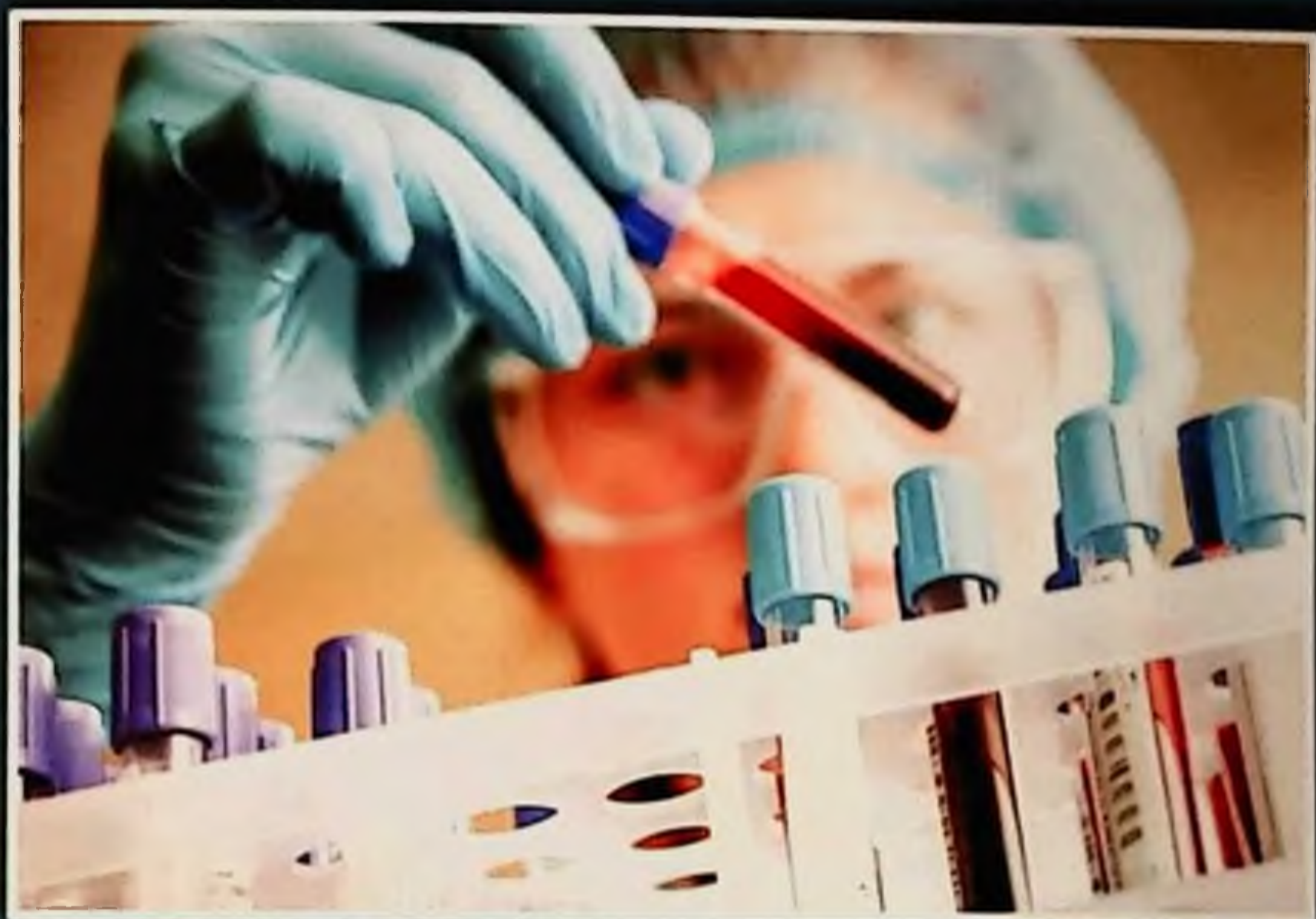


А.А.ОСЛАНОВ, Ж.Ф.КАДИРОВ



**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ
КЛИНИК ВА СПЕЦИФИК
ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

А.А.ОСЛАНОВ, Ж.Ф.КАДИРОВ

**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ
КЛИНИК ВА СПЕЦИФИК
ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИ**

ЎҚУВ ҚЎЛЛАНМА

Билим соҳаси: 500000 – Соғлиқни сақлаш ва ижтимоий таъминот

Таълим соҳаси: 510000 – Соғлиқни сақлаш

Мутахассислик: 5A510107 – Юқумли касалликлар

*Вирусли гепатитларнинг клиник ва специфик лаборатор
диагностикаси бўйича ўқув қўлланма Самарқанд Давлат Тиббиёт
Университети Марказий Илмий Кенгашида тасдиқланган.*

Самарқанд – 2023 йил

UDK 616.36-002-07

ВБК 54.13я73

Вирусли гепатитларнинг клиник ва специфик лаборатор диагностикаси. Ўқув қўлланма. Самарқанд; “Тиббиёт кўзгуси” нашриёти, 2023 йил. 238 бет.

Ўқув қўлланмада ўткир вирусли гепатит А, Е, В, С, D, сурункали вирусли гепатит В, С, D, тўғма вирусли гепатит В, С, ва ЦМВ гепатитларнинг клиник ва специфик лаборатор диагностикаси бўйича замонавий маълумотлар ақс эттирилган. Мазкур ўқув қўлланма юқумли касалликлар бўйича магистратура резидентлари учун мўлжалланган.

ТУЗУВЧИЛАР: **А. А.ОСЛАНОВ** – СамТИ, ДКТФ юқумли касалликлар курси асс.

Ж.Ф.КАДИРОВ – СамТИ ДКТФ юқумли касалликлар курси PhD доцент.

ТАҚРИЗЧИЛАР: **Н.У.ТАДЖИЕВА** – Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий амалий тиббиёт маркази илмий ишлар бўйича директор ўринбосари, ТТА юқумли ва болалар юқумли касалликлар кафедраси доценти, т.ф.д.

М.И.МАМАТОВА – Самарқанд Давлат Тиббиёт Университети, Дипломдан Кейинги Таълим Факультети, клиник лаборатория курси, профессори.

ISBN: 978-9943-9393-4-9

© “Тиббиёт кўзгуси” – Самарқанд 2023 йил.

ҚИСҚАРТМАЛАР РУЙХАТИ

- АГ- антиген
АТ- антитанача
ВГА - вирусли гепатит А
ВГВ - вирусли гепатит В
ВГЕ - вирусли гепатит Е
ВГD - вирусли гепатит D
ВГС - вирусли гепатит С
РНК- рибонуклеин кислота
ДНК - дезоксирибонуклеин кислота
ЖССТ - Жахон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти
ИФТ - иммунофермент таҳлил
АИ- авидлик индекси
ПЗР - полимераза занжири реакцияси
СВГ - сурункали вирусли гепатит
СВГВ - сурункали вирусли гепатит В
СВГС - сурункали вирусли гепатит С
ЦМВ- цитомегаловирусли инфекция
Anti-HAV IgG - ВГА га қарши антитаначаларни IgG синфи
Anti-HAV IgM - ВГА га қарши антитаначаларни IgM синфи
Anti-HEV IgG - ВГЕ га қарши антитаначаларни IgG синфи
Anti-HEV IgM - ВГЕ га қарши антитаначаларни IgM синфи
Anti-HCV IgM - ВГС га қарши антитаначаларни IgM синфи
HBsAg – Гепатит В вируснинг сиртки антигени
HBcAg – Гепатит В вирусининг ядро антигени
HBeAg – Гепатит В вирусининг юқумлилик антигени
HLA - одам лейкоцитли антигени
MHC- одам гистологик мослик бош комплекси
IgM- иммуноглобулин (антитанача) M синфи
IgG- иммуноглобулин (антитанача) G синфи
ОП- оптик зичлик
CD- дифференциялашган хужайра
NK- табиий киллерлар
IFN- интерферон

КИРИШ

Вирусли гепатитлар жамият саломатлигига жиддий зарар етказадиган соғлиқни сақлаш тизимининг халқаро миқёсдаги глобал муаммосидир. ЖССТ нинг 28-июл 2021-йилдаги расмий маълумотларига кўра, йилига вирусли гепатит В ва С дан 1100000 ўлим ҳолати кузатилаётганлиги, 9400000 киши сурункали вирусли гепатит С билан даво муолажаларини олаётганлиги, сурункали вирусли гепатит В га чалинганларнинг фақат 10% ўзида касаллик борлигини билишлиги ва 22% беморлар ушбу касаллик билан даволанаётганлиги маълум қилинган. Дунёдаги болаларнинг фақат 42% вирусли гепатит В га қарши вакцинанинг биринчи дозасини олиш имкониятига эга эканлиги, ҳар 30 секундда эса бир киши вирусли гепатитлар билан боғлиқ касалликлардан нобуд бўлаётганлиги қайд этилган. 28-июл 2021-йилдаги бутун жаҳон гепатитларга қарши кураш куни, “ҳатто COVID-19 билан боғлиқ инқирозли вазиятларда ҳам вирусли гепатитларга қарши курашни кечиктириш мумкин эмас” деган шиор остида ўтганлиги маълум қилинган.

Вирусли гепатитлар ОИВ инфекция, сил, безгак касалликлари каби халқаро миқёсда жамоат саломатлигига жиддий таҳдид солмоқда. Вирусли гепатитларга яқин вақтларгача соғлиқни сақлаш тизимининг энг муҳим муаммоларидан бири сифатида етарли даражада жиддий эътибор берилмай келинганлиги эндиликда эътироф этилмоқда.

Турли этиологияли сурункали вирусли гепатитлар масаласи, жигарда фиброз жараёнлари ривожланиши бирор бир клиник белгиларсиз цирроз босқичига утиши мумкинлиги туфайли ҳам жиддий ижтимоий иқтисодий ва тиббий аҳамиятга эгадир. Вирусли гепатитларни даволаш ва олдини олишда эришилган ютуқларга қарамасдан жигарни сурункали диффуз касалликлари билан касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини барқарор ўсиши кузатилмоқда. Жигар циррозидан ўлим, ўлимга асосий сабаб

бўладиган 10 та касалликлар ичида 9-уринни, ишга ярокли аҳоли орасида эса 6-уринни (хар 100 минг аҳолига 14-30 ҳолат) эгаллайди.

Вирусли гепатит В га қарши вакцина 100% ижобий натижа бераётганлиги, вирусга қарши дори препаратлари билан ўз вақтида даволаш гепатит С да революцион ўзгаришларга олиб келганлиги, сурункали гепатит В ни энтекавир ва тенофовир билан даволаш етарли даражада самара бераётганлигига қарамай, айрим ҳолатларда ўз вақтида режали текшириш ва даво чора-тадбирлари ўтказилмаслиги сабабли, жигарда фиброз ривожланиши ҳамда касалликни бошқаларга юқтириш ҳолатлари кузатилмоқда.

Ҳозирги кунда жигарни 50 яқин касалликлари аниқланган бўлиб, шулардан вирусли гепатитлар учраш ҳолати бўйича жигар касалликларининг асосий қисмини ташкил қилиб, аҳолини ногиронликка олиб келадиган сабаблар орасида жигар касалликлари асосий ўринлардан бирини эгаллайди. Жигарни соғлом ҳолати турмуш тарзи ва яхши кайфиятнинг калитидир. Бугунги кунда дунёдаги катта ёшдаги аҳолининг 30% жигар касалликларидан азият чекмоқда. Нотўғри овқатланиш, стресс, нохуш экологик ҳолатлар, спиртли ичимликлар ва дори воситаларни назоратсиз истеъмол қилиш натижасида 35-40 ёшдан ошган кишиларда кўп ҳолларда жигарда ўзгаришлар аниқланади.

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг прогнози бўйича келгуси 10-20 йилда жигар касалликларидан ўлим икки марта кўпайиши мумкин. Жадал даволашни замонавий ютуқларига қарамасдан ўлим даражаси жигар етишмовчилиги ривожланишида юқориликча қолмоқда.

Ушбу вирусли гепатитларни клиник ва специфик лаборатор диагностикаси бўйича ўқув қўлланма юқумли касалликлар бўйича магистратура резидентлари учун мўлжалланган бўлиб, уларда; -касалликларни халқаро статистик классификацияси (X ва XI-қайта куриб чиқилган) бўйича вирусли гепатитларни назологик бирликларини аниқлашга;

- вирусли гепатит А, Е, В, С, D, ЦМВ ва тўғма гепатитларни ИФТ, ПЗР усуллар орқали идентификация қилиш, уларни иммун статусини аниқлаш ва баҳолаш бўйича билимларини янада чуқурлаштиришга;
- специфик лаборатор таҳлилларга индивидуал равишда касаллик клиникаси ва динамикасини ҳисобга олган ҳолда баҳо беришга;
- вирусли гепатитларда специфик лаборатор таҳлилларни шархлаш, таҳлил қилиш, мантикий фикрлаш ва умумлаштиришга;
- илмий тадқиқотлар олиб бориш ёки унга иштирок этиш каби қобиллатларни шакллантиришга хизмат қилади.

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРДА КЛИНИК ВА СПЕЦИФИК ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКА МАСАЛАСИНИНГ ДОЛЗАРБЛИГИ

Замонавий гепатология жигарни патогенетик, этиологик ва морфологик касалликлари ичида фақат вирусли гепатитлар (вирусли гепатит А, Е, В, С, Д) бўйича катта ютуқларга эришди. Жигарни бошқа вирусли (вирусли гепатит G, TTV, Sen, X, Y, ЦМВ ли гепатитлар ва бош.), морфологик ва метаболик касалликлари эса ҳали етарли даражада ўрганилмаган. “Биз барчамиз вирусли гепатитларни энди илғашни бошланғич босқичдамиз, бу ҳолат гепатитлар тўғрисида янги маълумотлар, кечиктириб бўлмайдиган глобал ҳаракатлар қилишимиз кераклигини билдиради” дея маълум қилади ЖССТ нинг ОИВ инфекция ва вирусли гепатитлар бўйича глобал программа департаменти директори Готфрид Хирншалл (ЖССТ 21-апрел 2017-й. Женева, Амстердам).

Вирусли гепатитларга эпидемиологик маълумотлар, клиник белгилар асосида клиник диагноз қўйиш ва уни специфик лаборатор таҳлиллар орқали тасдиқлаш, диагнозни тўғри шакллантириш, жигардаги патологик жараёнларни фаоллик даражаси ва фиброз босқичларини аниқлаш масаласи клиник тиббиётдаги энг қийин ва мураккаб масалалардан биридир. Специфик лаборатор текшириш усуллари вирусли гепатитларни назологик бирликларини аниқлаб беришда нафақат етакчилик қилади, балки айрим клиник вазиятларда касалликнинг оқибатларини аниқлашда ҳам ҳал қилувчи рол уйнайди.

Диагностик муолажаларнинг умумий структурасида лаборатор (лот. labogo-ишлайман) текширишларнинг ҳиссаси 75-90% ни ташкил этиб, тиббиётдаги жами ҳаражатларни 50% ни ташкил қилади. Диагностик маълумотларни 70-80% ни ўзида олиб юрувчи лаборатор диагностикага дунё бўйича йилига 20 млрд. долларга яқин маблағлар сарф қилинади. Лаборатор тестларни рўйхати йил

сайин ўсиб бормоқда. 1970-йилда 81 хил тестлар ишлатилган бўлса, ҳозирги кунга келиб 200 хилдан ортиқ тестлар қўлланилмоқда.

Касалликларни назологик бирликларини аниқлаш, даво чораларини белгилаш ёки ўзгартириш 26-30% ҳолатларда лаборатор маълумотларга боғлиқ бўлади. Охирги йилларда беморларни даволашга сарфланадиган молиявий харажатларнинг ўсишини асосий сабабларидан бири юқумли касалликлар диагностикасида специфик лаборатор текширишлар белгиланмаслиги ёки ўтказилмаслиги билан боғлиқдир.

