа билан ётган ҳолатда қорин очик бўлиб, ўнг қовурға равоғи бўйлаб бажарилади;
- тери бўйлаб датчикни ҳаракатлантириш вақтида экранда кўринган маълумотлар кўрсаткичи қайд этиб борилади.

Жигар фибросканининг устунлик томони шундаки, нафақат фиброз тўғрисида аниқ маълумот олишни, балки динамикада жараённи кузатиб боришни ҳам таъминлайди.

Муолажани ўтказиш учун кўрсатмалар:

- турли кўринишдаги гепатитлар, хусусан вирус этиологияли гепатитларни кечишини;
- алкохолсиз ёғли гепатозлар белгиларини;
- алкохол касалликларида стеатогепатитга шубҳа бўлганда;
- аутоиммун жараётларда жигарнинг зарарланишини (қизил волчанка, цирроз ва б.);
- туғма жигар касалликлари симптомларини

Жигар фибросканига кўрсатмалар:

- қандли диабет, ортиқча вазн ташхиси билан тасдиқланганда;

- холецистит симптомлари, цитомегаловирусли инфекцияга шубҳа бўлганда;
- холестерин миқдори кўтарилганда, қон кўрсаткичлари бузилганда;
- цирроз борлигига шубҳа бўлганда, шунингдек гепатитларда;
- аъзонинг аномал кўринишларида;

Беморни тайёрлаш

Фибросканга тайёрланиш қийинчилик туғдирмайди ва муолажа оғриқсиз бўлганлиги сабабли текшириш учун беморларга кўрқув уйғотмайди. Текширувчи шифкор учун ягона чеклов бўлиб, текширишдан 4-6 соат олдин охири марта овқатланиш тушунтирилади. Жигар фибросканига текширишдан 3 кун олдиндан газ ҳосил қилишуни кучайтирадиган маҳсулотларни истеъмол қилмаслик, алкогольли ичимликлар ва турли дори-воситаларини ичмаслик лозим бўлади.

Фибросканлаш жараёнининг бориши

- бемор кушеткага орқаси билан ётқизилади, қориннинг олд ўнг ён тарафи ва кўкрак қафасининг пастки қисми очик бўлади;
- датчик текширилаётган аъзо соҳасига қўйилганда бемор эркин ҳолатда ётади;
- мутахассис 20 дақиқа ичида жигар тўқимаси қаттиқлагини фиброскан аппарати ёрдамида аниқлайди;

Натижаларни таҳрирлаш

Натижаларни баҳолаш биопсия учун махсус ишлаб чиқилган Metavir морфологик шкаласи ёрдамида бажарилади.

Фиброз даражаси кўрсаткичлари	Фиброскан натижаси килопаскалда, кПа	Жароҳатланган аъзонинг эластиклик натижалари
F0	Зичлик 6,2 дан паст	Фиброз йўқ, жигар соғлом
F1	Фиброскан кўрсаткичи 6,3-8,2	Фиброзли ўзгаришларнинг бошланғич босқичи белгилариз

F2	Тўқима қаттиқлиги 8,3-10,8	Ўртача ривожланган фиброз
F3	Тўқима қаттиқлиги 10,9-14,0	Тўқиманинг яққол жароҳатланганлиги орқага қайтмас жараёнлар билан
F4	Тўқима қаттиқлиги 14,0	Гепатоцитлар сонининг кескин камайиши, яққол цирроз

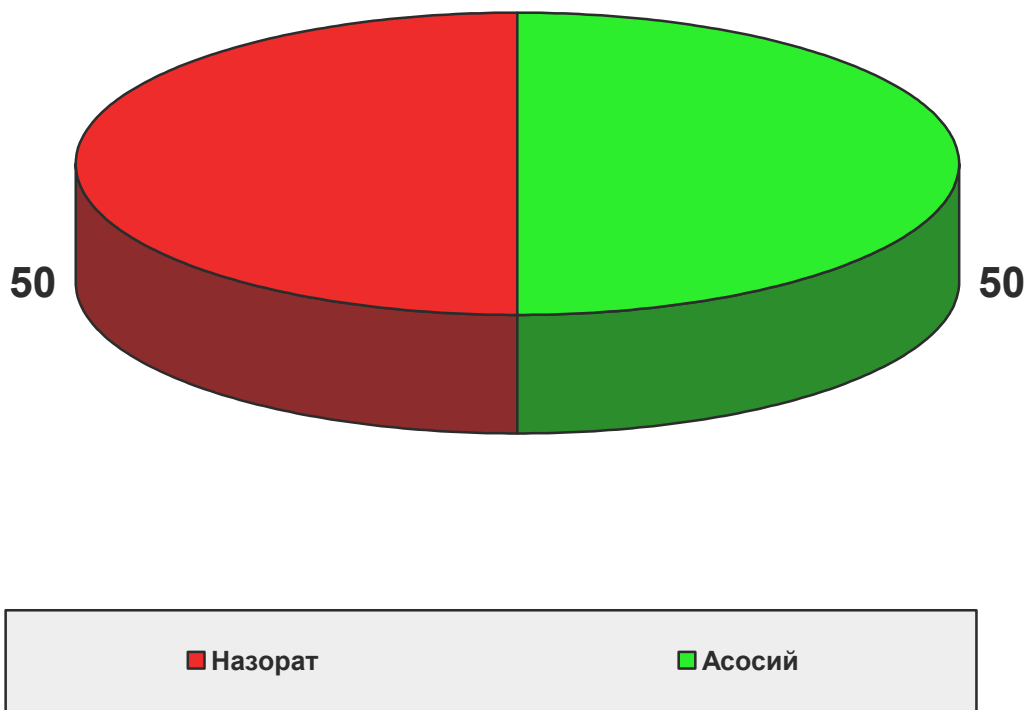
Фибросканлашнинг устунлиги:

- текширишни амбулатор бажариш мумкин, госпитализация ва анестезия талаб этилмайди;
- оғриқсиз муолажа бўлганлиги сабабли реабилитация даври зарур эмас;
- эластометрия тери бутунлиги бузилишисиз ўтказилади, қон кетиши, инфицирланиш истисно этилади;
- натижаларнинг аниқлиги текширувчи учун маҳорат талаб қилмайди, хулосани фиброскан қурилмасининг ўзи тайёрлаб беради;
- текширишни жигарнинг турли касалликларида ўтказиш мумкин, натижалар текшириш тугаши билан тайёр бўлади.

Текширилган 2 гуруҳдаги беморларнинг тақсимланиши:

- назорат гуруҳ – 30 та 3 ёшдан 18 ёшгача HCV-инфекцияси билан оғриган болалар;
- асосий гуруҳ – 30 та 3 ёшдан 18 ёшгача HCV-инфекцияси йўлдош касалликлар билан бирга кечиши (***-диаграмма).

1-диаграмма. Текширилган бемор болаларнинг гурухлар буйича таксимланиши, % да.



Беморларда асосан асбобий текширишлардан УТТ дан фойдаланилди. Бунинг учун EDAN-DUS-320 русумли УТТ аппарати қўлланилди. Текширишлар наҳорда беморларда оч қоринда касалликнинг 1-2 кунида ўтказилди. Айрим ҳолатларда беморларнинг жигарининг ҳолати даволаш давомида динамикада ҳам текшириб турилди.

III БОБ

НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ

3.1. HCV-инфекцияси аниқланган беморларда натижаларнинг клиник таҳлили

Илмий тадқиқот иши ЎзР ССВ Вирусология илмий текшириш институти клиникасида олиб борилди. Бунинг учун 30 нафар HCV-инфекцияси билан оғриган бемор болалар ва 30 нафар бемор HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари бўлган бемор болаларда ўрганилди.

2016-2018 йиллар давомида 3 ёшдан 18 ёшгача HCV-инфекцияси билан оғриган 60 та бемор бола текширилди. Текширишлар ЎзР ССВ нинг Вирусология ИТИ клиникасида олиб борилди. Текширишни олиб бориш учун беморлар 2 та гуруҳга – асосий ва назорат гуруҳларига бўлиб ўрганилди. Назорат гуруҳдаги беморларда фақат HCV-инфекцияси аниқланиб вирусли гепатит С ташхиси қўйилган бўлса, асосий гуруҳдаги беморларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари билан бирга кечган ҳолати ўрганилди.

Кузатувимиздаги 3 ёшдан 18 ёшгача булган 60 та бемор болаларга 1994 йил Лос-Анжелосдаги гепатологлар конгрессида қабул қилинган классификация асосида сурункали гепатит С ташхиси қўйилди. Текширилган беморларнинг 100% и ўзи ота-онаси ҳамроҳлигида оилавий поликлиника ва гепатомарказ йўлланмаси билан шифохонага мурожат қилган.

Бемор болалар ўртасида жинсига қараб ўғил болалар – 22 (55%), қиз болалар – 18 (45%) (2-жадвал).

2-жадвал**Беморларнинг жинсига қараб тақсимланиши**

Ёши	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи		Жами
	Ўғил болалар	Қиз болалар	Ўғил болалар	Қиз болалар	
3-5 ёш	1	2	2	1	6
5-7 ёш	3	3	3	2	11
8-14 ёш	4	2	4	3	13
15-18 ёш	8	7	9	6	30
Хаммаси	16	14	18	12	60

Жадвалдан кўриниб турибдики, вирусли гепатит С кўпроқ ўғил болаларда учраган ва бу 8 ёшдан катта болаларда кузатилган. Чунки кичик ёшдаги болаларда 8 ёшга қадар текшириш учун кўрсатмалар ҳам бўлмаган, бундан ташқари гепатит С ни юктириш хавфи шу ёшга қадар жуда кам бўлган. 8 ёшгача учраган ҳолатларда ҳам асосан қон препаратларининг қуйилиши, тез-тез инъекциялар олиб туриши сабаб бўлган бўлиши мумкин.

Ушбу беморларнинг асосий кисмида касалхонага келгандаги онасининг шикоятлари: иштаҳа сустлиги, дармонсизлик, ўнг қовурға равоғи остида оғирлик ҳисси, вақти-вақти билан пешоб рангининг тўқлашиб қолиши (3-жадвал).