Ҳозирги вақтда тиббий специфик лаборатор диагностика кудратли потенциалга эга бўлиб, янги илмий маълумотлар оқимини узликсиз кириб келиши ва уларнинг клиник аҳамияти ўз вақтида ўрганиш врачдан ўз устида узлуксиз ишлашини талаб қилади. Исталган специфик лаборатор диагностика усули асосий фаннинг назарий ва экспериментал маълумотларини тўпланиши ҳисобига шаклланиб, унинг ўзига хос ҳосиласи (ёки иловаси) ҳисобланади. Исталган специфик лаборатор диагностика усулига диагностик жараёнларнинг ёрдамчиси сифатида қаралиши керак.

Вирусли гепатитларни специфик лаборатор диагностикаси доимо такомиллашиб боради. Жигарни турли вируслар билан зарарланишини аниқловчи лаборатор тестлар руйхати ҳам кенгайиб боради. Вирусли гепатитларни специфик лаборатор таҳлилларини касалликни клиникаси билан биргаликда комплекс шархлаш врачларга текшириш натижаларини ўз вақтида тўғри баҳолаш ва даво чораларни тўғри белгилаш имкониятини беради. Вирусли гепатитларни специфик лаборатор диагностикасида ҳозирги кунда иммунофермент таҳлиллар (ИФТ) ва полимераза занжири реакциялари (ПЗР) кенг қўлланилмоқда.

Тиббиёт фани ривожланиб борган сари касалликлар ва уларнинг номи, этиологияси, патофизиологияси, клиник кўриниши, специфик лаборатор текшириш усуллари ва уларни клиник шархлаш ҳам доимо ўзгариб, ривожланиб, такомиллашиб боради.

Билиш жараёни узлуксиз бўлиб, гоҳида айрим тушунчалар ва лаборатор таҳлилларнинг асл моҳияти ҳам ўзгариб боради.

Юқумли касалликларни клиник белгилари ва уни динамикасини ҳисобга олмасдан туриб, лаборатор таҳлилларга берилган исталган баҳо маъносиздир (А.И. Василенко). Бундан ташқари клиник тиббиётда тушуниш, билиш объекти бўлган инсон ўта мураккаб биологик объект бўлганлиги, унда субъектив ва объектив маълумотлар ўта мураккаб равишда ўзаро чамбарчас боғланганлиги сабабли, бемор аволини специфик лаборатор таҳлиллар орқали тўғри клиник баҳолаш ва тўғри шарҳлаш масаласи ҳам мураккаб масала бўлиб қолаверади.

Уйғониш даврининг ва шарқнинг буюк даҳоси, буюк мутафаккир ва олими, табиб Абу Али ибн Сино ўз таржимаи ҳолида шарҳлаш масаласида қуйидагиларни ёзган: “Шундай қилиб мен мантик, математика ва табиий фанларини мукаммал ўзлаштирганимдан кейин, Аристотел фалсафасига назар солиб, унинг “Метафизика” китобини 40 марта ўқиб, ёд олдим, бироқ, унинг моҳиятини, мақсадини тушунмадим. Мен бу китоб тушуниш имкони йўқ китоб экан, деб ўйладим. Бироқ, бир куни, кун ботиши олдидан бозорда бир китоб савдогари, қўлида китоб кўтарганча уни баланд овозда мактар эди. У менга китобни тутқазди, мен норози ва қатъий равишда китобни четга суриб, бу таълимотдан фойда йўқ дедим. У “бу ҳақиқатни сенга арзон баҳода, 3 дирҳамга бераман, унинг эгаси муҳтож киши”, деди. Мен китобни сотиб олиб қарасам, бу китоб Абу Наср Фаробийни Аристотелнинг “Метафизика” китобига ёзган шарҳи экан. Уйга келиб китобни ўқиб тушуна бошладим, китобнинг асл моҳияти очилди, барча қийинчиликлар, муаммоли масалалар ечилди. Мен бундан жуда хурсанд бўлиб эртаси куни муҳтожларга кўплаб садақалар тарқатдим” (Абу Али Ибн Сина. Канон врачебной науки. Книга I. Ташкент, 1981. с XXI).

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИ СПЕЦИФИК ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИ ТАРИХИ

*“Бошқа ҳар қандай билишга нисбатан тиббиёт
ўтмишини билиш, биз ҳали улгурмаган
хатолар ва нотўғри тушунчаларни олдини
олишда кўпроқ ёрдам беради” (В.А.Манассеин).*

Касалликларни этиологик ва патогенетик жиҳатдан етарли даражада асосланган даволаш ҳақида гап кетганда, биринчи навбатда аниқ, мантиқан етарли даражада асосланган клиник диагноз қўйиш керак бўлади. Клиник диагноз эса эпидемиологик ва клиник маълумотлар асосида қўйилиб, специфик лаборатор таҳлиллар орқали тасдиқланиши шарт. Предмет ва ходисалардан бирининг мавжудлиги бошқасининг мавжуд бўлишини тақозо этади. Бошқасига нисбатан аввалроқ рўй берадиган, бошқасини юзага келтирадиган ходиса-сабаб, ундан кейин амалга ошадиган ходиса-натижа деб аталади. Сабаб ходисани-асос, вужудга келган ходисани-оқибат деймиз. Бундай боғлиқлик инсон тафаккурида етарли асос қонуни шаклида намоён бўлади.

Кўп асрлар давомида бутун дунё шифокорлари касалликларга диагноз қўйишда турли диагностик усуллар ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш билан шуғулланиб келишган. Натижада алоҳида соҳа, клиник лаборатор диагностика соҳаси шаклланган. Ҳар қандай соҳани ўз тарихи бўлади ва у билан фахрланади.

Лаборатор диагностика нуқтаи назаридан жуда муҳим ихтиро, ёруғлик нурларининг синиш масаласига қизиққан араб олимига тегишлидир. Басралик Ибн Ал Хайсам (965-1039), инсон кўзининг тузилишини ва унда юзага келадиган оптик жараёнларни ўрганиб, катталаштирувчи линзаларни ихтиро қилганлиги тахмин қилинади. Бироқ бу тахминни тасдиқловчи бирор-бир далил топилмаган. Аммо линзаларни оптик хусусиятлари 1590-йилда илм фанда аниқланганлиги ва илк бор 3-10 марта катталаштирувчи микроскоп

ишлаб чиқилганлиги маълум. Орадан 100 йил утиб, 1674-йилда Антони ван Левенгук томонидан микроскопни такомиллаштирилиши, мураккаб микроорганизмлар дунёсини илк бор 300 марта катталаштириб кўриш имкониятини берган. Бу эса оддий илмий кашфиётлар учун етарли даражада эди. Шундан кейингина эритроцитлар тузилиши ва бактериялар тузилишини ўрганиш бошланган.

Лаборатор диагностика имкониятларини кенгайтишига иммунологиянинг пайдо бўлиши ва жадал ривожланиши сезиларли даражада жиддий таъсир кўрсатган. Буюк рус олими И.И.Мечников (1845-1916) томонидан фагоцитоз ходисаси, яллиғланиш, хужайравий иммунитет, аутоиммун реакция назариялари яратилиб, цитокинлар, цитолитик ферментлар очилди ва “цитаз” (лизосом) бўлишлиги тахмин қилинди. Олмон олими Паул Эрлих (1854-1915) томонидан хужайравий иммунитет назарияси билан параллел равишда антиген-антитанача ўзаро таъсирга асосланган гуморал иммунитет назарияси яратилиб, “антитанача” тушунчаси фанга киритилди. У томонидан лейкоцитлар формуласи, лейкемия таснифи, қон ҳосил бўлишини дуалистик назарияси, қизил қон илиги, семиз хужайра ва ретикулоцитлар роли очиб берилиб, иммуноцитохимия усуллари, биоматериалларни бўйаш усуллари яратилди ва кенгайтирилди.

Бельгиялик микробиолог Жюль Жан-Батист Венсан Борде (1870-1961) томонидан иммун реакциялар замирида физикавий ва химиявий жараёнлар ётиши аниқланиб, агглютинация, гемолиз, преципитация реакцияларини механизми очиб берилди ва комплемент оксилларини роли аниқланиб, серологик тадқиқотлар ўтказиш кераклиги таклиф қилинди ҳамда уларни диагностик аҳамияти сезиларли равишда оширилди.

С.П. Боткин томонидан 1888-йилда илк бор одамларда учрайдиган “катарал сариклик” юқумли табиатга эга эканлиги баён қилинди.

1889-йилда немис гистохимиги Рихард Альтман (1852-1900) томонидан ДНК молекуласи ажратиб олинди ва нуклеин (“ядро кислотаси”) кислота номи фанга киритилди.

Шуни такидлаб ўтиш керакки амалий иммунохимия олимлари ҳамма вақт ҳам назарийчилардан олдинда бўлиб келишган. Масалан, 1890- йилда Эрлих лабораториясида ишлаган Эмил Адольф фон Беринг (1854-1917) ва япон бактериологи Сибасабуро Китасато (1853-1931) дифтерияга қарши зардоб ва қоқшолга қарши анатоксин яратишда серологик тадқиқотлар ўтказишган бўлсалар, антитаначалар (иммуноглобулинлар) тузилиши эса инглиз биохимиги Родни Роберт Портер (1917-1985) ва унинг америкалик ҳамкасби Джералд Морис Эйдельман томонидан 1959-йилга келиб аниқланган. Улар бу хизматлари учун 1972-йилда Нобел мукофоти олишган.

1901-йилда австриялик иммунолог Карл Ландштайнер (1868-1943) томонидан одамлар қони турли хил специфик оксиллар (гемолизинлар ва гемагглютининлар) йиғиндисидан иборат эканлиги, антиген гуруҳи ва серологик жиҳатдан бир-биридан фарқ қилиши ва уни аниқлаш усули кашф қилинди. У бир одам эритроцитларини бошқа бир одам қон зардоби билан аралаштириб, одам қонини учта А, В ва О гуруҳларга ажратишга эришди. Қонни АВ гуруҳи эса 1907-йилда Ян Янски (1873-1921) томонидан аниқланди.

1920-йилда Майкл Гейдельберг ва Освальд Эвери томонидан антитаначалар оксил табиатга эга эканлиги кўрсатиб берилди. Антиген ва антитанача ўртасидаги ўзаро таъсирнинг биохимик ўзига хослигини Джон Маррак 1930- йилларнинг охирида батафсил ўрганди. 1937-йилда қон зардобидagi иммуноглобулинлар оксилларнинг бир тури эканлиги гель-электрофорез орқали γ ва β -глобулин фракцияларга ажратиб ўрганилди. 1940-йилларда Лайнус Полинг, Эрлих гипотезасини тасдиқлаб, антиген ва антитанача ўзаро таъсири “кулф-калит” тамойилида бўлишлиги, антиген ва антитаначанинг ўзаро таъсирлашуви антигенни химиявий

таркибига эмас, антигеннинг фазовий конфигурациясига боғликлигини кўрсатиб берди. 1948-йилда Астрид Фагреус антитаначаларни В-лимфоцитларни бир тури бўлган плазматик хужайралар ажратишини аниқлади.

1940-йилда Ландштайнер, Александр Соломон Винер (1907-1977) билан биргаликда (макак резусли маймун эритроцитларига антитаначалар мавжудлиги бўйича) одам қонини янги антиген тизимини аниқладилар ва унга “резус-омил” номини беришди.

Жорж Фернан Видал (1869-1929) томонидан 1896-йилда *Salmonellae* ларга жумладан, қорин тифи кўзгатувчиси *S. typhi* ва ичак таёқчасига (*Escherichia Coli*) ишлаб чиқариладиган антитаначаларни агглютинация реакцияси асосида аниқлаш усули биринчилардан бўлиб ишлаб чиқилди. У 1900-йилда жигар ва талокни пункция қилиш орқали олинган биоматериални микроскопик текшириб, цитологик диагностика қилиш усулини таклиф қилинди.

Борде ҳамкасби Октав Жангу (1875-1959) билан биргаликда комплементни боғлаб олиш реакциясини (РСК) ишлаб чиқишди ва бу усул сифилисни диагностика қилиш усулига асос бўлиб хизмат қилди. Аслида комплементни боғлаб олиш реакциясига асосланган энг машҳур серологик тест немис микробиологи Август Паул фон Вассерман (1866-1925) томонидан 1906-йилда ишлаб чиқилган эди.

Гепатитларни вирусли табиати 1937-йилда АҚШ да Дж. Финдле ва Ф. Мак Коллю томонидан илмий асослаб берилган.

ДНК молекуласининг таркиби ва уни молекуляр моделени яратиш 1953-йилда британиялик биологлар Джеймс Дью Уотсон (1928-йилда тўғилган) ва Фрэнсис Крикга (1916-2004) насиб қилган. Улар Розалинд Фрэнклин (1920-1958) томонидан яратилган ДНК ни рентген суратидан фойдаланишган.

1960-йиллар бошида микробиолог Томас Брок, Йеллоустон миллий паркиннинг ҳарорати 88°C бўлган қайноқ чашмасида майда ҳаёт шакллари яшашини аниқлаб, 1965-йилда *Thermus aquaticus* номли экстремал термофил бактерияларни ажратиб олди. Ушбу

бактерия ферментлари ПЗР таҳлиллари технологияси яратилишига асос бўлиб хизмат қилган эди.

1963-йилда В. Блумберг гепатитга чалинган беморлар қонидан "австралия антигени" ни ажратиб олди ва у гепатит В вирусининг (HBsAg) сиртки антигени эканлиги кейинчалик тасдиқланди.

1960-йилларнинг бошида Джералд Эдельман ва Джозеф Галли антитаначаларни енгил занжирини ўрганишиб, айнан енгил занжир 1845-йилда Генри Бенс Джонс томонидан ёзиб қолдирилган Бенс-Джонс оксили эканлигини такидлаб ўтишди. Кейинчалик Эдельман томонидан антитаначалар дисулфид боғланишли иккита оғир ва иккита енгил занжирлардан тузилганлиги аниқлаган бўлса, Родни Портер IgG молекуласи таркибида Fab ва Fc-худудлар борлигини кўрсатиб берди. Ушбу тадқиқотчилар биргаликда IgG нинг тўлиқ тузилиши ва ундаги аминокислоталар кетма-кетлиги ёзиб қолдиришди ва 1972-йилда Нобел мукофотига сазовор бўлишди. Антитаначаларни Fv фрагменти Дэвид Гивол томонидан тоза ҳолда ажратиб олинган ва ёзиб қолдирилган.

Иммуноглобулинларнинг янги изотиплари 1960-йилларда идентификация қилинди. Томас Томаши томонидан IgA ёзиб қолдирилди. Дэвид Роув ва Джон Фей IgD очишди. Кимисиге Исизака ва Теруко Исизака IgE ни очишиб, айнан у аллергия реакциялар ривожланишида қатнашишини аниқлашди. 1976-йилда Судзуми Тонегава антитаначаларни кодловчи генлар қайта қурилиши ва улар ҳисобига улкан миқдордаги турли-туман антитаначалар ҳосил бўлишини аниқлади ва 1987-йилда Нобел мукофотига сазовор бўлди.

1970-йилда Д. Дейн гепатитга чалинган беморлар қонидан ва жигар хужайраларидан гепатит В вирусини ажратиб олди.

Иммунофермент таҳлиллар (ИФТ) 1970-йилларнинг бошида уч гуруҳ тадқиқотчилар; Шведциялик Engvall ва Perlmann, Нидерландиялик van Weemen ва Schuur ҳамда АҚШ лик Rubenstein томонидан таклиф қилинди. ИФТ икки илмий кашфиёт тамойилга асосланган бўлиб, биринчиси ўзининг функционал

фаоллигини сақлаб қолган ҳолда фермент ва антитаначалар каттик асос билан ковалент ёки ковалент бўлмаган боғлана олиш хусусиятига, яъни субстратларни (ферментларни) эритиш ва антиген ёки антитаначаларни боғлаб олишга, иккинчиси ўзининг биологик фаоллигини эритмада сақлаб қола оладиган антитанача+фермент комплексини конъюгат (конъюгатлар жуда юқори 97-99% спецификлик ва сезгирликка эга) сифатида ҳосил қилишга асосланган.

1971-йилда норвегиялик олим Чьеллем Клеппе (1934-1988) ДНК молекуласи фрагментини қисқа бир занжирли ДНК (праймер) молекуласи билан кўп марта суний нусхалаш (амплификация) ғоясини олға сурди.

1972-йилда немис биологи ва иммунологи Георг (Жорж Жан-Франц) Кёлер (1946-1995) ва аргентина-британия иммунологи Сесар Милштейн (1927-2002) томонидан битта аждод плазматик хужайрага таъллуқли клон хужайралар томонидан ишлаб чиқарилган моноклонал антитаначаларни аниқлаш усули ишлаб чиқилиб, ИФТ лар имкониятлари янада кенгайтирилди.

1973-йилда С. Фейнстоун гепатитга чалинган бемор нажасидан гепатит А кўзғатувчисини ажратиб олди. 1977-йилда М. Ризетто гепатит D вирусини (дельта вирус) кашф этди. Гепатит E кўзғатувчисини этиологик мустақиллиги 1983-йилда М.С. Балаян томонидан ўтказилган касалликни ўзига юқтириб текшириш тажрибаси орқали аниқланди.

Полимеразали занжир реакция (ПЗР) усули 1983-йилда Америкалик биохимик Кэри Муллис томонидан кашф этилган бўлиб, унинг асл мақсади бошланғич ДНК молекуласини ДНК полимераза ёрдамида кўп марта кетма-кет кўпайтириш орқали амплификация қилиш усулини яратишдан иборат бўлган эди. Ушбу усул молекуляр биология ва медицинада революцион ўзгаришларга олиб келди. 1993-йилда Кэри Муллис ушбу кашфиёти учун Нобел мукофотига сазовар бўлди. ДНК ни амплификация қилиш усулидан

фаркли ўларок, ПЗР да текширилаётган биологик намунадаги ДНК молекуласининг танланган қисми нусхаланади.

1989-йилда М. Хоутон бошчилигидаги бир гуруҳ америкалик тадқиқотчилар гепатит С вирусининг геноминини ажратишга олишга муваффақ бўлишди.

1991-йилда канадалик биохимик Дж. Комптон томонидан амплификация усули (нуклеин кислоталар кетма-кетлигига асосланган амплификация) таклиф қилинди.

ЛАБОРАТОР ТУШУНЧАЛАР

Лаборатор таҳлиллarga касалликнинг клиникаси ва динамикасини ҳисобга олмасдан берилган исталган баҳо маъносиздир. А. И. Василенко.

Тиббиётдаги бирор бир текшириш усулини мутлоқ аниқ ва тўғри деб бўлмайди. Бундан ташқари қандай натижани меъёрий натижа деб ҳисоблаш мумкин ёки тўғри бўлади деган савол тўғилади. Қайсидир бир таҳлилни меъёрий кўрсаткичи дейилганда, одатда кўп сонли соғлом одамлар ўртасида ўтказилган текширишлар орқали аниқлаб олинган марказий меъёрий диапазон тушунилади. Меъёр диапазонини аниқлашда амалдаги соғлом одамлардан иборат назорат гуруҳига мўлжал олинади. Бундай гуруҳлар одатда студентлар ёки лабораторияни соғлом ходимларидан иборат бўлади. Олинган натижалар жадвалга кўйилади ва марказий олинган 95% маълумот меъёр диапазони қилиб белгиланади. Бошқача қилиб айтганда тажрибада қатнашаётган амалдаги соғлом одамлардан олинган 5% натижалар (2,5% минимал ва 2,5% максимал) меъёр чегарасидан ташқарида бўлади. Одатда меъёр диапазони тизим параметрининг барқарор ҳудудида бўлганлигини акс эттиради. Маълум бир аъзо функциясининг бузилиши оқибатида келиб чиққан клиник белгилар билан, қайсидир параметр меъёрий кўрсаткичларининг четга чиқиши (тизимдаги барқарор ҳудуд чегарасидан ташқарига силжиш), маълум бир касалликка диагноз кўйиш имкониятини беради.

Шуни ҳам унутмаслик керакки, турли лабораториялардан олинган у ёки бу кўрсаткичлар бир-биридан биров фарқ қилиши ҳам мумкин. Бу фарқлар техник параметрларга (лаборатория тестлар сифатига, асбобларни хусусиятларига ва бошқаларга) боғлиқ бўлади.

Ҳозирги вақтда лаборатор медицина кудратли диагностик потенциалга эга бўлиб, узлуксиз ўсиб бораётган янги маълумотлар

оқими ва уларнинг клиник аҳамияти врачлардан ўз устида узлуксиз ишлашларини талаб қилади. Исталган клиник лаборатор диагностика усули, асосий фаннинг назарий ва экспериментал маълумотларини тўпланиши ҳисобига шаклланиб, унинг ўзига хос ҳосиласи (ёки иловаси) ҳисобланади. Лаборатор диагностик усулларга диагностик жараёнларнинг ёрдамчиси сифатида қаралмоғи керак.

Клиник медицинада тушуниш, билиш объекти бўлган инсон, ўта мураккаб биологик объектдир. Бемор одам нафақат объект, балки билиш субъекти, ҳам ижтимоий мавжудот бўлганлиги сабабли, унда субъектив ва объектив маълумотлар ўта мураккаб равишда ўзаро чамбарчас боғланганлиги туфайли лаборатор таҳлилларни клиник шарҳлаш масаласи ҳам мураккаблашиб кетади. Исталган врач қайси мутахассис бўлишидан қатъий назар файласуф бўлиши, мантикий фикрлаши, бемор шахсини муҳокама қила олиши, психолог бўлиши керак (“*Medicus enim philosophus est deo aequalis*”-врач худога тенглаштирилган файласуфдир. Гиппократ).

Юқумли касалликлар диагностикасида касалликни клиник белгилари ва эпидемиологик маълумотлар асосий ва ҳал қилувчи рол уйнайди. Лаборатор маълумотлар эса уни тўлдиради ёки уни тасдиқлаб беради. Юқумли касалликларда клиник белгилар яққол намаён бўлмаган ёки касалликларни атипик кечишида бирмунча қийинчиликлар кузатилиши мумкин. Кўпчилик муаллифлар фикрига кўра, исталган таҳлил натижасини қадри маълумотлилик, ишончлилик ва ўз вақтида ўтказиш каби учта мезонга боғлиқ бўлади.

Диагностик текшириш усулларини маълумот беришлиги, текширишларни муҳим операцион хусусиятлари деб номланувчи объектив параметрларга боғлиқ бўлади. Диагностик усулларни муҳим операцион хусусиятларидан айримлари қуйида келтирилган.

Авидлик-(лот.-*avidus*-очкўзлик) бу иммуноглобулин барча молекулаларини антигенлар билан боғланиш мустаҳкамлигидир.

Авидлик антитаначаларни аффинлиги ва валентлиги (фаол марказлари сони) билан боғлиқ бўлади. Тенг аффинликда Ig M синфининг авидлиги Ig G синфининг авидлига нисбатан юқори бўлади. Авидлик тушунчаси зардобдаги поликлонал барча антитаначалар аффинлигининг умумий миқдорини тавсифлаш учун ишлатилади.

Организм илгари учрашмаган антигенларга бирламчи иммун жавоб сифатида антитаначаларини IgM синфини ишлаб чиқара бошлайди. Антитаначаларни IgG синфи филогенетик ва онтогенетик жиҳатдан бироз кеч ҳосил бўладиган антитаначалардир. Бирламчи иммун жавоб вақтида IgM синфи антитаначалари сезиларли даражада кўп тўпланади. Антитаначаларнинг IgG синфига сезиларли юқори аффинлик ва авидлик хос бўлади.

Организмда микроорганизмларга қарши специфик антитаначаларнинг IgM синфини ишлаб чиқарилиши юқумли касалликни ўткир босқичидан далолат беради. Уларни организмда бўлиши бир неча ҳафтадан бир неча ойгача ва айрим ҳолатларда йиллаб сақланиб қолиши мумкин. Антитаначаларни IgG синфини миқдорини ошиши бир неча ҳафта давомида содир бўлади. Организмда вирус репликацияси ва иммун жавоб реакцияси бошланишида паст аффинликдаги антитаначалар ҳосил бўлади ва касаллик бошлангандан бошлаб 1-1,5 ой давомида сақланиб қолади. Иммун жавоб етилгандан сунг организмда юқори аффинликдаги IgG синфи антитаначалари ҳосил бўлади. Юқори аффинликдаги антитаначалар организмда узок муддат сақланиб қолади ва айнан улар ҳисобига организмга қайта тушган кўзгатувчига қарши тезда иккиламчи иммун жавоб реакцияси ривожланади.

Латент инфекцияларда инфекция жараёни зуриқиши ёки қайта фаоллашида (реактивация) қон зардобда антитаначаларни IgM синфи аниқланади. Қонда антитаначаларни IgM синфи аниқландиган ҳолатларда бирламчи инфекция жараён билан

организмда олдиндан мавжуд бўлган инфекцион жараённи (ёки сурункали) зўриқишини бир-биридан фарқ қилиш зарур бўлади. Бирламчи инфекцион жараёнлар ҳомиладор аёлларда ҳомила учун оғир оқибатлар келтириб чиқариши мумкин. Бундан ташқари бирламчи ва латент инфекцияларни даволаш режаси ҳам бир-биридан фарқ қилади. Шунинг учун ҳам антитаначаларни (IgG синфини) авидлигини аниқлаш тавсия қилинади. Қон зардобида IgM синфи антитаначалар бўлиб, паст авидликдаги антитаначаларни IgG синфи аниқланса, у бирламчи (яқин орадаги) инфекцион жараёндан дарак беради. Қон зардобида юқори авидликдаги IgG синфини аниқланиши (IgM синфини ҳам бўлиши) кўзгатувчи организмга қайта тушганлиги оқибатида юзага келадиган иккиламчи иммун жавоб реакциясидан ёки инфекцион жараён зўриқишидан (реактивация) далолат беради.

Аффинлик-(лот.-affinity) бу антитаначалар фаол марказларини антиген эпитопи (антиген детерменант) билан боғланиш (ухшашлик, яқинлик) кучидир (фаоллиги). Аффинлик даражаси антитаначалар фаол марказларини антиген эпитопи билан конфигурацияси ва комплементарлигини мос келиш даражасини (миқдори) аниқлаш орқали аниқланади.

Авидлик индекси. Имунофермент таҳлилларни клиник интерпретация қилишда антитаначаларни авидлик индекси (АИ) аниқланилади. Авидлик индекси бу диссоцияловчи эритма билан ишлов бериш босқичи ҳам қўшиб аниқланган антитаначалар (IgG) концентрацияси натижасини, диссоцияловчи эритма билан ишлов берилмасдан олдин аниқланган антитаначалар (IgG) концентрацияси натижасига нисбати тушунилади.

Ушбу усулнинг моҳияти қон зардобини орқали ёруғлик нурларининг ютилишини оптик спектрометр ёрдамида ўлчашдан иборат. Антигенлар билан адсорбцияланган қон зардобидан иммун комплекслар ҳосил бўлиб, планшет ювилгандан кейин, унга чуқурчанинг бир қисмида эрта ҳосил бўлган паст авидликдаги IgG синфи антитаначаларни олиб ташлашга имкон берадиган махсус

эритма қуйилади. Конъюгат қўшилгандан кейин у антиген-антитанача комплекси билан боғланиш ҳосил қилиши хромоген эритма ёрдамида назорат қилиб турилади. Ранг ҳосил бўлиш интенсивлиги намунадаги антигенга қарама-қарши бўлган антитаначалар миқдорига мос бўлади. Ферментли реакция тўхтагандан сўнг эритмадаги ранг ютилиши оптик спектрометр ёрдамида ўлчанади. Авидлиги паст бўлган мавжуд антитаначалар, паст авидликдаги IgG антитаначалар "эрта" олиб ташланган лункаларга нисбатан, ранг интенсивлиги пасайишини ўлчаш орқали тажриба натижаси аниқланади. Қон зардобдаги антитаначаларни авидлик индекси (ИА) қуйидаги формула бўйича (%) ҳисобланади: $ИА = O31 \times 100 / O32$.

-O31 антигенлари бор чуқурчалардан паст авидликдаги IgG синфи антитаначалари олиб ташлашланган эритма билан ишлов берилгандан кейинги оптик зичлик;

-O32 эритма билан ишлов берилмаган бир хил зардобга эга чуқурчалардаги оптик зичлик (O3).

Текшираётган қон зардобда антитаначаларни авидлик индекси 30-35% дан паст бўлиши (турли ишлаб чиқарувчиларда турлича) текширилаётган беморда ҳозирги вақтда бирламчи инфекцион жараён кечаётганлигини кўрсатади. Қон зардобда юқори авидликдаги антитаначалар авидлик индекси 40% га тенг ёки ундан юқори бўлса, ўтмишда бошдан кечирилган инфекцион жараёндан далолат беради. Антитаначалар авидлик индексини 31-39% оралиғида бўлишлиги бирламчи инфекцион жараённи кеч босқичи ёки яқин вақт оралиғида бошдан ўтказилган инфекцион жараён ҳақида маълумот беради (фақат антитаначаларни юқори концентрацияси аниқланган тақдирда).

Шундай қилиб мавжуд қўзғатувчига қарши ишлаб чиқарилган антитаначалар авидлигини аниқлаш, бирламчи инфекцион жараён, қайта фаоллашиш ва организмга қўзғатувчини қайта тушганлигини бир-биридан фарқ қилишга имкон беради. Бироқ ушбу тестни

беморлар қон зардобида антитаначаларнинг IgM синфи аниқланган ҳолатларда қўллаш мумкин бўлади.

Бирламчи инфекцион жараён муддатини аниқлаш индикатори сифатида IgG-синфи антитаначалар авидлигини аниқлашни Финляндиялик тадқиқотчилар (1989 йилда Hedman K. M. муаллифлар билан) илк бор таклиф этишган бўлиб, ҳозирги вақтда бир қатор мамлакатлар амалиётида қўлланилмоқда.

Қон зардобида бир вақтнинг ўзида инфекцион агентга қарши IgG ва IgM синфи антитаначаларининг аниқланиши яқинда бўлиб ўтган бирламчи инфекцион жараёндан гувоҳлик беради. Маълумки инфекцион жараён бошлангандан сўнг 3-ой утиб антитаначаларни IgM синфи қон зардобидан йўқолиши кузатилади. Организм иммун жавобининг индивидуаллиги ва кўзгатувчини ўзига хос хусусиятлари ҳисобига, антитаначалар IgM синфининг қон зардобида бўлиш даври турли кишиларда сезиларли даражада ўзгариб туради. Cytomegalovirus билан зарарланган ҳолатларда антитаначалар IgM синфи излари айрим ҳолатларда 1-2 йил ва ундан кўпроқ муддатлар давомида сақланиб туради.