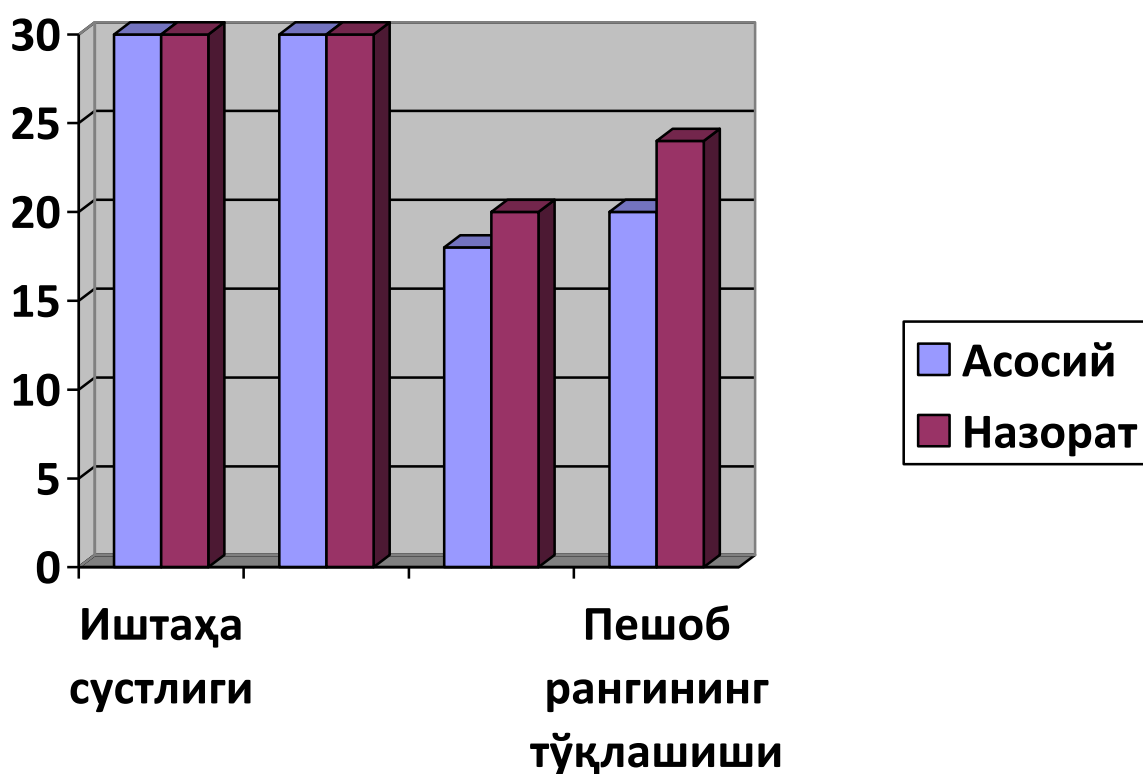
Текширувдаги беморлар объектив кўрув вақтида клиник белгилари аниқланди.

Беморлар клиник белгиларнинг учраши бўйича тақсимланиши

3-жадвал

Шикоятлар	Учраш курсатгичи	
	Назорат	Асосий
Иштаҳа сустлиги	30	30
Дармонсизлик	30	30
Қовурға равоғи остида оғрик	18	20
Пешоб рангининг тўқлашиши	20	24

2-диаграмма



Беморларнинг анамнестик маълумотлари ва клиник курув маълумотларига асосланиб барчасида турли преморбид фонларини мавжудлиги аниқланди. Баъзи беморларда бир вақтнинг ўзида бир нечта йўлдош касалликлар мавжудлиги кузатилади. Беморлардаги преморбид йўлдош касалликлардан рахит, камқонлик ва қон касалликлари аниқланганларини текширув гуруҳига киртилди. Вирусли гепатит С билан

оғриган кўп учрайдиган йўлдош касалликлар ажратиб олинди. Бунда асосан рахит, камқонлик, қон касалликлари (сурункали лейкоз, гемофилия, геморрагик васкулит) билан оғриган болалар кўпроқ кузатилди. Шунинг учун юқоридаги касалик билан оғриган болалар танлаб олинди. Танлаб олинган беморлар орасида қон касалликлар билан оғриган 8 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар кўпроғини ташкил қилди. (4-жадвал, 2-диаграмма).

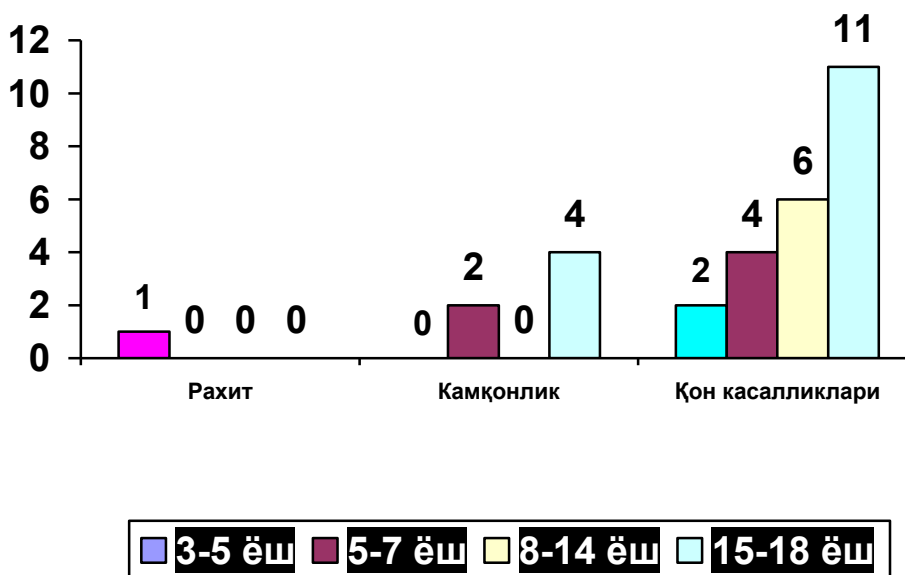
4-жадвал

Беморларда йўлдош касалликларни учраши

	Рахит	Анемия	Қон касалликлари	Жами
3-5 ёш	1	-	2	3
5-7 ёш	-	2	4	6
8-14 ёш	-	-	6	6
15-18 ёш	-	4	11	15
Хаммаси	1	6	23	30

3-диаграмма

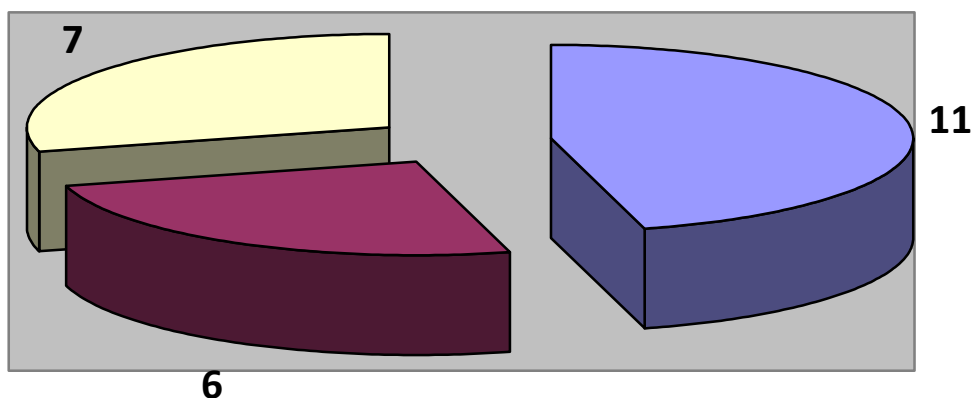
Бемор болаларда преморбид фоннинг учраши.



Қон касалликлари билан оғриган беморлар нозология бўйича ўрағниб чиқилганда қуйидагича тақсимланди (4-диаграмма).

4-диаграмма

Қон касалликларини нозология бўйича тақсимланиши



■ Сурункали лейкоз ■ Гемофилия ■ Геморрагик васкулит

Юқоридаги диаграммадан кўриниб турибдики, бемор болаларнинг 10 нафарини сурункали лейкоз билан оғриганлар, 6 нафарини гемофилия, 7 нафарини геморрагик васкулит билан оғриган беморлар ташкил қилди. Анамнезидан ушбу беморлар тез-тез даво муолажалари олиб туради, бундан ташқари қон препаратлари бир неча марта қуйилган. Вирусли гепатит С нинг юқиш эҳтимоли деб, шу омиллар олинган.

3.2. HCV-инфекцияси аниқланган беморларда лаборатор-инструментал текширувлар таҳлили

Беморларни ўрганиш жараёида нафақат клиник-эпидемиологик омилларга балки лаборатор-инструментал текширув маълумотларига асосланildi. Бунинг учун барча беморлар умумклиник лаборатор текширувлар, яъни умумий қон таҳлили, умумий пешоб таҳлили, умумий нажас таҳлили текширилди. Бундан ташқари беморлардан биокимёвий таълиллар, яъни аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), умумий билирубин ва унинг фракциялари, умумий оксил, қондаги қанд микдори, мочевино, тимол синамаси текширилди.

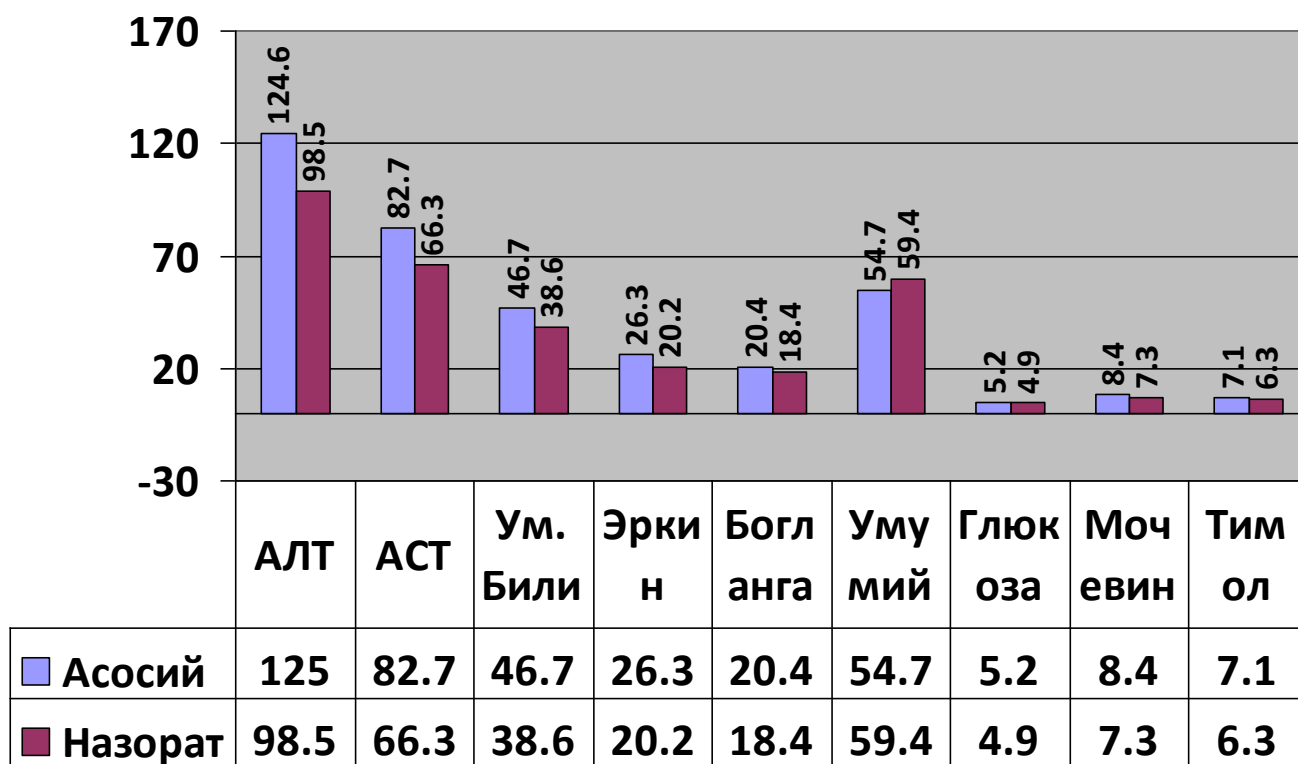
5-жадвал

Биокимёвий қон таҳлилларининг ўртача кўрсаткичлари

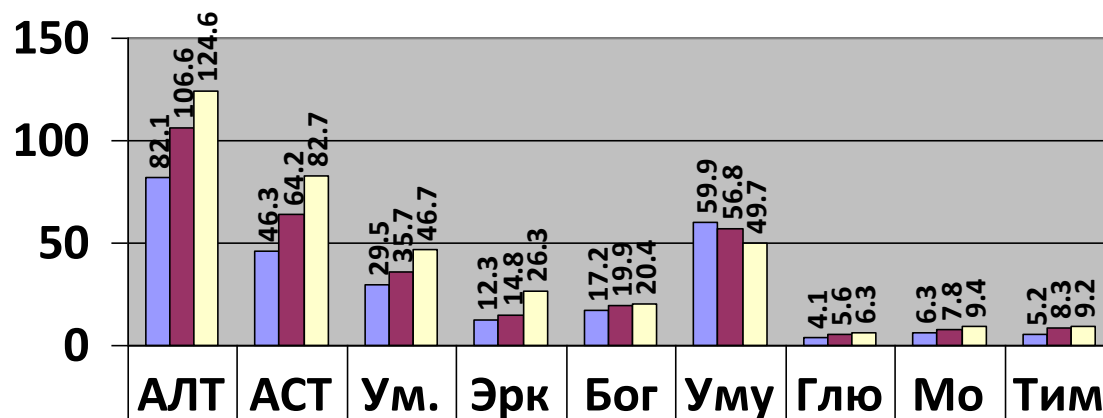
Таҳлил номи	Ўлчов бирлиги	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи
АЛТ	U/L	124,6±8,4	98,5±7,9
АСТ	U/L	82,7±6,9	66,3±6,4
Умумий билирубин	Мкмоль/л	46,7±3,4	38,6±3,1
Эркин билирубин	Мкмоль/л	26,3±2,8	20,2±2,5
Боғланган билирубин	Мкмоль/л	20,4±1,6	18,4±1,7
Умумий оксил	г/л	54,7±4,2	59,4±3,8
Глюкоза	Ммоль/л	5,2±1,2	4,9±1,1
Мочевина	Ммоль/л	8,4±1,8	7,3±1,6
Тимол синамаси	Ед	7,1±1,3	6,3±1,2

Юқоридаги 5-жадвалдан кўриниб турибдики, назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда барча кўрсаткичлар нисбатан юқори бўлди. Бундан хулоса қилиб айтиш мумкинки, асосий гуруҳдаги беморларда йўлдош касалликлари бўлганлиги сабабли биокимёвий кўрсаткичларни ошиб кетишига олиб келган бўлиши мумкин.

Биокимёвий қон таҳлилларининг ўртача кўрсаткичлари



**Йўлдош касалликлари мавжуд беморларда биокимёвий кўрсаткичларнинг
тақсимланиши**



■ Рахит	82.1	46.3	29.5	12.3	17.2	59.9	4.1	6.3	5.2
■ Анемия	107	64.2	35.7	14.8	19.9	56.8	5.6	7.8	8.3
■ Кон касалликлари	125	82.7	46.7	26.3	20.4	49.7	6.3	9.4	9.2

**Йўлдош касалликлари мавжуд беморларда биокимёвий
кўрсаткичларнинг тақсимланиши**

	Рахит	Анемия	Қон касалликлари
АЛТ	82,1±5,3	106,6±7,2	124,6±8,4
АСТ	46,3±4,6	64,2±5,6	82,7±6,9
Умумий билирубин	29,5±2,4	35,7±3,1	46,7±3,4
Эркин билирубин	12,3±2,2	14,8±2,2	26,3±2,8
Боғланган билирубин	17,2±1,3	19,9±1,9	20,4±1,6
Умумий оқсил	59,9±5,6	56,8±4,1	49,7±4,4
Глюкоза	4,1±1,05	5,6±1,4	6,3±1,9
Мочевина	6,3±0,9	7,8±1,6	9,4±1,8
Тимол синамаси	5,2±1,1	8,3±1,2	9,2±1,6

6-жадвалдан кўриниб турибдики, рахит, анемия ва қон касалликларида барча биокимёвий кўрсаткичлар меъёридан юқори кўрсаткичда бўлган. Фақат қондаги қанд миқдори меъёрида бўлган.

Сурункали гепатит С билан оғриган барча беморларда ИФА таҳлили ўтказилди. Бунда текширилувчиларнинг барчасида, яъни асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда ИФА таҳлилида antiHCV мусбат натижа берди.

Вирусли гепатит С билан оғриган болаларнинг барчасида ПЗР (полимераза занжирли реакцияси) усулида вируснинг сифатий ва миқдорий текширувлари ўтказилди. Сифатий текширув ўтказилганда асосий ва назорат гуруҳидаги беморларнинг барчасида HCV RNA мусбат эканлиги аниқланди. Шундан сўнг асосий ва назорат гуруҳидаги 60 наффар беморларда ПЗР усулида миқдорий текшириш аниқланди (7-жадвал). Бундан ташқари барча беморларда С гепатит вирусининг генотиби аниқланди. Шунда жадвалдан кўриниб турибдики, асосан 1b ва 3 генотип кўпроқ учраши маълум бўлди.

Адабиётлардан ҳам маълумки, Марказий Осиё давлатларида 1 ва 3 генотип кўп кузатилади.

7-жадвал

Асосий назорат гуруҳидаги беморларда ПЗР усулида миқдорий текширилганда аниқланган кўрсаткичларнинг ўртача миқдори

Текшириш усули	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ		
		Рахит	Анемия	Қон касалликлари
ПЗР сифатий (мусбат)	30 нафар мусбат	1 нафар мусбат	6 нафар мусбат	23 нафар мусбат
ПЗР миқдорий (МЕ/мл)	756 000	847 000	1 352 000	2 480 000

8-жадвал

Сурункали гепатит С билан оғриган болаларда касаллик генотипининг учраши

	1a	1b	3	4	Жами
Асосий гуруҳ	5	12	9	4	30
Назорат гуруҳи	6	15	8	1	30
Жами	11	27	17	5	60

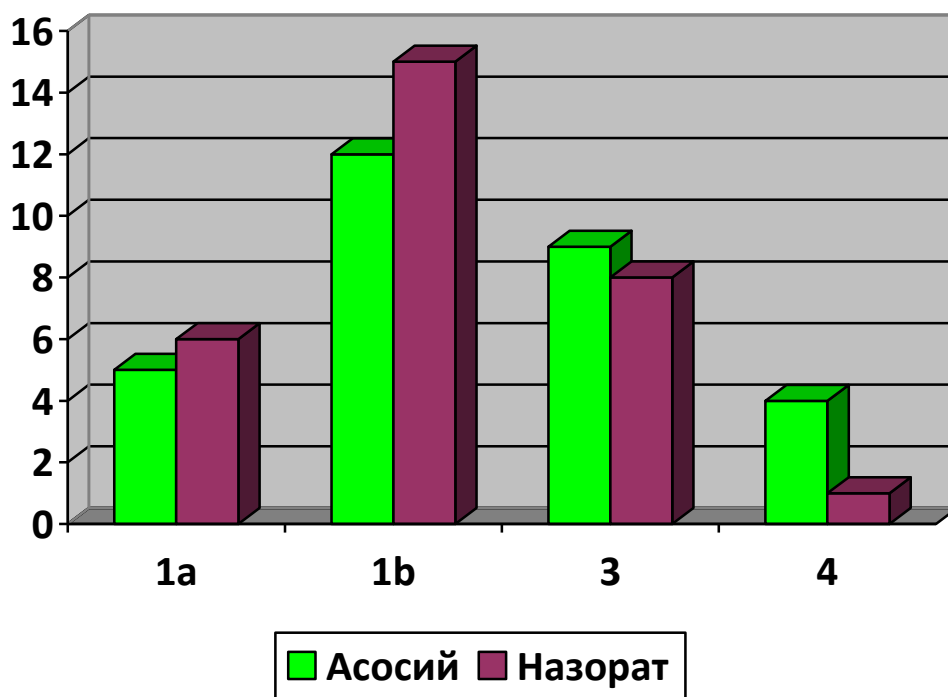
7-жадвалдан кўриниб турибдики, йўлдош касалликлари бўлган асосий гуруҳ беморларида ПЗР миқдорий усулда текширилганда вирус юкламалар сони назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан юқорироқ бўлган. Бундан хулоса қилиш мумкинки, йўлдош касалликлари бўлган бемор болаларда иммун тизимида танқисликлар бўлганлиги сабабли вирусларга нисбатан кушарувчанлик қобиляти сустроқ ривожланган бўлади ва вирусларнинг фаоллиги ортиб боради. Бу беморларда натижада жигар тўқималарида ҳам

ўзгаришлар тезроқ вужудга келиб, жигар циррозининг вақтлироқ ривожланишига олиб келади.