Оптик зичлик (OD, OZ)-бу рефракцион муҳитнинг ёруғлик нурларини ўтишини кечиктириш даражаси. Бошқача қилиб айтганда оптик зичлик-бу ёруғлик тўлқининг моддалар орқали тарқалишини тавсифловчи тушунчадир. Оптик зичлик моддага тушаётган нурлар ва модда томонидан (орқали) узатиладиган нурлар ўртасидаги логарифмик нисбат сифатида қабул қилинган. Шунинг учун ҳам оптик зичлик модданинг ёруғлик тезлигига таъсир қилади. Оптик зичликка таъсир этувчи асосий омил ёруғлик нурларининг тўлқин узунлигидир. Шунини такидлаш керакки оптик зичлик модданинг жисмоний зичлиги билан боғлиқ бўлмайди. Оптик зичлик модданинг атом ёки молекулаларининг сўрилган энергияни сақлаб қолиш тенденциясини ифодалайди. Бу тутилиш электрон тебранишлар орқали содир бўлади. Шунинг учун агар модданинг оптик зичлиги юқори бўлса, бу модданинг ёруғлик тезлиги паст бўлади (чунки ёруғлик тўлқинлари секин ҳаракат

қилади). Бундан ташқари оптик зичликни спектрометр ёрдамида ўлчаш ҳам мумкин. Материалнинг синиш индекси бу модданинг оптик зичлигини кўрсатади. Аниқроқ қилиб айтганда вакуумдаги ёруғлик тезлиги билан модданинг ёруғлик тезлиги ўртасидаги нисбат синиш кўрсаткичини беради. Бошқача қилиб айтганда, бу моддадаги ёруғлик тезлиги вакуумдаги тезликка нисбатан қанчалик секин эканлигини тушунтиради. Оптик зичлик нурнинг ютилиши ва тарқалишини ҳисобга олган ҳолда ўлчанса, ютилиш эса фақат ёруғликнинг ютилишини ҳисобга олган ҳолда ўлчанади.

Аниқлилиқ (Ac). Бу барча текширилган беморлар ичидан тестнинг тўғри натижалар (ҳақиқий мусбат ва ҳақиқий манфий натижалар йиғиндиси) берган қисмидир.

$$1) Ac = \frac{TP + TN}{D + D-} \cdot X100\%$$

TP - ҳақиқий мусбат натижалар.

TN - ҳақиқий манфий натижалар.

D - барча соғлом кишилар.

D - барча бемор кишилар.

$$2) Ac = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \cdot X100\%$$

TP- ҳақиқий мусбат натижалар сони.

TN -ҳақиқий манфий натижалар сони.

FP -сохта мусбат натижалар сони.

FN -сохта манфий натижалар сони.

Шундай қилиб, аниқлилиқ бу ушбу текшириш усули давомида қанча миқдорда тўғри натижалар олинганлигини кўрсатади. Айрим ҳолатларда ушбу мезонни диагностик самарадорлик кўрсаткичи ҳам дейишади ва қуйидагича белгилашади: De-diagnostic efficiency-диagnostик самарадорлик.

Диагностик усулнинг аниқлилиги қуйидагиларга боғлиқ;

- усулнинг ўзига,

- ишлатиладиган жихозларга,

- патологиялар учун танланган мезонларга,
- ушбу тестлар қўлланилган популяцияга.

Сезгирлик. Сезгирлик (Se) бу диагностик усулнинг тўғри натижа бериш хусусияти бўлиб, барча беморларда ўтказилган тестлар ичидан ҳақиқий мусбат натижали беморларни аниқлашдан иборатдир.

У қуйидаги формулалар билан аниқланилади:

$$1) Se = \frac{TP}{D} \cdot X100\%$$

TP - текширишларни ҳақиқий мусбат натижалари.

D - барча беморлар сони.

$$2) Se = \frac{TP}{TP + FN} \cdot X100\%$$

TP - текширишларни ҳақиқий мусбат натижалари.

FN - сохта манфий натижалар.

Баҳоланаётган текшириш натижалари қабул қилинган бошқа “олтин стандарт”лар билан таққосланиб кўрилади. Бунда “олтин стандарт” касаллик бор ёки йўқлиги тўғрисидаги далилнинг мезони ҳисобланади. Сезгирлик бу беморлар орасидан текшириш орқали мусбат натижа олинган беморлар қисмидир. Тестнинг сезгирлиги қанча юқори бўлса, у орқали беморлар кўпроқ аниқланади ва у шунча самарали бўлади.

Ўз навбатида юқори сезгирликдаги тестлар қанча кўп манфий чикса, касаллик бўлиш эҳтимоли шунча кам бўлади. Шунинг учун уни касалликни инкор қилиш учун қўллаш керак бўлади.

Шуни ҳам алоҳида таъкидлаш зарурки, юқори сезгирликдаги тестлар кўпроқ сохта мусбат натижа бериши ҳам мумкин ва текширишларни яна давом эттириш эса қўшимча харажатларни талаб қилади. Диагностик усулларни муҳим операцион характеристикаларидан яна бири спецификликдир.

Спецификлик (Sp). Спецификлик бу диагностик усулнинг касаллик бўлмаган ҳолатларида сохта тўғри натижа бермаслик хусусиятидир.

У қуйидаги формулалар билан аниқланилади:

$$1) Sp = \frac{TN}{D} \cdot 100\%$$

TN - ҳақиқий манфий ҳолатлар.

D - соғлом беморлар.

$$2) Sp = \frac{TN}{TN+FP} \cdot 100\%$$

TN - ҳақиқий манфий ҳолатлар.

FP - сохта мусбат натижалар сони.

Спецификликни аниқлаш орқали манфий натижа олинган соғлом кишилар орасидан ҳақиқий соғлом кишилар қисми аниқланилади. Усулнинг спецификлиги қанча юқори бўлса, унинг ёрдамида касаллик борлигини тасдиқлаш шунча ишонарли ва самарали бўлади. Юқори спецификли усуллар диагностика жараёнида дискриминаторлар дейилади ва диагностик жараёни иккинчи босқичида самарали ҳисобланади. Юқори специфик усулларнинг салбий томони бу касалликни ўтказиб юборишидир.

Тиббий диагностикада юқори сезгирлик ва юқори спецификлик оптимал усул ҳисобланади. Бироқ реал ҳаётда бунга эришиш анча қийин бўлиб, сезгирликни ошиши спецификликни йўқотилиши билан кечади ва аксинча, спецификликни ошиши унинг сезгирлигини пасайиши билан кечади.

Юқори сезгирликдаги диагностик усуллар кам ҳолатларда касаллиги бор беморларни “ўтказиб” юбориши мумкин. Юқори спецификликдаги усуллар эса соғлом кишиларни беморларга қўшмайди.

Сезгирлик тести манфий натижа берганда анча маълумотли ҳисобланади, яъни врач касалликни ўтказиб юбормаганига янада ишонч ҳосил қилади. Юқори спецификли тестлар касалликни тасдиқлаш учун зарур бўлиб, мусбат натижаларда врач дори воситаларини белгиламаганига ўзи ишонади.

Усулнинг сезгирлиги ва спецификлигига қуйидаги омиллар таъсир қилиши мумкин:

- танланган мезоннинг меъёр ва патологиядан фарқи;
- олтин стандарт сифатида ишлатиладиган диагностик усул;

- қўлланилаётган усулдаги популяциянинг хусусиятлари;
- тизим хатолиги;
- ногоҳоний хатолик.

Диагностик усулларнинг муҳим операцион хусусиятларидан яна бири бу текшириш усулининг прогностик кадрлилигидир.

Текшириш усулининг прогностик кадрлилиги. Тестнинг прогностик кадрлилиги (predictive value) диагностик текшириш натижалари маълум бўлган шароитларда касалликни бўлиш эҳтимоли бўлиб, сезгирлик ва спецификлик асосида ҳисоблаб чиқилади. Прогностик мусбат натижа бу диагностик текширишлардаги мусбат натижаларда касалликни бўлиш эҳтимолдир. Прогностик манфий натижа бу диагностик текширишдаги манфий натижаларда касалликни бўлмаслик эҳтимолидир.

Прогностик кадрлилик нафақат ушбу усулнинг хусусиятига, балки сезгирлик ва спецификлик ҳамда текширилаётган популяцияда касалликни тарқалганлигига ҳам боғлиқ бўлади, яъни ҳозирги вақтдаги маълум бир популяциядаги ўрганилаётган бемор кишилар қисмидир. Тарқалганлик бу априор (ёки тест олдидан) эҳтимолликдир, яъни текшириш натижалари маълум бўлгунга қадар касалликни аниқлаш эҳтимолидир.

Тест қанча сезгир бўлса унинг манфий натижасининг прогностик кадри шунча юқори бўлади (текширишнинг манфий натижа беришлиги, касаллик борлигини инкор этиб, врачнинг ўзига ишончи ортиб боради). Аксинча, тестнинг спецификлиги қанча юқори бўлса, унинг манфий натижасининг прогностик кадри шунча юқори бўлади (мусбат натижа врачга катта ишонч билан тахмин қилинган диагнозни тасдиқлаб беради). Касалликни тарқалганлиги диагностик усулни прогностик кадрлигига таъсир қилади. Спецификлик эса муқаррар равишда унинг бажарилиш шароити билан боғлиқ бўлади.

Агар мусбат натижалар юқори специфик усуллар ёрдамида олинган бўлса, касалликни популяцияда бўлишлиги паст ишонч билан бўлса ҳам кўпинча улар сохта мусбат бўлади.

Мусбат натижани прогностиклиги. Мусбат натижани прогностиклиги (+PV, PVP), бу ҳақиқий мусбат натижаларни барча мусбат тестлар ичидаги аҳамиятининг пропорциясидир. У қуйидаги формула билан ифодаланади:

$$PVP = \frac{TP}{TP + FN} \cdot X100\%$$

TP - ҳақиқий мусбат натижалар.

FN - сохта манфий натижалар.

Мусбат натижани прогностиклиги унинг касаллик билан тўғри келиш ҳолатини (частотасини) аниқлаб беради ва текширишлардаги мусбат натижа касалликни (синдром, симптом) мавжуд бўлиш эҳтимоли шунча юқорилигини кўрсатади.

Манфий натижани прогностиклиги. Манфий натижани прогностиклиги (PV, PVN) бу ҳақиқий манфий натижаларни барча манфий тестлар ичидаги аҳамиятини пропорциясидир.

У қуйидаги формула билан ифодаланади:

$$PVN = \frac{TN}{TN + FP} \cdot X 100\%$$

TN - ҳақиқий манфий натижали ҳолат.

FP - сохта мусбат натижали ҳолат.

Манфий натижани прогностиклиги унинг касаллик йўқлиги билан тўғри келиш ҳолатини (частотасини) аниқлаб беради. Ушбу мезон текширишдаги манфий натижа касалликни бўлмаслик эҳтимолини шунчалик юқорилигини кўрсатади.

Агар сезгирлик, спецификлик касаллик частотасига (тарқалганлик ҳолати) боғлиқ бўлмаса, мусбат ва манфий прогностиклик касаллик частотасига тўғридан-тўғри боғлиқ

бўлади. Касалликни тарқалганлик ҳолати қанча юқори бўлса, прогностикликни мусбат натижаси шунча юқори бўлади. Диагностик усулларнинг прогностиклиги сезгирлик ва спецификлик билан боғлиқ бўлади.

Усулнинг сезгирлиги қанча юқори бўлса, манфий натижани прогностиклик кадри шунча юқори бўлади. Прогностикликни мусбат натижаси асосан спецификликка боғлиқ бўлади.

Паст спецификли усуллар кўп сонли сохта мусбат натижалар билан бирга келади. Бу текширишни прогностик мусбат натижасини пасайишига олиб келади. Сифатий текширишларда диагностик усулларнинг самарадорлигини баҳолайдиган сезгирлик, спецификлик, мусбат ва манфий натижаларни прогностик қадрлилиги акс эттирилиши, ҳамда текшириладиган беморни хусусияти, беморлар ва соғломларни “ажратиш нуқта”си қайд этилиши керак.

Ўта сезгир таҳлиллар одатда касаллиги бор кишиларда мусбат натижа беради, бироқ айрим ҳолатларда соғлом одамларда ҳам касаллик бор деган сохта натижа бериши ҳам мумкин. Скрининг (инг. screening “саралаш”) тестларига ўхшаш юқори сезгирликдаги усуллар беморларни соғломлардан саралаб олишда ишлатилади.

Юқори спецификли таҳлиллар, соғлом одамларда мусбат натижа бериш эҳтимолдан анча йироқ бўлсада, бироқ айрим беморларда касаллик борлигини ўтказиб юбориши ҳам мумкин. Шу билан бирга усул қанча специфик бўлса, унинг ёрдамида касалликни тасдиқлаш шунчалик ишонарли бўлади. Юқори спецификли усуллар анча қиммат бўлганлиги сабабли диагностик жараёнларнинг сўнгги босқичларида ишлатилади.

Диагностикада сезгирлик ва спецификликка боғлиқ муаммоларни бошқа турдаги бир неча текширишлар ўтказиб ҳам ҳал қилса бўлади. Агар соғлом одамда ўтказиладиган таҳлиллар сохта мусбат натижа берган бўлса (автоматлаштирилган усулларда текшириш, биокимёвий таҳлилларини қайд қилишдаги хатоликлар,

тахлилларни нотўғри тайёрлаш, зарурий гигиеник чора-тадбирларга риоя қилмаслик, оч наҳорда топширилмаган таҳлиллар), беморда эса касалликни клиник белгилари сезиларли даражада намоён бўлмаган ва беморни аҳволи ҳамда ўзини ҳис қилиши яхши бўлган ҳолатларда, таҳлиллар такроран қайта қилиниши ёки бошқа турдаги текширишлар ўтказилиши керак бўлади.

Кам ҳолларда бўлсада учраб турадиган ҳолатлар масалан, маълум бир касалликдан азият чекаётган беморда, текшириш давомида касалликни лаборатор белгиларини (сохта манфий натижа) аниқлаб бўлмайди. Ўлим ёқасида турган беморларда, гепатоцитларда чуқур ўзгаришлар кузатиладиган жигар циррозида HBsAg ни аниқланмаслиги, ОИВ инфекциясини охириги босқичларида ОИВ га қарши антитаначаларни қонда манфий чиқиши ёки силнинг оғир шаклига чалинган беморларда Манту синамасининг манфий бўлиши, иммун тизимни яққол намоён бўлган бузилишлари ва бошқа сабаблар билан изоҳланади.

ИММУНОФЕРМЕНТ ТАҲЛИЛЛАР

Иммунофермент таҳлиллар ИФТ (инглизча enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)-бу турли паст молекуляр бирикмалар, макромолекулалар, вируслар ва бошқа микроорганизмларни сифат жиҳатдан аниқлаш ва миқдор жиҳатдан ўлчашдан иборат иммунологик усул бўлиб, унинг асосида специфик антиген-антитанача реакцияси ётади.

Иммунофермент таҳлилларининг асл моҳияти антиген ва антитаначани специфик ўзаро таъсирлашуви бўлиб, таъсирлашув натижасида ҳосил бўлган комплекс ферментлар (сигналларни қайд этиш учун нишон сифатида) ёрдамида аниқланади. Ферментлар хромоген субстратни парчалаб, визуал ёки фотометрик усулда осон аниқланадиган рангли маҳсулотлар ҳосил қилади. Реакция натижаси махсус фотометрларда аниқланиб, олинган натижа оптик бирликларда ифодаланади.

Иммунофермент таҳлилларининг назарий асослари замонавий иммунохимия, химиявий энзимология, антиген-антитанача реакцияларининг физик, химик қонунлари, шунингдек аналитик химиянинг асосий тамойилларига асосланади.