Асосий ва назорат гуруҳидаги беморлар стационар шароитида даволаниш вақтида УТТ дан ўтказилди. Бунда беморларда сурункали гепатит, сурункали холецистит, спленомегалия, иккиламчи панкреатит каби эхокўринишлар аниқланди.

7-диаграмма

Сурункали гепатит С билан оғриган болаларда касаллик генотипининг учраши



УТТ да эхокўринишлар бўйича беморларнинг тақсимланиши

	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ		
		Рахит	Анемия	Қон касалликлари
Сурункали гепатит	30	1	6	23
Сурункали холецистит	19	-	4	22
Спленомегалия	18	1	3	23
Иккиламчи панкреатит	6	-	2	11

9-жадвалдан кўриниб турибдики, УТТ да назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан асосий гуруҳидаги беморларнинг кўпчилик қисмида кўшимча асоратлар ҳам аниқланган, яъни 26 нафар бемор болаларда сурункали холецистит, 26 нафар беморларда спленомегалия, 13 нафар бемор болаларда иккиламчи панкреатит аниқланган. Шу ўринда таъкидлаб ўтиш керакки, спленомегалия нфақат С гепатита асорати, балки, қон касалликларида ҳам талоқнинг ўлчамлари катталашиши кузатилади. Шунинг учун қон касалликлари бўлган беморларнинг барчасида талоқнинг ўлчамлари катталашиши кузатилган.

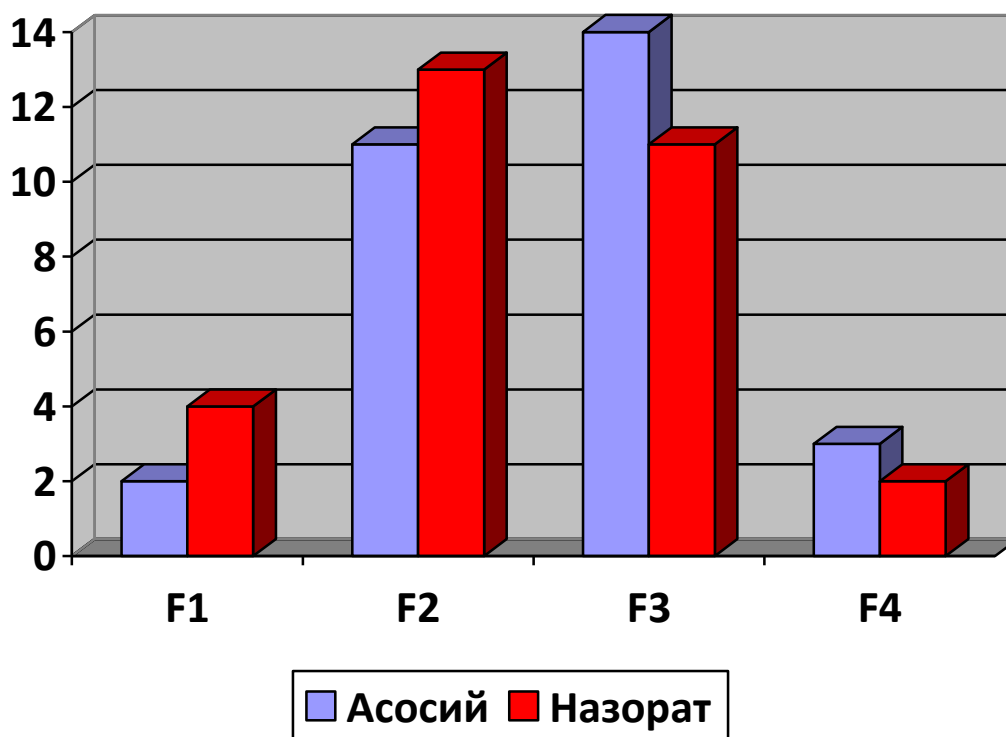
Асосий ва назорат гуруҳидаги барча беморларда жигарнинг фиброскан текшируви ўтказилди. Бунда фиброз даражаси METAVIR шкаласи бўйича баҳоланди. Жадвалдан кўриниб турибдики, Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда кўпчилик бемор болаларда фибрознинг юқори даражалари, яъни F3 ва F4 аниқланди. Бу шундан далолат берадики, касаллик назорат гуруҳига нисбатан тезроқ жигарда фиброз ривожланиб бораётганлигини кўрсатади ва натижада жигар циррозининг эрта ривожланишига олиб келади.

Фиброскан текширувида фиброз даражасининг учраши

	F1	F2	F3	F4	Жами
Асосий гуруҳ	2	11	14	3	30
Назорат гуруҳи	4	13	11	2	30
Жами	6	24	25	5	60

8-диаграмма

Фиброскан текширувида фиброз даражасининг учраши



III бобга бўйича хулоса

Илмий тадқиқот иши ЎзР ССВ Вирусология илмий текшириш институти клиникасида олиб борилди. Бунинг учун 30 нафар HCV-инфекцияси билан оғриган бемор болалар ва 30 нафар бемор HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари бўлган бемор болаларда ўрганилди.

Вирусли гепатит С кўпроқ ўғил болаларда учраган ва бу 8 ёшдан катта болаларда кузатилган. Чунки кичик ёшдаги болаларда 8 ёшга қадар текшириш учун кўрсатмалар ҳам бўлмаган, бундан ташқари гепатит С ни юктириш хавфи шу ёшга қадар жудаа кам бўлган. 8 ёшгача учраган ҳолатларда ҳам асосан қон препаратларининг қуйилиши, тез-тез инъекциялар олиб туриши сабаб бўлган бўлиши мумкин.

Бунда асосан рахит, камқонлик, қон касалликлари (сурункали лейкоз, гемофилия, геморрагик васкулит) билан оғриган болалар кўпроқ кузатилди. Шунинг учун юқоридаги касалик билан оғриган болалар танлаб олинди. Танлаб олинган беморлар орасида қон касалликлар билан оғриган 8 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар кўпроғини ташкил қилди.

Бемор болаларнинг 10 нафарини сурункали лейкоз билан оғриганлар, 6 нафарини гемофилия, 7 нафарини геморрагик васкулит билан оғриган беморлар ташкил қилди. Анамнезидан ушбу беморлар тез-тез даво муолажалари олиб туради, бундан ташқари қон препаратлари бир неча марта қуйилган. Вирусли гепатит С нинг юқиш эҳтимоли деб, шу омиллар олинган.

Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда барча кўрсаткичлар нисбатан юқори бўлди. Бундан хулоса қилиб айтиш мумкинки, асосий гуруҳдаги беморларда йўлдош касалликлари бўлганлиги сабабли биокимёвий кўрсаткичларни ошиб кетишига олиб келган бўлиши мумкин.

Йўлдош касалликлари бўлган асосий гуруҳ беморларида ПЗР миқдорий усулда текширилганда вирус юкламалар сони назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан юқорироқ бўлган. Бундан хулоса қилиш мумкинки, йўлдош касалликлари бўлган бемор болаларда иммун тизимида танқисликлар бўлганлиги сабабли вирусларга нисбатан кушарувчанлик қобиляти сустроқ

ривожланган бўлади ва вирусларнинг фаоллиги ортиб боради. Бу беморларда натижада жигар тўқималарида ҳам ўзгаришлар тезроқ вужудга келиб, жигар циррозининг вақтлироқ ривожланишига олиб келади.

Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда кўпчилик бемор болаларда фибрознинг юқори даражалари, яъни F3 ва F4 аниқланди. Бу шундан далолат берадики, касаллик назорат гуруҳига нисбатан тезроқ жигарда фиброз ривожланиб бораётганлигини кўрсатади ва натижада жигар циррозининг эрта ривожланишига олиб келади.

ХОТИМА

Она ва бола саломатлигини ҳимоя қилиш мустақил Ўзбекистон соғлиқни сақлашининг барча тизимларида етакчи йўналиш бўлиб хизмат қилади.

Ўткир юқумли ичак касалликлари ҳозирги кунга қадар соғлиқни сақлашнинг олдида долзарб муаммолардан бўлиб келмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра ҳозирги кунда 170 млн дан ортиқ инсонлар HCV-инфекцияси билан оғриган. Ўзбекистонда бу кўрсаткич 2010 йил маълумотларига кўра 100 минг аҳолига 34,3 кишини ташкил қилади, болаларда эса 100 минг болага 1,84 болани ташкил қилади. Сурункали гепатит С жигар хасталигини асосий сабабчиси ҳисобланади. Вирусли гепатит С юқумли касалликлар ичида етакчи ўринларда туради.

Ўткир гепатитнинг 85% сурункали гепатитга ўтиши натижасида жигар циррози, гепатоцеллюляр карцинома каби асоратларга олиб келади ва ўлим ҳолатлари кўп бўлганлиги сабабли юқори иқтисодий йўқотишларга олиб келиши ҳаммага маълум. МДХ мамлакатлари учун вирусли гепатит С марказий муаммолардан бири ҳисобланади.

Сурункали гепатит С ўзининг долзарблиги ва муҳимлиги билан инфекцион касалликлар ичида иқтисодий муаммоларга олиб келиши билан юқори кўрсаткичларни ташкил этади. Вирусли гепатит С геномининг вариабеллиги кўплаб типлар ва вируснинг квазивидларини шаклланишига олиб келди. Охирги маълумотларга кўра 6 та генотип ва кўплаб квазивидлар аниқланди. Сурункали гепатит С асоратлари, уларнинг интерферон препаратига юқори қаршилиги аниқланди. Бугунги кунда замонавий ташхислаш вирусли гепатит С билан оғриган болаларда генотипини аниқлаш клиник кечиши ва даволашнинг самарадорлигини баҳолаш асосий аҳамиятга эга.

HCV-инфекцияси болаларда кечиши ўрганилганда болалардаги йўлдош касалликлар мавжудлиги касалликнинг клиник кечишига ўз таъсирини кўрсатади. Болаларда тез-тез учрайдиган касалликлардан рахит, камқонлик,

зотилжам, қон касалликлари бўлганда вирусли гепатит С касаллиги нисбатан чўзилувчан, оғир кечиши билан ажралиб туради. Бунда касалликни тўғри ташхислаш ва даволаш режасини тузиш муҳим аҳамият касб этади.

Охирги йиллардаги адабиётлар ўрганиб чиқилганда болаларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлар кечиш хусусиятлари нисбатан камроқ ўрганилган, айниқса замонавий текшириш усуллари қўлланилиши мукамалшгандан сўнг лозим бўлган даво муолажаларини тайинлашга енгиллик келтирмоқда. Шунга қарамасдан болаларда йўлдош касалликлар фонида HCV-инфекциясининг кечишини ўрганиш изланиувчи олдида қатор саволларни келтириб чиқармоқда.

Илмий тадқиқот иши ЎзР ССВ Вирусология илмий текшириш институти клиникасида олиб борилди. Бунинг учун 30 нафар HCV-инфекцияси билан оғриган бемор болалар ва 30 нафар бемор HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари бўлган бемор болаларда ўрганилди.

2016-2018 йиллар давомида 3 ёшдан 18 ёшгача HCV-инфекцияси билан оғриган 60 та бемор бола текширилди. Текширишлар ЎзР ССВ нинг Вирусология ИТИ клиникасида олиб борилди. Текширишни олиб бориш учун беморлар 2 та гуруҳга – асосий ва назорат гуруҳларига бўлиб ўрганилди. Назорат гуруҳдаги беморларда фақат HCV-инфекцияси аниқланиб вирусли гепатит С ташхиси қўйилган бўлса, асосий гуруҳдаги беморларда HCV-инфекцияси йўлдош касалликлари билан бирга кечган ҳолати ўрганилди.

Кузатувимиздаги 3 ёшдан 18 ёшгача булган 60 та бемор болаларга 1994 йил Лос-Анжелосдаги гепатологлар конгрессида қабул қилинган классификация асосида сурункали гепатит С ташхиси қўйилди. Текширилган беморларнинг 100% и ўзи ота-онаси ҳамроҳлигида оилавий поликлиника ва гепатомарказ йўлланмаси билан шифахонага мурожат қилган.

Вирусли гепатит С кўпроқ ўғил болаларда учраган ва бу 8 ёшдан катта болаларда кузатилган. Чунки кичик ёшдаги болаларда 8 ёшга қадар текшириш

учун кўрсатмалар ҳам бўлмаган, бундан ташқари гепатит С ни юктириш хавфи шу ёшга қадар жуда кам бўлган. 8 ёшгача учраган ҳолатларда ҳам асосан қон препаратларининг қуйилиши, тез-тез инъекциялар олиб туриши сабаб бўлган бўлиши мумкин.

Ушбу беморларнинг асосий қисмида касалхонага келгандаги онасининг шикоятлари: иштаҳа сустлиги, дармонсизлик, зно қовурға равоғи остида оғирлик ҳисси, вақти-вақти билан пешоб рангининг тўқлашиб қолиши

Беморларнинг анамнестик маълумотлари ва клиник курув маълумотларига асосланиб барчасида турли преморбид фонларини мавжудлиги аниқланди. Баъзи беморларда бир вақтнинг ўзида бир нечта йўлдош касалликлар мавжудлиги кузатилади. Беморлардаги преморбид йўлдош касалликлардан рахит, камқонлик ва қон касалликлари аниқланганларини текширув гуруҳига киртилди. Вирусли гепатит С билан оғриган кўп учрайдиган йўлдош касалликлар ажратиб олинди. Бунда асосан рахит, камқонлик, қон касалликлари (сурункали лейкоз, гемофилия, геморрагик васкулит) билан оғриган болалар кўпроқ кузатилди. Шунинг учун юқоридаги касалик билан оғриган болалар танлаб олинди. Танлаб олинган беморлар орасида қон касалликлар билан оғриган 8 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар кўпроғини ташкил қилди.

Юқоридаги 5-жадвалдан кўриниб турибдики, назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда барча кўрсаткичлар нисбатан юқори бўлди. Бундан хулоса қилиб айтиш мумкинки, асосий гуруҳдаги беморларда йўлдош касалликлари бўлганлиги сабабли биокимёвий кўрсаткичларни ошиб кетишига олиб келган бўлиши мумкин.

Вирусли гепатит С билан оғриган болаларнинг барчасида ПЗР (полимераза занжирли реакцияси) усулида вируснинг сифатий ва миқдорий текширувлари ўтказилди. Бундан ташқари барча беморларда С гепатит вирусининг генотиби аниқланди. Шунда жадвалдан кўриниб турибдики, асосан 1b ва 3 генотип кўпроқ учраши маълум бўлди. Адабиётлардан ҳам маълумки, Марказий Осиё давлатларида 1 ва 3 генотип кўп кузатилади.

9-жадвалдан кўриниб турибдики, УТТ да назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан асосий гуруҳидаги беморларнинг кўпчилик қисмида кўшимча асоратлар ҳам аниқланган, яъни 26 нафар бемор болаларда сурункали холецистит, 26 нафар беморларда спленомегалия, 13 нафар бемор болаларда иккиламчи панкреатит аниқланган. Шу ўринда таъкидлаб ўтиш керакки, спленомегалия нфақат С гепатита асорати, балки, қон касалликларида ҳам талокнинг ўлчамлари катталашиши кузатилади. Шунинг учун қон касалликлари бўлган беморларнинг барчасида талокнинг ўлчамлари катталашиши кузатилган.

Асосий ва назорат гуруҳидаги барча беморларда жигарнинг фиброскан текшируви ўтказилди. Бунда фиброз даражаси METAVIR шкаласи бўйича баҳоланди. Жадвалдан кўриниб турибдики, Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда кўпчилик бемор болаларда фибрознинг юқори даражалари, яъни F3 ва F4 аниқланди. Бу шундан далолат берадики, касаллик назорат гуруҳига нисбатан тезроқ жигарда фиброз ривожланиб бораётганлигини кўрсатади ва натижада жигар циррозининг эрта ривожланишига олиб келади.

ХУЛОСАЛАР

1. Болаларда вирусли гепатит С йўлдош касалликлар билан кечганда нисбатан оғир кечади ва касаллик реконвалесценцияга ўтиш даври чўзилади.
2. Вирусли гепатит С билан оғриган болаларда вируснинг генотиби ўрганилганда асосан 1b ва 3 генотип кўп учраши кузатилди. 1b ва 3 генотипда йўлдош касалликлари мавжуд бўлган болаларда назорат гуруҳига нисбатан эрта муддатларда фиброз даражаси прогрессив ривожланиши намоён бўлди.
3. Йўлдош касалликлари бўлган вирусли гепатит С билан оғриган болаларда касаллик линик белгиларининг яққол намоён бўлиши ва оғир кечишида айниқса қон касалликлари билан оғриган болаларда кўпроқ кузатилди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Йўлдош касалликлар билан кечаётган вирусли гепатит С касаллигини эрта аниқлаш ва даволар чора-тадбирларини бошлаш тавсия этилади.
2. Вирусли гепатит С йўлдош касалликлар билан кечганда албатта вируснинг генотипини аниқлаш ва жигарни даврий равишда фиброскан текширувидан ўтиб туришини таъминлаш зарур. Бунда жигарда фибрознинг қай даражада ривожланиб бораётганлиги намоён бўлади.
3. Йўлдош касалликлари бўлган болаларда вирусли гепатит С нисбатан оғир кечишини инобатга олган ҳолда ўз вақтида даволаш тадбирларини олиб бориши, кўрсатмалар бўлганда вирусга қарши дори воситаларини қўллаш тавсия этилади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

I. Ўзбекистон Республикаси Президенти Ш.М.Мирзиёевнинг асарлари

1. Ш.М.Мирзиёев. Миллий тараққиёт йўлимизни қатъият билан давом эттириб, янги босқичга кўтарамиз. Тошкент. Ўзбекистон – 2017 – 592 б.
2. Ш.М.Мирзиёев. Танқидий таҳлил, қатъий тартиб-интизом ва шахсий жавобгарлик – ҳар бир раҳбар фаолиятининг кундалик қоидаси бўлиши керак Тошкент: Ўзбекистон – 2017- 104 б.

II. Асосий адабиётлар

3. Азимов Н.Р. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности применения эриксина при хроническом вирусном гепатите С.: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Ташкент, 2007. – 22 с.
4. Активность фагоцитов периферической крови у больных острыми вирусными гепатитами А и В/ Е.И.Рындина, Л.Я.Плахтий, В.С.Дворников и др. - ?? 2000. - № 1. – С. ??
5. Аманов Д.У. Клинико-патогенетическое и диагностическое значение перекисного окисления липидов мембран эритроцитов и их адсорбционной активности при вирусном гепатите В.: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Ташкент, 1999. – 18 с.
6. Антиоксиданты в комплексной терапии вирусного гепатита и оценка эффективности их применения/ В.М.Петров, П.Н.Кобасин, П.С.Аршинов, Ю.И. Гордеев. – Второй Всесоюз. съезд инфекционистов. – Ташкент:Медицина, 2005. – С. 248-249.
7. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV- и HCV-инфекциях/ А.О.Буеверов, Е.В.Тихонина, Е.Ю.Москалева и др. – Гастроэнтеролог., гепатол., колопроктол. – 2000. - № 6. – С. 33-36.
8. Баркаган З. С. // Нарушение гемостаза у детей. - -Москва., 2003. - с.