ИФТ усули 1970-йилларнинг бошларида учта мустақил тадқиқот гуруҳлари (Шветциялик Engvall ва Perlmann, Нидерландиялик van Vemen ва Shur, АҚШ лик Rubenshteyn муаллифлар билан) томонидан таклиф қилинган. Ҳар хил химиявий сигналларни кучайтирувчи занжирли тизимлар яратишга имкон берадиган ферментлардан фойдаланиш натижасида юқори натижаларга эришилди. Ферментлар бу тирик организмларда содир бўладиган биохимик реакцияларни катализлайдиган биологик фаол оксиллардир. Ферментларнинг фаол марказларига субстратларнинг боғланиши, унинг химиявий ўзгаришига олиб келади. Баъзида бундай марказлар таркибига кофакторлар-анча мураккаб тузилишга эга бўлган паст молекуляр органик моддалар ёки ноорганик ионлар киради. Оксил глобуласи (апофермент) билан қаттиқ боғланган ва

каталитик таъсирдан кейин ўзгармайдиган кофактор простатик гуруҳ деб номланади.

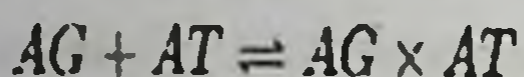
ИФТ ларда асосан ферментларнинг биологик фаоллигидан фойдаланилади. Ферментлар (f) билан боғланган иммунореагент кўшилган субстратни (с) парчалаб, осончиликча аниқланадиган махсулот ҳосил қилади. Шу муносабат билан иммунореагентни (антигенлар билан антитаначаларнинг ўзаро таъсирини) рўйхатга олиш ва миқдорий ҳисоблаш мумкин бўлади.

ИФТ лар химиявий энзимологиянинг энг фаол ривожланиб бораётган йўналишларидан бири бўлиб, унда иммунохимик реакциянинг беқиёс спецификлиги (антитаначалар бошқа бирор бир нарса билан эмас, балки айнан антигенлар билан боғланиши) нишон фермент детекциясини юқори (намунада 10^{-21} моль гача) сезгирлиги билан уйғунлашади. Реагентларни юқори барқарорлиги, қайд этиш усулларининг оддийлиги, турли хил химиявий сигналларни кучайтирувчи каскад тизимлар яратиш имконияти, нисбатан арзонлиги ва бошқа афзалликлари билан ИФТ лар бошқа таҳлиллардан ажралиб туради.

Текшириш объектларнинг хилма-хиллиги (паст молекуляр оғирликдаги бирикмалар, пептидлар, стероид гормонлар, фармацевтик препаратлар, пестицидлар, вируслар, бактериялар, антитаначалар) ва лаборатор таҳлилларни ўтказиш шароитларини турли туманлиги иммунофермент усулини жуда кўп вариантларини яратиш имкониятини келтириб чиқарди. Фермент фаоллигини фақат битта вариантини қайд этиш учун фотометрик, флуорометрик, биолюминесцент, хемолюминесцент, электрохимик, микрокалориметрик усулларни қўллаш мумкин бўлади.

Эритмада ўтказиладиган иммунохимиявий реакциялар бир неча босқичдан иборат бўлиб, биринчи босқичда 1:1 нисбатдаги (қайтар жараён) антиген ва антитанача комплекси ҳосил бўлади. Мавжуд комплекслар гидрофобли, ионли, ван дер ваалсьли ва водородли боғланишлар натижасида ҳосил бўлади. Бу жвраёнда энг муҳим ролни тизимни барқарорлаштирадиган гидрофобли таъсир қилувчи

кучлар ўйнайди. Бундай ўзаро таъсирларнинг самарадорлиги ҳарорат ошиши билан ортиб боради. Антиген-антитанача реакцияси иссиқлик ажралиши билан кечиб, одатда энтальпия ўзгариши юқори бўлмайди ва 40 кДж/мольни ташкил қилади. Оддий ҳолатларда битта антитаначанинг (АТ) моновалент антиген (АГ) билан ўзаро таъсирини қуйидагича ифодалаш мумкин.



Микдорий жиҳатдан антиген-антитанача ўзаро таъсирининг специфик хусусияти антитаначанинг аффинлиги ёки иммун комплекс Ка ҳосил бўлишининг мувозанат константаси (ички аффинлик, L/мол) орқали тавсифланади:

$$K_a = \frac{[AG \times AT]}{[AG] \times [AT]}$$

Бу ерда [АГ], [АТ] ва [АГ АТ] навбат билан эркин антиген, эркин антитанача ва антиген-антитанача комплексининг мувозанат концентрациялари. Амалиётда Кd (мол/Л) комплексининг мувозанатли диссоцияцияланиш константаси тез-тез ишлатилади, бу эса Ка нинг оддий нисбати билан боғлиқ бўлади.

$$K_d = \frac{1}{K_a}$$

Антитанача молекуласининг бир нечта антигенни боғлаб оладиган марказларга эга бўлиши ва битта антиген молекуласининг бир нечта антиген детерменантлар билан ўзаро таъсир қилиш хусусиятларига эга бўлади. Ҳақиқатга яқинроқ бўлиши учун поливалент антитаначаларнинг поливалент антиген билан ўзаро таъсир жараёнини таснифлаш учун авидлик ёки функционал аффинлик тушунчаси киритилган. Биологик нуқтаи назардан қаралганда вирус ёки бактериялар билан зарарланишга қарши

организм иммун жавоб реакциясида функционал аффинлик асосий рол ўйнайди. Энергия нуқтаи назаридан поливалентли комплекс ҳосил бўлиши моновалент комплексга қараганда анча фойдалидир. Масалан, IgG комплекси ҳосил қилишнинг самарали константаси, бир боғланишли константадан 1000 ва ундан ортиқ баравар юқори бўлиши мумкин.

Ферментларнинг жуда муҳим хусусияти бу уларнинг каталитик фаоллигидир. Исталган ферментнинг каталитик фаоллик бирлиги қилиб (1 катал) реакция жараёнида 1 с давомида 1 мол субстратнинг бошқасига катализловчи миқдори қабул қилинган. Амалий мақсадлар учун энг қулайи нонокатал (10^{-9} кат) ҳисобланади. Шу билан бирга каталитик фаолликни эски халқаро бирлиги (МЕ инглизча U деб номланади) ҳам бўлиб, унда 1 дақиқада 1 ммол субстратнинг бошқасига катализловчи фермент миқдори қабул қилинган. Ушбу бирликлар орасидаги нисбат қуйидагича.

$$1 \text{ нкат} = 10^{-9} \text{ кат} = 0,06 \text{ U.}$$

Ҳар хил ферментларни қиёсий баҳолашда кўпчилик ҳолатларда ўзига хос каталитик фаоллик бирлиги- оқсил масса бирлиги ишлатилади.

Ферментатив реакциялар тезлигига турли омиллар, масалан, ҳарорат, рН, субстратлар, коферментлар, эффектор тизимидаги оқсил миқдорлари таъсир қилади. Ферментатив реакциялар тезлигининг ҳарорат билан боғлиқлиги, оқсил молекуласининг термолабиллигига ва Михаэлис константасига асосланган. Паст ҳарорат шароитида фаол марказлар тузилиши барқарор бўлганда фермент субстрат комплексининг парчаланиш тезлик константаси Аррениус типини билан ёзилади. рН нинг оптимал фаолият доираси жуда тор бўлиб, у ион кучи ва ишлатиладиган буфер турига боғлиқ бўлади ҳамда ҳароратга қараб ўзгариб туради. Масалан, ишқорий

фосфатаза учун рН қиймати 3,7, 3,0 ва 25°C ҳароратда мос равишда 9,9; 10,1 ва 10,3. ни ташкил қилади.

Ферментларнинг аниқланадиган каталитик фаоллиги ишлатиладиган субстратга (табиий ва синтетик) боғлиқ бўлиб, уларнинг ўзгариш тезлиги сезиларли даражада бир-биридан фарқ қилади. Масалан, *b*-D-галактозидаза ферменти синтетик субстратларни 2 нитрофенил *b*-D галактозид ва 4 нитрофенил *b*-D галактозидни табиий субстрат лактозасидан 7 ва 17 марта тезроқ гидролизлайди. Ферментли реакцияларни ингибиторлари ва фаоллаштирувчи моддалари (субстратнинг ўзгаришини секинлаштирадиган ёки тезлаштирадиган) яъни эффекторлари бўлади. Баъзи ҳолатларда субстрат ёки реакция маҳсулотларидан бирининг юқори концентрацияси таъсирида ферментли реакцияларни сусайиши кузатилади. Реакцияда эффекторларнинг мавжудлиги, ферментли реакция тезлигининг фермент миқдори билан паралел (чизикли) аълоқадан салбий оғишига олиб келиши ҳам мумкин. Фермент фаоллигини аниқлашни экспериментал усулларига фотометрик, флуориметрик, биолюминесценция, хемилюминесценция ва электрохимик усуллар киради.

Фотометрик усул. Иммунофермент таҳлилларда фермент фаоллигини қайд қилишда фотометрик усул айниқса кенг қўлланилади. Бу усулда фермент субстрати сифатида шундай маҳсулот ишлатиладигани, унинг таъсирида реакция жараёнидаги субстрат ўз рангини ўзгаради ёки ўзгаришга учраган бирикма ранги ўзгаради. Рангли бирикмалар 400-700 нм тўлқин узунликдаги электромагнит нурларни ютади. Эритманинг оптик зичлиги маълум бир диапозонда маҳсулот концентрациясига тўғри пропорционал бўлади, яъни Бугер-Ламберт-Бер қонунига буйсунади. Оптик зичликни ўлчаш учун спектрофотометр ишлатилади.

Флуориметрик усул. Бу усулда субстрат ҳосил қилган маҳсулот флуориметрик усулида қайд қилинади. Фотонни ютган молекулалар асосий электрон ҳолатдан қўзғалган ҳолатга ўтади. Қўзғалган молекулаларни асосий ҳолатга ўтиши, бунда ортиқча

энергия иссиклик энергиясига айланиши, бироқ электрон асосий ҳолатга айланиб нур кванти ажратиши билан кечадиган флуоресценция деб номланадиган қайтар жараён кузатилиши ҳам мумкин. Молекулани қўзғалган ҳолатдан асосий ҳолатга айланишида энергияни қисман йўқотилиши ҳисобига чиқадиган нурни тўлқин узунлиги, ютилган нурни тўлқин узунлигидан доимо катта бўлади. Қўзғалган ҳолатдан асосий ҳолатга айланган молекулалар ажратган нур, φ квант чиқишини белгилайди. Флуоресценция интенсивлиги адсорбциялаган намуна нур миқдорига пропорционалдир. Шундай қилиб у эриган маҳсулот концентрацияси ва нур интенсивлигининг мутлоқ қийматларига тўғри пропорционалдир. Бунда фотометрияга ўхшаб адсорбциялаган намунанинг нисбий интенсивлиги қийсланади. Ушбу далил флуориметрик усул фотометрик усулга нисбатан эритмадаги моддани аниқлашни 1 ва 2 баробар сезгирлигини оширади.

Биолюминесценция ва хемолюминесценция усули. Бунда ферментли реакциялар энергияси ёруғлик нурлари шаклида амалга оширилади. Ферментли реакциялар тезлиги нур интенсивлиги бўйича люминометр ёрдамида қайд этилиб турилади. Биолюминесценция реакцияси люциферазалар ва бактериялар билан катализланади, водород пероксидни циклик гидрозидларини (хемолюминесценция реакцияси) оксидланиш реакцияси эса хрен пероксидазаси билан катализланади.

Электрохимик усул. Иммуно таҳлилларда нишон сифатида ишлатиладиган фермент фаоллигини аниқлашда электрохимик усул ҳам қўлланилади. Бундай ҳисоблагичлар лойқа муҳитдаги ферментли реакциялар тезлигини аниқлашга имкон беради. Иммунофермент таҳлилларида антиген ва антитанача нишони сифатида фермент ёки субстрат ишлатилиши мумкин. Агар нишон сифатида фермент ишлатилса, танланган детекция усули фермент концентрациясига пропорционал равишда сигнални қайд этилишини таъминлаши керак. Агар нишон сифатида субстрат

ишлатилса субстрат концентрациясига пропорционал равишда сигнални қайд этилишини таъминлаши керак. Биринчи ҳолатда маркёр ролини фермент ўйнаса (у антиген ёки антитанача молекуласи билан ковалент боғланади), иккинчи ҳолатда маркёр ролини детектор (эркин фермент) ўйнайди.

Иммунофермент таҳлилларнинг иммунохимик боскичлари ўтказиб бўлингандан сўнг намунадаги ферментни каталитик фаолиги аниқланиши шарт, яъни иммунохимик реакциянинг нишон ферменти концентрацияси аниқланиб олинishi керак. Шунини ҳам такидлаш керакки иммунофермент таҳлиллар доимо бир хил шароитда стандарт ва ўлчанаётган намуна билан қиёсланиб аниқланади. Шунинг учун тезлик ва концентрация пропорционал бўлиши шарт бўлмаган талабдир. Ферментли реакцияда ҳосил бўладиган маҳсулот миқдори ва тизимдаги фермент миқдори ўртасидаги ўзаро мослик мавжудлиги етарли ҳисобланади. Бироқ маълум бир диапазондаги концентрация пропорционаллиги шартини бажрилиши экспериментни юқори аниқлигини таъминлаб беради ва усулнинг назарий моделини тузиш ҳамда мақбуллаштиришга имкон беради.

Иммунофермент таҳлилларда ишлатиладиган нишон ферментлар.

Иммунофермент таҳлилларда нишон сифатида ферментларни қўллаш тамоёили, эритмадаги ферментни фавкулотда юқори сезгирликда қайд этишга асосланади. Агар одатдаги спектрофотометрик ёки флуориметрик усуллар орқали 10^{-7} моль/л концентрацияларда ҳосил бўлган маҳсулот қайд этилса, ферментларларда эса бу кўрсаткич 10^{-13} моль/л. ташкил қилади. Бундан ташқари ферментли реакция вақтини чўзиш ҳисобига ферментни аниқлаш чегарасини сезиларли даражада камайтириш ва ҳосил бўлган маҳсулотни қайд этиш сезгирлигини ошириш мумкин бўлади. Шу жиҳатдан қаралганда ферментли реакциялар детекциясида люминесцентли усуллар ҳамда бирламчи ферментли реакция маҳсулотларини ферментли детекциялашга асосланган

усуллар келажакли ҳисобланади. ИФТ да нишон ферментларни танлаб қўллаш бўйича маълум бир талаблар мавжуд бўлиб, уларни асосийлари қуйидагилардан иборат;

-паст концентрацияларда нишонни аниқловчи юқори сезгирлик ва солиштирма каталитик фаоллик;

-ферментларни антиген ёки антитанача билан конюгат ҳосил қилганда химиявий модификациядан кейин ҳам юқори фаолликни сақлаб қоладиган етарлича тоза фермент препаратлари;

-оптимал шароитларда антигенни антитанача билан ўзаро таъсирининг барқарорлиги;

-фермент концентрациясини аниқлаш усулининг оддийлиги ва сезгирлиги.

Гетероген иммунофермент таҳлилларда (қаттиқ ташувчи юзасида иммобилизацияланган реагент ишлатиладиган) хрен пероксидаза, ишқорий фосфатаза ва β -D галактозидаза энг кўп ишлатилади. Бу учта ферментлар пикомоляр концентрацияларда аниқланилади.

Хрен пероксидаза ферменти ишлатиш учун энг қулай бўлиб, у ўзида енгил оксидланувчи перйодли углевод қолдиғини сақлаб, у орқали антиген ёки антитанача билан ферментларни боғлаши мумкин. Периоксидазалар фаоллигини фотометрик усулда аниқлаш учун субстрат тизими таркибига перикс билан оксидлашда рангли бирикмалар ҳосил қиладиган хромогенлар ишлатилади.

Глюкозооксидазалар каталитик фаоллиги пероксидазалар каби хромогенлар орқали қайд этилади, бироқ уни сезгирлиги пероксидазага нисбатан бирмунча пастдир. Ферментнинг асосий устунлиги қон зардобиде унинг тўлиқ бўлмасли, ушбу ферментни гомоген усулларда ишлатиш имконини беради (ИФТ барча босқичлари учун реагент сифатида сувли эритма ишлатилади).

Ишқорий фосфатаза ва унинг конюгатлари юқори турғунликда ва паст чегараларда аниқлансада, бироқ у нисбатан қиммат туради. Ҳозирги кунда эритмадаги бир неча минг молекула ишқорий фосфатазани детекция қилиш имконини берадиган юқори сезгирликдаги (субстрат сифатида НАДФ молекуласи

ишлатилишига асосланган) ферментатив тизимлар ишлаб чиқилган. Ферментли гидролиз натижасида ҳосил бўлган НАДФ маҳсулоти кофактор регенерацияли ферментли тизим орқали аниқланади. Гомоген ва гетероген усуллардаги таҳлилларда β -D галактозидаза ҳам кенг қўлланилади. У глюкоза ва галактозалар ҳосил бўлиши билан борадиган лактоза гидролизини катализлайди. Агар табиий субстрат урнига 4 метилумбеллиферил β -D галактозид ишлатиладиган бўлса, гидролиз жараёнида флуориметрик усулда аниқланадиган галактоза ва 4 метилумбеллиферон ҳосил бўлади.

Барча тест тизимларда юқори солиштирма каталитик фаолликка эга бўлган, қулай ва тургун ҳамда детекция қилишни оддийлиги туфайли хрен пероксидаза ферменти ишлатилади. Ҳозирги кунда субстрат реагент сифатида кўпинча ортофенилендиамин (ОФД) ёки оксидланиш маҳсулоти фотометрик йўл билан аниқланадиган водород пероксид ва тетраметилбензидин (ТМБ) ишлатилади. Ферментли реакцияларни тухтатиш учун барча текширилаётган ва назорат қилинаётган намуналарга тенг миқдорларда “стоп реагент” қўшилади. Кўпинча “стоп реагент” сифатида олтингугурт кислотаси ишлатилади. Олинган натижалар 450-490 нм тўлқин узунлигидаги спектрофотометрик усулда аниқланади.

Иммунофермент таҳлиллар усулларининг таснифи. Бугунги кунда иммунофермент таҳлилларнинг жуда кўп турли хил вариантлари ишлаб чиқарилган бўлиб, улар тамойил ва иккинчи даражали жиҳатлари билан бир-биридан фарқ қилади. Мавжуд илмий адабиётларда ИФТ ларнинг ягона ва аниқ белгиланган таснифи ҳозирча ишлаб чиқилмаган ва бу умумий қонуниятларни аниқлаш ҳамда турли усуллар имкониятларини қиёсий баҳолашни қийинлаштириб юбормоқда. Одатда иммунофермент таҳлиллар гетероген ва гомоген, яъни таҳлилнинг барча босқичлари ёки қаттиқ фазада ёки фақат эритмада ўтказиш тамойили асосида ўтказилади.

Иммунофермент таҳлиллардаги илк жараён, таҳлил қилинаётган биологик намунадаги антигенни специфик антитанача ёрдамида

аниқлаш босқичидир. Иммунохимик комплекслар ҳосил бўлиш жараёни аффинлик, компонентлар концентрацияси ва реакция шароитларига асосланган жиддий миқдорий нисбатларда олиб борилади ва таҳлил қилинаётган биологик намунанинг илк концентрациясини аниқлаш орқали, ҳосил бўлган иммун комплекс миқдори аниқланади. Антигенларни таҳлил қилишни шу ҳолатда баҳолашнинг қуйидаги икки йўли мавжуд;

-ҳосил бўлган комплекс концентрациясини бевосита ўлчаш;

-реакцияга киришмай қолган эркин ҳолатдаги антитаначалар орқали концентрацияни аниқлаш.

Иккинчи ҳолатда ҳосил бўлган иммун комплекслар сони кўшилиб эркин ҳолатда қолган антитаначалар ва антигенларнинг умумий сонининг фарқини аниқлаш орқали баҳоланади.

Иммунофермент таҳлилларнинг классик (намунали) усули антитаначалар билан антигенлар иштирокида преципитат (чўкма) ҳосил бўлишига асосланган бўлиб, бироқ преципитация жараёнини визуал қайд қилиш учун компонентларни юқори концентрацияларда бўлиши ва реакцияни узок муддатлар давомида ўтказиш керак бўлади. Шу билан бирга бундай реакция натижаларини ҳамма вақт ҳам бир хилда шарҳлаб бўлмайди ва кўпчилик ҳолатларда улар сифатий ва ярим сифатий хусусиятга эга бўлади. Бундан ташқари кўпчилик бир валентли антигенлар (гаптенлар), масалан, гормонлар ва дори бирикмалари учун бу усуллар яроқсиз ҳисобланади. Эритмада ҳосил бўлган антиген-антитанача комплексини индикация қилишда, агар реакция тизимидаги илк компонентлардан бирига нишон фермент киритилган бўлса, унга мос юқори сезгирликдаги физик-химик усуллар орқали енгил детекция қилиш мумкин бўлади. Шу мақсадда изотопли, ферментли, флуоресцентли, парамагнитли нишонлар жуда қулай бўлиб, уларни ишлатиш иммунохимиявий усулларни сезгирлигини миллион марта ошириш, таҳлил вақтини эса бир неча соатгача камайтириш имконини беради. Комплекс

ҳосил бўлиш жараёни эса жиддий миқдорий нисбатларда ўтказилиши керак бўлади.

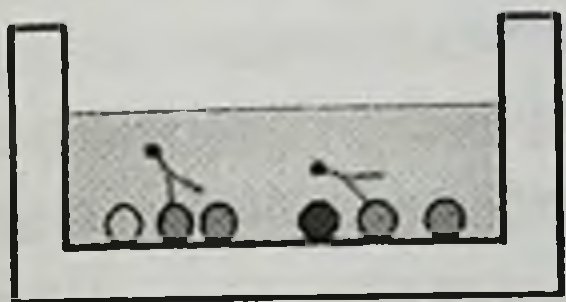
Микропланшет форматдаги гетероген ИФТ. Комплекс ҳосил бўлиши билан борадиган таҳлилларни самарали амалга ошириш учун комплексни эркин компонентлардан тўлиқ тозалаш зарур бўлади. Агар антиген антитанача жуфтлигининг бирор бир компоненти қаттиқ ташувчи билан мустаҳкам боғланса (иммобилизация), ушбу вазифа осон ҳал қилинади. Иммобилизация эритма агрегациясини олдини олишга имконият беради ва ҳосил бўлган комплексни эркин компонентлардан физик ажралишини амалга оширади. Антитаначаларни қаттиқ ташувчига боғланиши иммунофермент таҳлилларнинг қаттиқ фазали (гетероген) усулини бошлаб берди.

Қаттиқ фазали иммунофермент таҳлилларни амалиётда кенг қўллаш учун антитаначаларни ва антигенларни сорбцион боғлашда ташувчи сифатида 96 та чуқурчадан иборат махсус полистирол ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эгадир. Полистерол юзасида антитаначаларни сорбцияланиши 1960-йилларнинг ўрталарида аниқланган бўлиб, илк бор радиоиммунологик усулларда ишлатилган. Иммунофермент таҳлиллар амалиётига полистерол тизимни жорий қилиниши, ўтказиладиган таҳлиллар сонини сезиларли даражада кўпайтиришга ва усулини бажарилишини осонлаштирилишига имконият яратди. Планшетни ҳар бир чуқурчасидаги нишон ферментни каталитик фаоллигини бир вақтда аниқлаш, ювиш ва реагентни қўшиш босқичини автоматлаштиришга имкон берадиган махсус ускуна конструкция қилинган.

Клиник лаборатор текширишлар учун иммунофермент таҳлилларнинг гетероген (қаттиқ фазали) микропланшет варианты айниқса кенг тарқалган. Полистирол микропланшет чуқурчасининг юзаси қаттиқ фаза сифатида ишлатилиб, унга тест тизим таркибига кирувчи маълум антигенлар ёки антитаначалар (бу ҳолатда у иммуносорбент дейилади) адсорбцияланган бўлади.

Иммуносорбентни аниқланадиган антитаначалар ёки антигенлар билан ўзаро специфик реакцияси давомида қаттик фазада фиксацияланадиган иммун комплекс ҳосил бўлади. Реакция жараёнига қатнашмайдиган субстанция ва ортикча реагентлар кўп марта қайта-қайта ювиш орқали ажратиб ташланади. Бундай схема реакция компонентларини бир-биридан ажратиш жараёнини соддалаштириш имконини беради.

Бевосита ИФТ. Ушбу бевосита иммунофермент таҳлили усулда инкубация вақтида антиген тоза чуқурча юзасига бириктирилади. Текшириладиган биологик материал миқдори ферментли реакция жараёнида специфик нишон фермент билан боғланган антигеннинг антитаначаси ёрдамида детекцияланиши таъминланади.



1- расм. Бевосита ИФТ

Турли рангдаги айланалар бу зардобдан чуқурчага қўйилган турли хил антигенлардир. Бинафша нуқтали Y- бу ранг реакциясини таъминлайдиган фермент билан нишонланган антитаначалар.

Антигенлар чуқурча юзасига ёпишгунча бўлган муддатларда (15-30 минут) биологик материал (қон зардоби, шиллик ажратма, суртма) тоза чуқурчага жойлаштирилади. Сўнгра чуқурчага (1-расмга қаралсин) аниқланадиган антигенларни антитаначалари қўшилади. Масалан, сифилисда, сифилис қузатувчисига қарши антитаначалар қўшилади. Ушбу текшириладиган биологик материал ва антитаначалар аралашмаси бир муддат (30 минутдан 4-5 соатгача) яъни антитаначалар ўзининг антигенларини топиши ва у билан боғланиши учун қолдирилади. Биологик намунада антигенлар қанча кўп бўлса, шунча кўп антитаначалар у билан боғланади. Ортикча миқдорда қўшилган антитаначаларни барчаси ҳам антигенлар билан боғлана олмайди. Агар биологик намунада антиген бўлмаса, бирор бир антитанача изланатган антиген билан

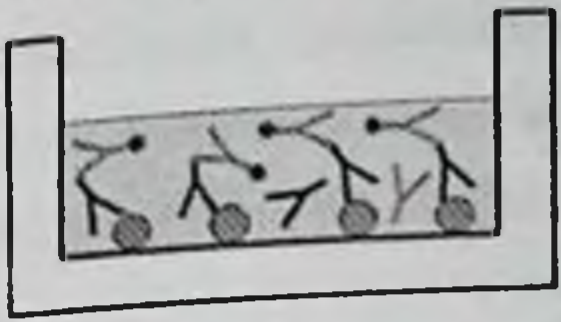
боғлана олмайди. Ортикча антитаначаларни олиб ташлаш учун чуқурчадаги аралашма тўкилади (ёки декантация усулида ювиб ташланади). Натижада ортикча антитаначалар олиб ташлангандан сунг фақат чуқурча юзасига ёпишган ва антиген билан боғланган антитаначалар қолади.

Кейинги босқич ферментли реакция бўлиб, ювилган чуқурчага ферментли эритма қўшилади ва 30-60 минут қолдирилади. Ушбу фермент антитанача билан боғланадиган махсулот билан (специфик нишон) яқинлиги мавжуд. Ферментни реакцияга киришиши натижасида специфик нишон (субстрат) рангли махсулотга айланади. Қўшилган специфик нишон фермент антитаначалар билан боғланади ва рангли реакция махсулоти концентрацияси антитаначалар концентрациясига тенг бўлади. Антитаначалар концентрацияси антигенлар концентрациясига тенг бўлади.

Билвосита ИФТ. Ушбу билвосита иммунофермент усулида аниқланадиган антигенларни аниқлаш учун специфик нишон фермент билан боғланган антитаначалар ишлатилади. Ушбу специфик нишон ферментли реакцияни субстрати ҳисобланади. Гетероген усуллар ичида таҳлилларни биринчи босқичи (бунда аниқланадиган модда билан боғланиш юз беради) иммунохимик ўзаро таъсирларнинг типига қараб рақоботли ва рақобатсиз бўлади. Агар тизимда фақат таҳлил қилинаётган бирикма ва унга мос боғланиш марказлар (антиген ва специфик антитанача) қатнашса, бу усул рақобатсиз дейилади. Агар тизимнинг биринчи босқичида бир вақтнинг ўзида таҳлил қилинаётган бирикма ва унинг аналоги (таҳлил қилинадиган бирикма фермент билан нишонланган ёки таҳлил қилинаётган бирикма қаттиқ фазада иммобилизация қилинган бўлса) специфик боғланиш марказларининг чегараланган микдорлари қатнашса бу усул рақоботли дейилади.

Билвосита рақобатсиз ИФТ. Антиген билан сорбцияланган чуқурчани қаттиқ юзасига олдиндан текширилган антигенларнинг антитаначаларини сақловчи биологик материал (кўпинча одам кон

зардоби ёки плазмаси) қўйилади. Биологик намунада антитаначалар борлиги аниқланади.

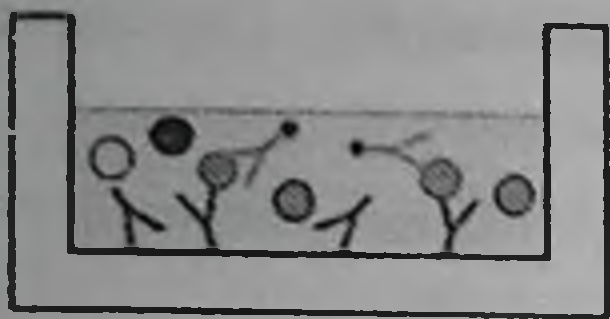


2- расм. Билвосита рақобатсиз ИФТ.

Яшил айланалар-чуқурча юзасига иммобилизация қилинган антигенлар. Y, Y, Y, Y -қон зардобидан олиниб чуқурчага қўйилган антитаначалар. Бинафша нуқтали Y-рангли реакциясини (конъюгат) таъминайдиган фермент билан нишонланган антитаначалар.

Инкубация вақтида биологик материалдан намуна олинади ва текширилатган антитаначалар антигенлар билан боғланади ва шу йўл билан чуқурча юзасида иммобилизацияланади. Боғланмаган (2-расмга қаралсин) антитаначалар ювиш орқали ажратиб ташланади. Чуқурчага конъюгат қўйилади, яъни аввалдан ферментга (биринчи босқичда иммобилизацияланган антитаначалар билан боғланиш хусусиятига эга бўлган хрен пероксидаза) боғланган антитаначалар қўйилади. Агар чуқурчада биринчи босқичда иммун комплекслар ҳосил бўлса, унда конъюгат иккинчи инкубацияда у билан боғланади. Боғланмаган конъюгат эса кейинги ювиш орқали ажратиб ташланади. Кейинчалик чуқурчага ферменти таъсирида рангли маҳсулот ҳосил қиладиган субстрат, хромогенли реагент қўйилади. Буни қўйидагича ифодалаш мумкин. Антиген→Антитанача→Антитанача-К. Шундай қилиб бевосита усулдан фарқли равишда бу усулда текширилатган антитаначалар тоза чуқурча юзасига ёпиштирилмасдан планшетдаги иммобилизацияланган антиген билан боғланади.

“Сэндвич”. Бу усул билвосита рақобатсиз гетероген иммунофермент таҳлилларнинг бир варианты бўлиб, унда иммуносорбент сифатида антитаначалар қатнашади.



3- расм.Сэндвич усули

Турли хил рангдаги айланалар-зардобдан чуқурчага қўйилган турли антигенлар.

Ҳ-чуқурча юзасига иммобилизация қилинган антитаначалар.

Бинафша нуктали Ҳ- рангли реакцияни таъминлайдиган фермент билан нишонланган антитаначалар.