9. Богомолов Б.И., Баринов В.Г., Махрова М.Б. Изменения гемостаза у больных острым вирусным гепатитом С и клиническая эффективность плазмафереза// Эпидемиол. и инф. болезни. – 2004. - № 2. – С. 38-40.
10. Богомолова Б.П., Махрова М.Б., Девяткин А.В. Изменения в системе гемостаза у больных острым вирусным гепатитом С с печеночной энцефалопатией// Клин.медицина. – 2002. - № 4. – С. 20-27.
11. Бокарев И. Н.// ДВС-синдром. Москва, 2003. - с.

III. Кўшимча адабиётлар

12. Васильев В.С., Васильева Р.С. Цитохимические показатели лейкоцитов при вирусном гепатите// Лаб. диагностика: Тез.докл.2 Всесоюз. съезда врачей лаборантов: Общие кдин. методы, Клин. гематология. Коагулология. – Москва, 1999. – С. 49.51.
13. Взаимосвязь гранулоцитов макрофагов с некоторыми компонентаи гемостаза/ Т.У.Умаров, Ш.Р.Атабекова, Э.А.Абдукаримов и др. – Рос.педиатрический журн. – 2005. - № 2. – С. 47-48.
14. Вирус гепатита в клетках крови и костного мозга у больных с цитопатическими и миелопролиферативными синдромами/ Е.А.Лукина, Е.П.Сысоева, А.Е.Гущин и др. - Рос.журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. - № 1. – С. 23-28.
15. Вирус гепатита С в клетках крови и костного возга с неясными гематологическими синдромами, Е.А.Лукина, Е.П.Сысоева, А.Е.Гущин и др. – Гематол. И трансфузиол. – 2000. - № 5. – С. 13-17.
16. Вишневская И.Ф., Ветлугина К.Ф. Активность ключевых дегидрогеназ и полиморфноядерных лейкоцитах и моноцитах крови больных вирусным гепатитом// Казан.мед.журн. – 2011. – Т. 68. - № 3. – С. 222-223.
17. Влияние полиоксидония и тамерита на регенераторные процессы в тканях с различной восстановительной способностью/ В.А.Черешнев, Б.Г.Юшков, И.Г.Данилова и др. – Иммунология. – 2005. -№ 4. – С. 198-200.

18. Внутрисосудистое свертывание крови при остром и хроническом гепатите/ Л.Ю.Шелест, Я.М.Ена, В.Д.Шкапко и др. – Клин.медицина. – 2010. – Т. 68 (7). – С. 15-20.
19. Волскова Е.В., Апросина З.Г., Пак С.Г. Состояние неспецифических иммунных реакций организма больных острыми вирусными гепатитами А и В, а также хроническим активным гепатитом вирусной этиологии в зависимости от наличия маркеров вирусов гепатита в крови// VI Всесоюз.конф. по клин. биохимии, морфологии и иммунологии инф.болезней: Тез.докл. – Рига, 1983. – С. 305-306.
20. Волчкова Е.В. Изменение некоторых показателей неспецифического иммунитета у больных острым вирусным гепатитом А и В// Всерос. Съезд инфекционистов. – Кемерово, 1983. – С. 166-1169.
21. Габрилович Д.И. Дискретно-динамический анализ функциональной активности лейкоцитов в прогнозировании характера течения вирусного гепатита// лаб.дело. – 2011 - № 3. – С. 67-69.
22. «Гематологические маски» хронического вирусного гепатита/ Н.В.Рязанцева, Э.И.Белобородова, В.В.Новицкий и др. – Тер.архив. – 2003. - № 11. – С. 28-31.
23. Гематологические синдромы, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами/ Е.А.Лукина, С.А.Луговская, Е.П.Сысоева и др. – Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. - № 5. – С. 44-49.
24. Гординская П.А., Пылаева С.И. Влияние полиоксидония на течение генерализованной инфекции при ожогах// Иммунология. – 1999. - № 2. – С. 60-62.
25. Диагностическое значение макрофагальной реакции в печени при вирусном гепатите/ Л.А.Салдава, О.Я.Карташова, Л.А.Терентьева, В.К.Залцмане. – Новости в диагностике сальмонеллеза, стафилококк. инфекции и вирусного гепатита: Тез.докл. – Тернополь, 1981. – С. 78-79.
26. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при тяжелых формах вирусного гепатита В и пути его коррекции/

С.Н.Соринсон, В.Е.Козулин, В.В.Екушенко и др. — В кн.: Вирусные гепатиты. - Тбилиси, 198-2002. - С 36—41.

27. Добротина Н.А., Прохорова М.В., Казацкая Ж.А. Влияние полиоксидония и нативных иммуномодуляторов на иммунологические реакции *in vitro*// Иммунология. – 2005. - № 3. – С. 152-155.

28. Домашенко О.М., Бондарев Л.С. Исследование катионного белка лейкоцитов у больных острым и хроническим гепатитом// Лаб.дело. – 1988. - № 9. – С. 25-27.

29. Жаров С.Н. Сравнение эффективности монотерапии препаратами на основе глицирризиновой кислоты (Виусид и Фосфоглив) у больных хроническим гепатитом С// Фарматека. – 2006. - № 1. – С. 116.

30. Жданова И. И. О значении показателей гемокоагуляции для оценки тяжести течения вирусного гепатита Боткина : Дпсс. ... канд. мед. наук. — Горький, 2005. — 190 с.

31. Изучение механизма действия иммуномодулятора полиоксидония на клеточном и молекулярном уровнях на клетках периферической крови человека в условиях *in vitro*/ В.А.Дьяконова, С.В.Домбаева, Н.М.Голубева и др. – Физиол. и патол. Иммунной системы. – 2004. – Т. 8. - № 2. – С. 100-115.

32. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии больных туберкулезом легки С.С.Аршинова, Б.В.Пинегин, В.А.Стаханов и др. – Иммунология. – 2001. - № 3. – С. 35-40.

33. Использование реакций клеточного иммунитета при изучении патогенеза и прогнозирования течения вирусного гепатита и некоторых кишечных инфекционных заболеваний у детей/ С.С.Лебензон, Э.А.Спиридонова, Г.М.Микрюкова и др. - V Всесоюз. конф. по клин. биохимии, морфологии и иммунологии инф. болезней:Тез докл. – Рига, 2017. – С. 232-233.

34. Камалов З.С. Естественная цитотоксичность и цитокины иммунной системы при воздействии экологических факторов и некоторых заболеваниях

- человека, подходы к иммунокоррекции (клинико-экспериментальные исследования). Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – Ташкент, 2007. – 37 с.
35. Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Дьяконова В.А. Изучение антиоксидантных свойств иммуномодулятора полиоксидония// Иммунология. – 2005. - № 4. – С. 200-205.
36. Козулин В.Е. Клиническое значение динамического контроля за функциональной характеристикой тромбоцитов у больных гепатитом В// Эпидемиол., диагностика, клиника и лечение вирусных гепатитов. – Горький, 2004. – С. 85-88.
37. Козулин В.Е. О возможности прогнозирования геморрагического синдрома у больных вирусным гепатитом В// Сов. мед., - 2015. - № 8. - С. 92—94.
38. Козулин В.Е., Краснова Л.А. Геморрагический синдром при вирусном гепатите В и пути его коррекции. – Москва, 1988. _ С. 112.
39. Козулин В.Е., Краснова Л.А., Сивухина Н.И. Геморрагический синдром при гепатите В и пути его коррекции// Вирусный гепатит В (клиника, диагностика, терапия, профилактика). – Горький, 1988. – С. 106-119.
40. Козулин В.Е., Краснова Л.А.// Геморрагический синдром при вирусном гепатите В и пути его коррекции// Горький, 1988;
41. Компонент бактериального пептидогликана как фактор созревания макрофагов/ А.Н.Ильинская, Л.В.Пичугина, Н.С.Олиферук и др. - Иммунология. – 2005. - № 1. – С. 12-14.
42. Компонент бактериального пептидогликана как фактор созревания макрофагов/ А.Н.Ильинская, Л.В.Пичугина, Н.С.Олиферук и др. – Иммунология. – 2005. - № 1. – С. 12-15.
43. Конвай В. Д. Новые данные в пользу ксантаоксидазной гипотезы гиперфункции свободных радикалов// В кн.: Структурно-функциональные механизмы патогенетических и комплексно-восстановительных реакций. – Омск, 1988. – С. 50-51.

44. Кравченко Г.А. Иммуномодулирующие эффекты биотических и антропогенных факторов на примере микробных ферментных препаратов, четвертичных аммониевых соединений и гетероциклических пестицидов.: Дис. ... канд.биол.наук. – Н.Новгород, 2000. - с.
45. Курбанова Ф.И., Туляганова Ф.П. Состояние гемостаза у больных вирусным гепатитом В раннего детского возраста// Акт. проблемы гигиены, токсикологии, эпидемиологии и инф. заболеваний в РУз.: Мат.VII съезда гигиенистов, сан.врачей, эпидемиол. и инфекционистов РУз. – Ташкент, 2000. – С. 213-214.
46. Лукина Е. А., Луговская С.А., Сысоева Е. П. и др. Гематологические синдромы, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроткол. 1999; 5: 44-49
47. Лукина Е.А., Сысоева Е.П. Гушин А.Е. и др. Вирус гепатита в клетках крови и костного мозга у больных с цитопеническими и миелопролиферативными синдромами. Там же. 2000; 1: 23-28
48. Лукина Е.А., Сысоева Е.П. Гушин А.Е. и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга с неясными гематологическими синдромами. Гематол. и трансфузиол. 2000; 5: 13-17.
49. Лящук А. П., Волков А. Ф., Савинова Г. А. Протромбин как показатель неотложных состояний и прогноза вирусного гепатита// В кн.: Новое, прогрессивное - в практику здравоохранения. - Ульяновск, 2006. – С. 288—290.
50. Мамадаминов Х.С., Абитдов А.А. Патогенетическое значение изучения циклических нуклеотидов у больных вирусным гепатитом В// Акт. проблемы гигиены, токсикологии, эпидемиологии и инф. заболеваний в РУз.: Мат.VII съезда гигиенистов, сан.врачей, эпидемиол. и инфекционистов РУз. – Ташкент, 2000. – С. 211.
51. Маянский А.Н. Патогенетические аспекты нейтрофилзависимых реакций. //Пат. физиол. и эксперим. терапия.-2001. - №6. - С.66-72.