Антитаначалар билан иммобилизацияланган ташувчига таҳлил қилинаётган антигенлар қўшилади. Инкубация жараёнида қаттиқ фазанинг биринчи босқичда антиген- антитанача комплекси ҳосил бўлади. Сўнгра (3-расмга қаралсин) ташувчи боғланмаган компонентлардан ювиб ташланади ва нишонланган ферментли специфик антитанача қўшилади.

Иккинчи инкубациядан кейин, фермент билан антитаначалар конъюгатининг ортиқчаси олиб ташлангандан сўнг, текшириляётган антигенларни бошланғич концентрациясига пропорционал бўлган ташувчининг фермент фаоллиги аниқланади. Ферментли реакция (рангли реакция) водород пероксид ва субстрат иштирокида ўтиб, пероксидаза реакцияси жараёнида ва текширишнинг охириги босқичларида бошланғич рангли маҳсулотга оксидланади. Ранг интенсивлиги аниқланадиган специфик антитаначалар миқдорига боғлиқ бўлади. Реакция натижаси спектрофотометрик ёки визуал баҳоланади. Буни қуйидагича ифодалаш мумкин. Антитанача → (Антиген) → Антитанча – К.

Специфик иммун комплексни аниқлаш босқичида боғланган молекулалар ва нишон антитаначалар орасида антигенни сиқилиши сабабли “сэндвич” номини олган. Ушбу схемага аналогик равишда антитаначаларни аниқлаш учун тест тизими ишлатилади, бироқ бу ерда иммуносорбент сифатида антигенлар ишлатилиб, конюгат эса нишон ферментнинг антиген эритмасидан иборат бўлади.

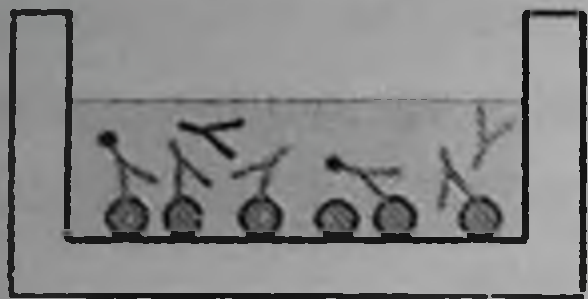
“Сендвич” усули антигенлар юзасида камида иккита олиб ташланадиган фазовий антиген детерминант мавжуд бўлган ҳолатларда ишлатилади. “Сендвич” усули вирусли гепатитлар, ОИВ инфекцияси, ЦМВ, герпес, токсоплазмоз ва бошқа турли инфекцияларни иммунфермент диагностика қилишда ишлатилади. Кўп сонли тест тизимлар шу форматга асосланади.

Ҳозирги вақтда стрептавидинли ва биотинилли моноклонал антитаначалар ишлатиладиган тест тизимлар (турли-туман эпитоплари юқори даражада тозаланган специфик моноклонал антитаначалар аралашмаси) қўлланилади. Биологик намуна юзаси стрептавидин билан қопланган микрочуқурчага қўшилиб, сўнгра биотинилли антитаначалар ҳамда нишон ферментли (конюгат) антитаначалар қўйилади. Аралаштирилгандан сўнг чуқурчаларда реакция натижасида стрептавидин билан боғланган “сэндвич” комплекси ҳосил бўлади. Боғланмаган компонентлар ювиб ташланади. Субстрат билан инкубация қилингандан сўнг чуқурчадаги эритмани нисбий зичлиги фотометрик усулда аниқланади. Ушбу тизимни ўзига хослиги шундан иборатки, планшет деворидан ферментли реакцияни ажралиши кузатилиб, ранг ҳажми кўпайиб боради ва аналитик жиҳатдан ушбу тест юқори сезгирликка эга бўлади.

Рақобатли (конкурентли) ИФТ. Рақобатли иммунофермент таҳлилларда аниқланадиган антигенлар ёки антитаначалар иммуносорбентлар билан боғланиш жойи учун нишон антигенлар ёки конюгат антитаначалари билан рақоботлашишади. Бу типдаги таҳлиллар кўпинча юқори концентрацияли антигенлар ва фақат битта антиген боғловчи марказга эга бўлган гормонларни аниқлашда ишлатилади. Қаттиқ фазали рақобатли иммунофермент таҳлилларнинг бевосита ва билвосита форматлари мавжуд.

Бевосита рақобатли ИФТ. Бевосита рақобатли иммунофермент таҳлилларда қаттиқ фазада иммобилизациялаган специфик антигенлар ишлатилиб, нишон ферментлар ва нишонланмаган

антитаначалар иммобилизацияланган антигенлар билан боғланиш учун рақобатлашишади.



4- расм. Бевосита рақобатли ИФТ

Кўк айланалар-чуқурча юзасига иммобилизация қилинган антигенлар. Y , Y , Y , Y -зардобдан чуқурчага қўйилган антитаначалар.

Бинафша нуқтали Y -ранг реакциясини (конъюгат) таъминлайдиган фермент билан нишонланган антитаначалар.

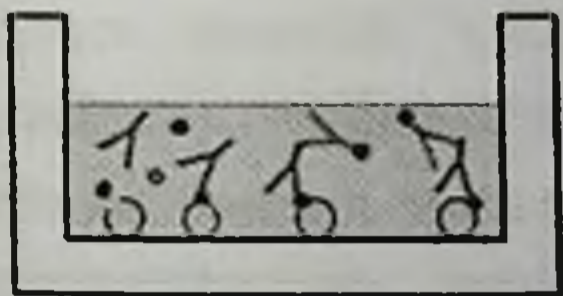
Антигенлар билан сорбитланган планшет юзасидаги чуқурчага текширилаётган биологик намуна (одам қон плазмаси ёки зардоби) ва нишон ферментли антитаначалар (конъюгат) қўйилади. Инкубациялангандан кейин нишонли ва (4-расмга қаралсин) нишонсиз ферментлардан иборат икки турдаги иммун комплекслар ҳосил бўлади. Текширалаётган намуна қанча кўп нишонланмаган антитаначалар сақласа, нишонли антитаначалар билан рақобат шунча кучли бўлади ва нишонли иммунокомплекс шунча кам ҳосил бўлади.

Боғланмаган компонентлардан ювиб ташлангандан сўнг, унга хромогенли реагент қўшилади ва қаттиқ фазада ҳосил бўлган специфик иммун комплексларнинг фермент фаоллиги қайд этилади. Бунини қўйидагича ифодалаш мумкин. Антиген \rightarrow Антитанача + Антитанача – К.

Шундай қилиб бевосита рақобатли иммунофермент таҳлилларда детекцияланадиган сигнал ўлчами антигенлар концентрациясига қарама-қарши равишда боғланган бўлади. Бевосита рақобатли иммунофермент таҳлилларнинг устунлиги унинг босқичлари сонини камлиги ҳисобига уни автоматлаштиришни осонлиги бўлса, камчилиги эса ферментли конъюгатларни синтезлаш усулларини мураккаблиги ҳамда фермент фаоллигига намуна компонентларини таъсир қилиши мумкинлигидир.

Билвосита рақобатли ИФТ. Билвосита рақобатли иммунофермент таҳлиллар утказиш учун нишон ферментли антитаначалар (специфик ёки иккиламчи) ва қаттиқ фазада иммобилизацияланган оқсил ташувчи антигенлар конюгатлари ишлатилади. Текширилаётган қон зардобдаги антитаначалар ёки антигенлар (ювилганда ажраладиган) қаттиқ фазадаги (ювилганда ажралмайдиган) иммобилизацияланган антиген билан боғланиш босқичида рақобат юз беради.

Антитаначаларга нишонланган антитаначалар конюгати қўшилади ва оптик зичлиги аниқланади. Агар биологик намунада ўлчанадиган махсулот умуман бўлмаса, чуқурча юзасида иммобилизацияланган оқсил ташувчи барча антитаначалар антигенлар билан боғланади ва ювилганда улар чуқурчада қолади ҳамда детекцияланадиган сигнал юқори бўлади. Агар текширилаётган зардобда улчанадиган махсулот кўп миқдорда бўлса (яъни эритмада улар эркин ҳолатда бўлса), антитаначаларнинг бир қисми бу махсулот билан боғланади, қолган қисми эса иммобилизациялашгани билан боғланади. Эркин ҳолатда бўлган антитаначалар (зардобдаги антигенлар билан боғланган) ювилганда олиб ташланади ва чуқурчада антигенлар билан иммобилизация қилинган антитаначалар детекцияланган сигнал беради.



5- расм. Билвосита рақобатли ИФТ

Катта сариқ айланалар-чуқурча юзасида иммобилизацияланган антиген оқсил конюгат.

Кичик қизил, яшил ва мовий айланалар-зардобдан чуқурчага қўйилган турли хил антигенлар.

У - Аниқ антигенга специфик бўлган нишонланмаган антитаначалар.

Бинафша нуқтали-ранг реакциясини (конъюгат) таъминлаб берадиган фермент билан нишонланган иккиламчи антитаначалар.

Ташувчи юзасига оксил конюгати иммобилизация қилиниб, унга аниқланаётган антигенлар сақловчи эритма ва фиксацияланган нишонланмаган специфик антитаначалар концентрацияси кўшилиб инкубация қилинади. Боғланмаган компонентлар (5-расмга қаралсин) ажратиб ташлангандан сўнг, фиксацияланган нишонланган иккиламчи антитаначалар кўшилади. Инкубациядан ва ювилгандан кейин каттик фазада ҳосил бўлган специфик иммун комплексларнинг фермент фаоллиги детекция қилинади. Буни қуйидагича ифодалаш мумкин. Антиген- $K \rightarrow (\text{Антитанача}) + \text{Антиген} \rightarrow \text{Антитанача} - K$.

Детекцияланадиган сигнални тўлқин узунлиги бевосита рақобатли усулдаги каби аниқланадиган антигенлар концентрациясига тескари пропорционал бўлади. Универсал реагентларни нишонланган антитаначаларни аниқлашда қўллаш, турли антигенларга қарши антитаначаларни аниқлаш имкониятини беради. Бундан ташқари таҳлил қилинаётган намуна ва нишон реагентларни турли босқичларда киритилиши, намуна таркибидаги нишон ферментнинг каталитик хусусиятларига турли омиллар таъсирини бартараф этади. Бироқ таҳлилнинг бундай чизмаси кўшимча босқичлар киритилиши туфайли уни ўтказишни мураккаблаштириб юборади.

Гомогенли ИФТ. 1972-йил Рубенштейн ўз ходимлари билан биргаликда барча иммунофермент таҳлилларни каттик фазасиз ўтказишни янги йўлини ишлаб чиқишди ва гомогенли иммунофермент таҳлиллар (инглизча "EMIT"-enzyme multiplied immunoassay technique) номи билан аташди. Ушбу усул эркин ҳолатдаги ва иммунохимик комплекслардаги нишон ферментларнинг каталитик хусусиятларини фарқларини ҳисоблаб чиқишга асосланади. Унинг асл моҳияти паст молекуляр массали антигенларни лизоцим ферменти билан боғлашдан иборат. Ферментларнинг фаол марказлари антитаначалар комплекси билан

бактериал ҳужайра девори ҳисобланган макромолекляр субстратга кира олмайди. Аниқланадиган антигенларни концентрацияси ошган сари фаолсиз конюгатнинг антитаначалар билан ҳосил қилган комплексининг концентрациялари пасая борди, жумладан ферментли реакцияларни қайд этадиган параметрлар кўтарилади. "ЕМІТ"-таҳлилининг сезиларли афзаллиги бу таҳлил қилинаётган биологик намунанинг кичик ҳажмдалиги (5-50 мкл) ва таҳлил қилинаётган бирикмани эркин ва нишонлаш босқичларга ажралмаслигига асосланган юқори тезликда (2-5 мин) аниқланишидир. Усулнинг камчилиги эса гетероген усулга (1 мкг/л) нисбатан паст сезгирлиги ва фақат паст молекуляр антигенларни аниқлашидир.

ИФТларнинг ўзига ҳослиги ва муаммолари.

Исталган иммунохимик усуллардаги таҳлиллар каби иммунофермент таҳлилларда ҳам сохта мусбат ва сохта манфий натижалар кузатилиши мумкин. Масалан, сохта мусбат натижалар куйидаги ҳолатларда кузатилади;

-ревматоидли омилда, яъни одам организми ўзининг иммуноглобулин G сига қарши иммуноглобулин M ни ишлаб чиқариши ҳисобига;

-турли тизимли касалликларда, модда алмашинуви ёки дори воситалар қабул қилиганда ҳосил бўладиган антитаначалар ҳисобига;

-янги тўғилган чақолоқларда онанинг иммуноглобулин G сига қарши болада ишлаб чиқарилган иммуноглобулин M ҳисобига;

-турли инфекциялардаги суперантиген таъсирида келиб чиқадиган поликлонал фаоллашиш синдромида.

Амалда эса бу тусатдан кўпчилик кўзгатувчиларга қарши специфик бўлмаган антитаначалар титрининг кўтарилиши билан намаён бўлади. Антитаначаларни аниқлашдаги сохта манфий натижалар

иммун танқислиги ҳолатларида ва реакцияни қўйиш жараёнидаги техник хатоликлар билан асослаш мумкин.

Антигенлар билан боғлиқ ИФТларнинг асосий типлари.

Ишлатиладиган антигенларга қараб иммунофермент таҳлиллар қуйидаги типларга бўлинади;

-лизатли, бунда натив антигенлар аралашмасидан фойдалинади,
-рекомбинатли, бунда ген инженерия усулида олинган қўзғатувчини маълум бир оқсилни антиген аналогидан фойдаланилади,
-пептидли, бунда химиявий усулда синтезланган оқсил фрагментларидан фойдаланилади.

ИФТ лар усулларининг ривожланиши ва истиқболлари.

Иммунофермент таҳлиллар ривожланишини асосий йўналиши лизатли тест тизимидан (биринчи авлод) рекомбинантли ва пептидли тест тизимига қаратилган йўналишдир. Рекомбинатли оқсил олиш технологияси исталган антиген аналогини етарли даражада тоза ҳолда олишга имкон беради. Юқори сифатли рекомбинантли тест тизим яратиш учун турли-туман антигенлар ичидан юқори иммуногенли ва юқори спецификлигини танлаб олиш керак бўлади. Бундан ташқари рекомбинант оқсилни сифатли тозалаш катта аҳамиятга эга. Идеал ҳолатда 100% специфик ва юқори сезгирликдаги рекомбинант тест тизимини олиш мумкин. Амалда эса ҳамма вақт ҳам буни имконияти йўқ. Ҳозирги вақтда пептидли иммунофермент таҳлилларга асосланган тез ва юқори аниқликдаги квантиферонли тестлар қўлланилмоқда.

Иммунофермент таҳлилларда энг муҳим вазифалардан бири, бу юқори сезгирликни сақлаб қолган ҳолда, таҳлил вақтини сезиларли даражада камайтириш йўллари топишдир. Улардан бири иммунофермент таҳлилларни автоматик қурилмалар яратиш орқали амалга оширишдир.

Текширилаётган антигенларни аниқлашда унинг маълум бир қисмига специфик бўлган моноклонал антитаначалардан кенг фойдаланиш имкониятлари яратилмоқда. Тегишли антитаначаларни танлаш орқали, турли-туман доиралардаги бирикмаларни идентификация қилишга имкон берадиган жуда мураккаб иммунохимик тизимларни яратиш имконияти мумкин бўлади.