52. Мержинский В.Е., Конвай В.Д. Влияние остановки регионарного кровотока в печени на состояние перекисного окисления липидов// В кн.: Нарушение механизмов регуляции при экстремальных и терминальных состояниях. – Омск, 1991. – С. 57-61.
53. Михайлова Е. А., Ядрихинская В.Н., Савченко В.Г. Апластические анемии и вирусные гепатиты (постгепатичные апластические анемии). Тер. арх. 1999; 7: 64-69.
54. Михайлова Е.А., Ядрихинская В.Н., Савченко В.Г. Апластические анемии и вирусные гепатиты (постгепатичные апластические анемии). – Тер.архив. – 1999. - № 7. – С. 64-69.
55. Нарушение тромбоцитарного гемостаза при вирусном гепатите В. Распознавание, прогнозирование, лечение/ С.Н.Соринсон, В.Е.Козулин, Б.Л.Скорнякова, И.М.Думкин. – успехи гепатологии. Риж.мед. ин-т. – 1986. 0 Вып. 12. – С. 128-143.
56. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства// Иммунология. – 2002. - № 6. – С. 329-334.
57. Новоженина Е. Б. // Нарушение гемостаза у больных тяжелой формой вирусного гепатита Е. – Москва, 2008. – С. 13-18.
58. Нуруллаев Д.К. Клинико-патогенетическое и диагностическое значение некоторых реологических свойств эритроцитов при вирусном гепатите В на фоне анемии.: Авторефю дис. ... канд.мед.наук. – Ташкент, 1997. – 19 с.
59. Облакулов А.К. Клинико-патогенетическое значение показателей перекисного окисления липидов и липидного спектра у больных вирусным гепатитом В с холестатическим компонентом.: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Ташкент, 1998. – 17 с.
60. Одесская Т. И. Динамическая функция тромбоцитов// Проблемы гематологии и переливания крови. – 1972. - № 7. - С. 47—53.
61. Олиферук Н.С., Ильинская А.Н., Пинегин Б.В. Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дендритных клеток// Иммунология. – 2005. - № 1. – С. 10-12.

62. Петров В.М., Гордеев Ю.Н. Аршинов П.С. Особенности метаболизма нейтрофилов периферической крови у больных вирусным гепатитом В// VI Всесоюз.конф. по клин. биохимии, морфологии и иммунологии инф.болезней: Тез.докл. – Рига, 1983. – С. 473-474.
63. Петров В.М., Гордеев Ю.Н., Аршинов П.С. Метаболизм лейкоцитов периферической крови у больных вирусными гепатитами// Второй съезд инфекционистов УССР:Тез.докл. 15-17 сентября 1983 г., Г. Донецк. – Киев, 1983. – С. 167-168.
64. Подымова С.Д. Болезни печени. – Москва, 1984.
65. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения/ Р.В.Петров, Р.Хаитов, А.В.Некрасов и др. – Аллергия, астма, и клин.иммунология. – 1999. - № 3. – С. 3-6.
66. Применение отечественного гепатопротектора фосфолива при заболеваниях печени/ В.Ф.Учайкин, Т.И.Тарховская, О.А. Дунаевский и др. - Эпидемиол. и инф.болезни. – 1999. - № 1. – С. 49-54.
67. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике// Л.В.Лусс, А.В.Некрасов, Н.Г.Пучкова и др. – Иммунология. – 2000. - № 5. – С. 34-39.
68. Роль системы мононуклеарных фагоцитов в формировании внепеченочной патологии персистенции вирусных антигенов при хронических гепатитах В, D и С у детей/ Ф.С.Харламова, Т.В.Чередниченко, Е.А.Меркулова и др. – 2001. - № . – С. ????
69. Семенов В.Ф., Лавров., В.Ф., Манько В.М. сравнительная оценка супрессивных и стимуляторных эффектов патогенных и непатогенных штаммов вируса гриппа на дифференцировку гемопоэтических костно-мозговых предшественников у мышей. Иммунология 1991; 2: 72-75.
70. Семенов В.Ф., Лавров Ф.Д., Манько В.М. Сравнительная оценка супрессивных и стимуляторных эффектов патогенных и непатогенных штаммов вируса гриппа на дифференцировку гемопоэтических костно-

- мозговых предшественников у мышей// Иммунология. – 1991. - № 2. – С. 72-75.
71. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. – С-Петербург, 1997. - с.
72. Соринсон С.Н., Козулин В.Е. О клиническом значении исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных вирусным гепатитом В// Казанск. мед. журнал – 1983. - № 4. - С 82—86.
73. Степанова В.Е. – В кн.: Организация инфекционной службы в СССР. Материалы тематической выставки ВДНХ. – Ленинград, 1982. – С. 50-53.
74. Сысоева Е.П. Иммунные цитопении у больных хроническими вирусными гепатитами. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроткол. 2001; 4: 55-56.
75. Сысоева Е.П. Иммунные цитопении у больных хроническими вирусными гепатитами// Рос.журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. - № 4. – С. 55-56.
76. Таджиев Б.М. Клинико-патогенетические аспекты тромбоцитарно-сосудистых реакций при остром вирусном гепатите В у детей.: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Ташкент, 2001. – 18 с.
77. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты у детей. – Москва, 1994.
78. Фермилен Ж., Феретрате М. Гемостаз. - Москва, 1984. – С. 192.
79. Фосфоглив. Лечение и защиты печени// Пособие для врачей. – В.Ф.Учайкин, А.И.Арчаков, Р.М.Хаитов и др. - Под редакцией В.Ф.Учайкина. – Москва: Росс. АМН., 2004. – 29 с.
80. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты// С-Петербург, 1998. – 113 с.
81. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов цитокиновой регуляторной сети // Иммунология. – 1995, - №3, - С.44-48,
82. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония// Иммунология. – 2005. - № 4. – С. 197.

83. Хаитов Р.М., Чувиров Г.Н., Маркова Т.П. Роль макрофагов в патогенезе ВИЧ – инфекции // Иммунология. – 2006. - №3, - С.10-14,
84. Харламова Ф.С., Корн М.Я., Т.В.Чередниченко. Клиническое значение нарушений системы мононуклеарных фагоцитов при вирусном гепатите у детей// Вопр. Охраны материнства и детства. – 1986. – Т. 31. - № 11. – С. 20-25.
85. Цитохимический спектр нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных вирусным гепатитом В при комплексной терапии с включением антиоксидантов/ Вирусы и вирусные заболевания. – Киев, 2014. – Вып. 13. – С. 19-22.
86. Шувалова Е. П., Рахманова А. Г. Печеночная недостаточность при вирусном гепатите. - Ленинград: Медицина, 1981. - 216 с.
87. Щербинская А.М. Цитохимическое определение активности сукцинатдегидрогеназы в лейкоцитах крови больных вирусным гепатитом для прогнозирования заболевания// Новое в лаб.диагностике. 2 съезд республ. научного общества врачей-лаборантов: Тез.докл. – Черновцы, 1977. – С. 150.
88. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – Москва, 1999. - с.

IV. Хорижий адабиётлар

89. Aim J.Y., Jung E.Y., Kwun H.J. Dual effects of hepatitis B virus X protein on the regulation of cell-cycle control depending on the status of cellular p53// J. Gen. Virol. – 2002. – V. 83. – N 11. – P. 2765-2772.
90. Al-Mohanna F., Salen S., Parher R.S., Collinson K. IL-12-dependent nuclear factor-kappa B activation leads to de novo synthesis and release of IL-8 and TNF- α in human neutrophils // J.Leukoc. Biol. – 2002. – Vol.72. – P.995 - 1002
91. Anyl A., Buferne M., Boyer C. et al. T cell receptor – induced Fas ligand expression in cytotoxic T lymphocyte clones // Eur. J.Immunol. – 1994. – 24. – P. 2469 – 2476.

92. Arbuthnot P., Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma// Int. J. Exp. Pathol – 2001. – V. 82. – N. 2. – P. 77-100.
93. Arends M.J., Wyllie A. H. Apoptosis. Mechanism and role in pathology// Int. J. Exp. Pathol. – 1991. – V. 32. – P. 223-254.
94. Arthur M.J.P. Progress in liver fibrosis // Cell of the Hepatic Sinusoid / Eds. E. Wisse et al.; Kupffer Cell Found. – Leiden, 1995. – Vol. 5 – P. 372 – 376.
95. Benn J., Schneyder R.J. Hepatitis B virus HBx protein deregulates cell cyclecheckpoint controls// Proc. Nat. Acad. Sci. – USA. – 1995. – V. 92. – N 24. – P. 11215-11219.
96. Bertoletti A., Sette A., Chisari F.V. et al. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonists for antiviral cytotoxic T-cells // Nature. – 1994. Vol.369. – P. 407 – 410.
97. Blland L., Duckert F., Prisdner S., Nyman D. — Thrombosis and Haemostasis, 1978. – Vol. 3. - N 3. – P. 646—656.
98. Bode Ch. Role of Gut – derived bacterial toxins in the development of alcohol – induced liver disease in man // Congress short report Falk Symposium N 100, Freiburg (Germany), 1997. –P.36.
99. Bonino F., Brunetto M.R., Rizzeto m. et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen. Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. 1138 – 1141.
100. Brighthill H.D., Modlin R.L. Toll – like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response // Immunology. – 2000. – Vol. 101. – P. 1 – 10
101. Carman W.F., Thomas H.C. Genetic variation in hepatitis B virus // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P.711 – 719.
102. Celedon G., Behn C., Montalar Y. et al. Transbilayer asymmetry of pyrene mobility in human spherocytic red cell membranes. Biophys. Acta 1992 ; 1104: 243-249
103. Chang K.M., Reheymann B., McHutchison J.G. et al. Immunological significance of cytotoxic T lymphocyte epitope variants in patients chronically

infected by the hepatitis C virus // J.Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 2376 – 2385.

104. Chisari F.V., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis // Ann. Rev. Immunol. - 1995. - Vol. 13. - P. 29-60.

105. Chisari F.V., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis // Annu. Rev. Immunol. – 1995. Vol. 13. P. 29 – 60.

106. Clouter A., McDonald P.P. Transcription factor activation in human neutrophils // Chem. Immunol. Allergy. – 2003. – Vol. 83. – p. 1 – 23

107. Dbaibo G., Hannun G. Molekule of the month cytokine response modifier : a strategically deployed viral weapon // Clin. Immunol.Immunopathol. 1998. V. 86. №2. P. 134 – 140.

108. Delgado A.V., McManus A.T., Chambers J.P. Production of tumor necrosis factor – alfa, interleukin 1-beta, interleukin 2 and interleukin 6 by rat leukocyte subpopulation after exposure to substance P // Neuropeptides. – 2003. – Vol.37, N 6. – P. 355 – 361

109. Denkers E.Y., Del Rio L., Bennouna S. Neutrophil production of IL – 12 and other cytokines during microbial infection // Chem. Immunol. Allegry. – 2003. – Vol. 83. – P. 95 – 114.

110. Denz H., Orth B., Huber P. et al. Immune activation and anemia of chronic disorders // Blood. – 1993. – Vol. 81. – P.1404 – 1409.

111. Diepolder H.M., Gerlach J.-T., Zachoval R. et al. Immunodominant CD4+ T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection // J.Virol – 1997 – V.71(8) – P.6011- 6019. 13. Diepolder H.M., Zachoval R., Hoffmann R.M. et al. Possible mechanism T-lymphocyte response to nonstructural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection // Lancet. -1995 – V. 346. – P. 1006 – 1007.

112. Ehrmann J.Jr., Galuszkova D., Ehrmann J. et al. Apoptosis-related proteins Bcl-2, Bax, Fas, Fas-L and PCNA in liver biopsies of patients B virus infection // Pathol. Oncol. Res. 2000. V. 6. №2. P. 130-135.

113. Ellis T.N., Beaman B.L. Murine polymorphonuclear neutrophils produce interferon- γ in response to pulmonary infection with *Nocardia asteroides* // J.Leukoc. Biol. – 2002. – Vol. 72. – P. 373 – 381.
114. Evaluation of total antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant activity (TAR) from luminal-enhanced chemiluminescence measurements/ A.Lissi, M.Salim-Hanna, C.Pascual et al. – Free. Radic. Biol. Med. – 1995. – Vol. 18. – N 12. – P. 153-158.
115. Gressner A.M., Bachem M.G. Cellular communication and cell-matrix interaction in the pathogenesis of fibroproliferative diseases: liver fibrosis as a paradigm // Ann. Biol. Clin. – 1994. Vol.52. – P. 205-226.
116. Guarini P., Stanzial A.M., Olivieri O. et al. Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post – viral and alcoholic cirrhosis. Clin. Chim. Acta 1998; 270 (2): 139-150
117. Hamblin A., Taylor W., Bernhagen J. et al. A method of preparing blood leukocytes for flow cytometry which prevents upregulation of leukocyte integrins // J.Immunol. Meth. – 1992. – Vol. 146, N 2. – P.219 – 228
118. Hayashy F., Means T.K., Luster A.D. Toll – like receptors stimulate human neutrophil function // Blood. – 2003. – Vol. 102, N 7 – P. 2660 – 2669.
119. Hollinger A. B., Melnik I. L, Robinson W. G. // Viral hepatitis: specific diagnosis. — New York, 1985. – P. ??
120. Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V. The INF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- Kappa B activation// Cell. – 1995. – V. 81. – N 4. – P. 495-504.
121. Huang Y.S., Hwang S.J., Chan C.Y. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study // Chung Hua I Hsueh Tsa Chin Taipei – 1999. Vol. 62(6). – P.327-333.
122. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens/ G.Nau., J.Richmond., A.Schbesinger et al. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – N 3. – P. 1503-1508.

123. Hydrogen peroxide as a potent activator of T-Lymphocytes functions/
M.Los., W.Droge, K.Sticker et al. – Eur. J. Immunol. – 1995. – Vol. 25. – N 1. – P.
159-165.
124. Kam P.C.A., Ferch N.I. Apoptosis : mechanisms and clinical implications.
// Anaesthesia. – 2000. – 55. P. 1081 – 1093.
125. Kavanishi M. Anti-apoptosis function of the EBV LMP-1 and BHRE-1
proteins// Nippon. Rinsho. – 1996. – V. 54. – N. 7. – P. 1845-1854/
126. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. et al. Cytokines and the liver // J.
Hepatology. – 1997.
127. Kerr J.F.R., Searle J., Halliday J.W. et al. The nature piecemeal necrosis in
chronic hepatitis // Lancet, - 1979. – 26. P. 827 – 828.
128. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Braughton K.R. et al. Gene expression
profiling provides insight into the pathophysiology of chronic granulomatous
disease // J.Immunol. – 2004. – Vol. 172, N 1. – P. 636 – 643.
129. Kroemer G., Zamzani N., Susin S.A. Mitochondrial control of apoptosis //
Immunol. Today. 1997. V. 18 №1. P.44-51.
130. Kurt-Jones E.A., Mandell L., Whitney C. et al. Role of toll – like receptor 2
(TLR2) neutrophils activation : GM-CSF enhances TLR2 expression and TLR2-
mediated interleukin 8 responses in neutrophils // Blood. - 2002. – Vol. 100, N 5.
– P. 1860 – 1868.
131. Li C.J., Wang C., Friedman D.J., Pardee A.B. Reciprocal modulation
between p53 and Tat of human immunodeficiency virus type – 1 // Proc. Natl.
Acad. Sci. USA. 1995. V. 92. №12. P. 5461 – 5464.
132. Lowin D., Hahne M., Mattman C., et al. Cytolytic T – cell cytotoxicity is
mediated through perforin and Fas litic pathways. // Nature – 1994. – 370. – P. 650
– 652.
133. Mayanski D.N., Schartz Y., Kutina S. et al. Macrophage system
responsiveness in liver fibrosis // Int. J. Exp. Pathol. – 1993. – Vol.74 – P. 229 –
234.

134. Mc Lain C., Hill D., Schidt J., Diehr C.A. Cytokines and alcoholic liver disease // *Sem. Liver Dis.* – 1993. – 13. – P. 170 – 182.
135. Meyer K.H., Dienes H.P. Autoimmune hepatitis // *Virch. Arch.*.. – 1996. – 429. – P 1 – 12.
136. Mongkolsapaya J., Cowper A.E., Xu X.N. et al. Lymphocyte inhibitor pf TRAIL (TNF-related apoptosis – inducing ligand) : a new receptor protecting lymphocytes from the death ligand TRAIL // *J. Immunol.* 1998. V. 160 №1. P. 3 – 6.
137. Muto G., Ohnishi H., Chisari F.V. Pathobiology of fulminant hepatitis. In: *Viral hepatitis and liver diseases.* Tokyo. 1994. 200-203.
138. Nagata S. Apoptosis by death factors // *Cell.* – 1997. – 88. – P. 355-395.
139. Nagata S. Apoptosis by death factors // *Cell.* – 1997. Vol.88 – P. 355-365.
140. Ndolo T., Dhillon D.K., Nguyen H. et al. Induction of apoptosis in mature T cells // *J.Virol.* 2002. V. 76. №8 P. 3587 – 3595.
141. Nisevich N.L. Kharlamova F.S., Cheredniclienko T.V. The pathogenetic significance of disorders in macrophage function in viral hepatitis B and delta in children. // *Pediatrica.* - 1992. - N 7-9. - P. 24-27.
142. Okazaki M., Keusuke H., Fugii K. et al. Hepatic Fas antigen expression before and after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. Vol.41. – P. 2453 – 2458.
143. Oliveira Pinto L.M., Garcia S., Lecoeur H et al. Increased sensitivity of T lymphocytes to tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) – and TNFR2-mediated apoptosis in HIV infection : relation to expression of Bcl2 and active caspase-8 and caspase-3 // *Blood.* 2002. V. 99. №5 P. 1666 – 1675.
144. Park U.S., Park S.K., Lee Y.I. et al. Hepatitis B Virus-X protein upregulates the expression of p21 waf/cip 1 and prolongs G1 → S transition via a p53-independent pathway in human hepatoma cells // *Oncogene.* 2000. V. 19. №30. P. 3384 – 3394.
145. Patel T., Gores G.J. Apoptosis and hepatobiliary disease. *Hepatology,* - 1995. - 21. – P. 1725 – 1741.

146. polymorphonuclear leukocytes in response to hyphae of *Aspergillus* species // *J.Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188, N 4. – P. 585-590
147. Yoo Y.G., Lee M.O. Hepatitis B Virus X Protein induces Expression of Fas Ligand Gene through Enhancing Transcriptional Activity of Early Growth Response Factor // *J.Biol. Chem.* 2004. V. 279. №35. P. 36242 – 36249.
148. Zhang J., Cado D., Chen A. et al. Fas – mediated apoptosis and activation – induced T-cell proliferation are defective in mice lacking FADD/Mort1 // *Nature.* 1998. V. 392. №6673. P.296 – 300.
149. Zhang X., Kluger Y., Nakayama Y. et al. Gene expression in mature neutrophils: early responses to inflammatory stimuli // *J.Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 75, N 2. – P. 358 – 372.
150. Zignego A.L., Brechot C Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies// *J. Hepatol.* - 1999. - Vol. 31. - P. 369-376