Иммунофермент таҳлиллар усуллари доимо ривожланиб боради. Бир томондан текшириш объектлари кенгаймоқда, бошқа томондан усуллар чуқур таҳлил қилинмоқда ва такомиллаштирилмоқда. Бу эса таҳлилларни соддалаштирилишига олиб келди, уни ишлаш вақти ва реагент харажатлари камайди. Маркёр сифатида ишлатиладиган янги ферментлар қидирилмоқда. Шундай қилиб ген инженерия усулларини жорий қилишдан олдин биологик муҳитдан антитаначалар ажратиб олиш, кейин ҳашоратлар ҳужайраларидан фойдаланиш мумкин бўлади ёки керакли биологик хусусиятларни сақлаб қолган зарур оксилни ишлаб чиқариш учун нисбатан тозаланган ва барқарор сақлаш анча осон бўладиган E. Koli зарур бўлади.

Иммунофермент таҳлилларни афзалликлари.

Иммунофермент таҳлиллар ёрдамида касалликлар этиологияси, уни ривожланиш босқичлари ва одам учун хавфлилик даражалари аниқланиши мумкин. Иммунофермент таҳлилларнинг афзалликларига қуйидагилар киради;

- юқори сезгирлик, яъни 0,05 нг/мл гача бўлган концентрацияларда аниқлаш имконияти;
- текширилаётган биологик материалнинг минимал ҳажмидан фойдаланиш имконияти;
- иммунофермент таҳлиллар учун зарур бўлган барча ингредиентларни барқарор (бир йилгача ёки ундан кўп) сақланиши;

- реакция жараёнини ўтказишни оддийлиги;
- инструментал (сифатий ва миқдорий) ва визуал ҳисоблаш имкониятлари;
- реакцияни барча босқичларини автоматлаштириш имконияти;
- диагностик тўпламларнинг нисбатан арзонлиги;
- экологик хавфсизлиги ва арзонлиги туфайли иммунофермент таҳлилларни стандарт текширишлар тоифасига кириши.

Иммунофермент таҳлилларни камчиликлари.

Иммунофермент таҳлилларни камчиликларига қуйидагилар киради;

- иммунофермент таҳлиллар ўтказиш учун нимани излаш кераклигини олдиндан билишлик: врач касалликни табиати тўғрисида олдиндан тахмин қилиши керак бўлади,
- иммунофермент таҳлиллар юқумли касалликлар кўзгатувчиси ва унинг специфик хусусиятларини аниқлаб бера олмайди.
- иммунофермент таҳлиллар фақат беморда антиген ёки антитаначалар борлигини кўрсатади ҳолос, одам танасидаги бегона микроорганизм мавжудлигидан гувоҳлик беради.
- иммунофермент таҳлиллар ўта аниқ, аммо арзон бўлмаган таҳлил бўлиб, унга оқилона ёндашиш керак бўлади, олинган натижалар малакали мутахассислар томонидан интерпретация (шарҳланиши) қилиниши керак.

Иммунофермент таҳлилларни шарҳлашни асосий тамойиллари.

Иммунологик таҳлилларни шарҳлашни қуйидаги тамойиллари мавжуд.

1. Иммунологик таҳлиллар фақат муайян бир бемор мисолида, касалликни клиник кўриниши, динамикаси, анамнези ва

бошқа лаборатор маълумотлар билан биргаликда тўлақонли клиник шарҳланиши керак.

2. Иммунологик таҳлилларни комплекс таҳлил қилиш, ҳар бир кўрсаткични алоҳида таҳлил қилишдан кўра кўпроқ маълумот беради. Яллиғланиш жараёнларининг турли фазаларида маълум бир кўрсаткичдаги ўзгаришларни ижобий ёки салбий белги деб ҳисоблаш мумкин.

3. Ҳаққоний иммунологик ўзгаришлар лаборатор кўрсаткичларнинг сезиларли даражада ўзгариши билан кечади (меъёрнинг 40-50% ва ундан ортиқ). Иммунологик кўрсаткичлардаги биров ўзгаришлар мутлоқ соғлом одамларда ҳам кузатилиши мумкин.

4. Диагностик жараёнларда клиник маълумотлар ҳал қилувчи рол ўйнайди ва иммунологик кўрсаткичлар ёрдамчи диагностик ва прогностик аҳамиятга эга бўлади. Клиник кўриниш мавжуд бўлган патологик ҳолатларда иммунологик кўрсаткичларда ўзгаришларнинг бўлмаслиги, иммун тизимнинг алоҳида бўғинларини функцияларини ўрганишни талаб қилади.

5. Иммунологик кўрсаткичларни динамикада кўриш (айниқса клиник динамикасига нисбатан) касалликнинг диагностика қилишда ва прогностлашда кўпроқ маълумот беради.

6. Муайян беморда меъёрнинг индивидуал кўрсаткичлари диагностик ва прогностик аҳамиятга эга (ёши, сурункали касалликлари мавжудлиги, зарарли омилларнинг таъсири, дори воситалар билан даволашни ҳисобга олган ҳолда) бўлади.

7. Иммунологик кўрсаткичларни баҳолашда уларни мутлоқ қийматлари эмас, балки иммунологик кўрсаткичларининг нисбати асосий аҳамиятга эга бўлади.

8. Иммунологик кўрсаткичларини баҳолашда озик-овқат маҳсулотлари истемол қилиш, жисмоний фаоллик, кўркув ҳисси ва куннинг вақти билан боғлиқ ўзгаришлар ҳисобга олиниши керак.

9. Иммунологик кўрсаткичлардаги ўзгаришлар билан касалликни клиник кўриниши (диссоциация синдроми) ўртасидаги

номувофиклик, жараёнларнинг салбий ривожланишидан далолат беради.

10. Ёт омилларнинг антигенлиги қанчалик юқори бўлса ва унинг кириб бориш зонаси қанчалик катта бўлса, яллиғланиш жараёни шунчалик ёрқинроқ намаён бўлади. Шу туфайли иммунологик таҳлилларда ҳам аниқ ўзгаришлар кузатилиши, бу эса иммун тизим жавоб реакциясини адекватлигидан далолат беради. Лейко ва иммунограммадаги ўзгаришларнинг бўлмаслиги, иммун тизим ишида етишмовчилик мавжудлигини (адекват бўлмаган) кўрсатадиган нохуш аъломатдир. Бундай мос келмасликни ўз вақтида аниқлаш врачнинг асосий вазифаларидан биридир.

11. Иммунофермент таҳлилларга макроорганизмда патологик жараёнлар мавжудлиги, патологик жараёнларни ривожланиши, ривожланиш шакллари, даво мақсадларини аниқлаш, уни баҳолаш, терапевтик чоралар қўлланилгандаги ўзгаришларни кузатиш, профилактик чораларни белгилаш ва унинг самарадорлигини баҳолаш воситалари сифатида қараш керак бўлади.

ПОЛИМЕРАЗА ЗАНЖИРИ РЕАКЦИЯСИ

Полимераза занжири реакцияси замонавий молекуляр биологияда туб бурилиш қилган усуллардан бири бўлиб, юқумли касалликлар кўзгатувчисини аниқлашда юқори сезгирлик ва спецификликга (95-100%) эгадир. Полимераза занжири реакцияси бу молекуляр биологиядаги экспериментал усул бўлиб, биологик материалдаги нуклеин кислотанинг (ДНК) маълум бир кичик ўзгармас фрагментини кўп сонли кўпайтиришдан иборатдир. Бошқача қилиб айтганда исталган биологик материалдаги (қон зардоби, тўқима, суюқлик) изланаётган микроорганизм (вирус, бактерия, замбруғ) нуклеин кислотасининг маълум бир ўзгармас фрагментини идентификация қилиш ва уни сезиларли даражада кўпайтиришга асосланган молекуляр биологиянинг экспериментал усулидир. Бошқача қилиб айтганда, ушбу усул орқали улкан самон ғарами ичидаги игнани самон ғарамини титмаган ҳолда игнани топиш ва ундан игна ғарамини ясашдир.

Полимераза занжири реакцияси усулини яратилиши ҳам узок муддатли илмий изланишлар натижасидир. 1868-йилда И. Ф. Мишер йирингдан ДНК молекуласини ажратиб олган бўлишига қарамасдан, XX-аср бошларигача ДНК молекуласини ўзида ирсий маълумотларни сақлашига умуман аълокаси йўқ деб ҳисобланиб келинган эди.

1944-йилга келиб ДНК молекуласи ирсий маълумотларни ташувчиси эканлиги О. Эвер, К. Маклауд ва М. Маккарт томонидан исботлаб берилди. 1952-йилда Херши ва Чейз зарарланган хужайрага бактериофагнинг факат нуклеин кислотаси ўтишини илмий тажрибада орқали амалда кўрсатиб беришиб, ирсий маълумотлар нуклеин кислоталари орқали берилишини илмий жиҳатдан исботлаб беришди.

1953-йилда М. Уилкинс ва Р. Франклинларни ДНК молекуласини рентген суратлари ҳамда Чаргафф қоидасига асосланишиб, Ф. Крик ва Д. Уотсон, ДНК молекуласи кодини сирини очишди ва

1962-йилда Нобел мукофотига сазовар бўлишди. 1971-йилда Кьерре ДНК молекуласини праймер иштирокида суний равишда синтезлаб олди. 1983-йилда Кару Mullis синтезланадиган ДНК фрагментларини йиғиш (амплификация) усулини (ПЗР) таклиф қилди ва 1993-йилда Нобел мукофотига сазовар бўлди.

Полимераза занжири реакцияси усули суний шароитда (*in vitro*) ферментлар ёрдамида микроорганизм нуклеин кислотасининг маълум бир аниқ ўзгармас фрагментини кўп марта танлаб нусхалашга асосланган. Бундай ҳолатларда ушбу фрагмент урганилаётган биологик намунада мавжуд бўлсагина ва фақат белгилаб қуйилган шартларга жавоб бера олсагина ушбу фрагментдан нусха кучирилади. Тирик организмларда ДНК амплификациясидан (репликация) фарқли равишда, ДНК молекуласининг нисбатан қисқа фрагменти полимераза занжири реакцияси ёрдамида кўпайтирилади (амплификация). Одатда полимераза занжири реакцияси жараёнида нусхаси кучирилаётган ДНК молекуласи фрагментининг узунлиги 3000 жуфт асослардан ошмаслиги (3 kbp) керак. Ҳар хил полимеразалар ва қўшимча моддалардан фойдаланган ҳолда, маълум бир шароитда полимераза занжири реакцияси ёрдамида узунлиги 20-40 минг жуфт асослардан иборат бўлган ДНК молекуласи фрагментлари ҳам аниқланиши мумкин. Бу эса эукариотик хужайраларнинг хромосомаларидаги ДНК нинг узунлигидан сезиларли даражада камдир. Масалан, инсон геноми тахминан 3 миллиард жуфт асослардан иборат.

Полимераза занжири реакцияси таҳлилларини ўтказиш учун оддий ҳолатларда қуйидаги компонентлар керак бўлади;

- амплификация қилиш керак бўлган ДНК молекуласини маълум бир қисмини ўз ичига олган ДНК матрицаси,
- керакли ДНК молекуласи фрагментининг турли хил занжирларини қарама-қарши учларини тўлдирувчи (комплементар) иккита праймер,

-термостабил ДНК полимераза, ДНК молекуласининг полимерланиш реакциясини катализловчи фермент. Полимераза занжири реакциясида ишлатиладиган полимераза ферменти узок вақт давомида юқори ҳароратда фаол ҳолатда сақланиб туриши керак. Шунинг учун термофиллардан ажратиб олинган (*Thermus aquaticus* (Taq полимераза), *Pyrococcus furiosus* (Pfu полимераза), *Pyrococcus woesei* (Pwo полимераза), *Thermus thermophilus* (Tth)-полимераза ва бошқалар) ферментлар қўлланилади,
-дезоксирибонуклеозидтрифосфатлар (dATP, dGTP, dCTP, dTTP),
-полимераза ферментини ишлаши учун зарур бўлган Mg^{2+} ионлари,

-зарур реакция шароитларини таъминлаб берувчи буфер эритма (рН, эритманинг кучли иони, тузлар, сугир зардоби альбумини).

Полимераза занжири реакциясининг спецификлиги матрица ва 18-30 асосли қисқа синтетик олигонуклеотидлардан иборат праймерлар ўртасида комплементар комплекс ҳосил бўлишига асосланган. Праймерларнинг ҳар бири икки занжирли матрицанинг битта занжирга комплементар бўлади (бир-бирини тўлдиради) ва ампликация қилинадиган фрагментнинг боши ва охирини чегаралайди. Матрица праймер билан гибридлангандан (дурагайлаш) сўнг (отжиг-юмшатиш-тоблаш, термик ишлов бериш усулларида бири) у тобланади. Матрицани комплементар занжири ДНК полимераза учун праймер (уруғ, қолип) бўлиб хизмат қилади. Праймерларнинг энг муҳим характеристикаси бу праймер ва матрица комплексининг эриш ҳарорати (T_m) ҳисобланади.

Полимераза занжири реакциясида праймер узунлиги ва нуклеотид таркиби ёки қиздириш ҳарорати нотўғри танланган тақдирда, матриксли ДНК нинг бошқа фрагменти билан қисман комплементар комплекслар ҳосил бўлиши, бу эса специфик бўлмаган маҳсулотларни ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин. Полимераза занжири реакциясида эриш нуқтасининг юқори чегараси полимеразанинг оптимал ҳарорати билан чекланиб, унинг фаоллиги $80^{\circ}C$ дан юқори ҳароратларда пасаяди.

Полимераза занжири реакциялари учун праймерлар танлашда кўйидаги мезонларга риоя қилиш тавсия этилади;

-GC (барча гуанинлар ва цитозинлар таркиби) 40-60% ташкил қилиши керак;

-праймерлар (T_m фарқлари 5°C дан ошмаслиги) бир-бирига яқин бўлиши керак;

-специфик бўлмаган иккиламчи тузилмаларни (соч турмалари ва димерлар) бўлмаслиги;

-3'-учида гуанин ёки цитозин бўлиши (улар матрикс молекуласи билан учта водород боғланишлар ҳосил қилиб, гидридланишни янада барқарор қилади) керак.

Полимераза занжири реакцияси амплификаторда (вакти-вакти билан совутиш ва иситишни таъминлайдиган қурилма) одатда камида $0,1^{\circ}\text{C}$ аниқликда амалга оширилади. Замонавий амплификаторлар "иссиқ старт", Touchdown полимераза занжири реакциясидаги каби мураккаб дастурларни ҳам ўрнатишга имкон беради. Амплификация қилинган молекулалар кейинчалик 4°C даражада сақланади. Ҳозирги вақтда реал вақт тартибида полимераза занжири реакцияси учун флуоресцентли детектор билан жихозланган қурилмалар ишлаб чиқарилган. Бу қурилмаларда автоматлаштирилган тизимлар ва микропланшет жойлаштириш учун автоматик қопқоқ ва махсус бўлим мавжуд.

Одатда полимераза занжири реакциясида 20-35 цикл амалга оширилади ва уларнинг ҳар бири уч босқичдан иборат бўлади ва улар кўйидагилардан иборат бўлади.



6-расм. ПЗРда "плато" эффекти.

I-босқич. Полимераза занжири реакциясини денатурация босқичи. Икки занжирли ДНК матрицани ажратиб олиш учун ДНК занжири 0,5-2 минут давомида 94-96°C ҳароратгача қиздирилади (ёки термостабил полимераза ишлатилса 98°C ҳароратгача қиздирилади). Ушбу босқич айнитиш (денатурация) босқичи деб (7-расм) номланиб, унда икки занжирли ДНК молекуласи орасидаги водород боғлар узилади. Одатда биринчи циклдан олдин матрица ва праймерларни тўлиқ денатурацияга учтатиш учун реакция аралашмаси 2-5 дақиқа давомида иситилади.

II-босқич. Полимераза занжири реакциясини юмшатиш (тоблаш) босқичи. ДНК занжирлари бир-биридан ажралиб бўлгач, реакция ҳарорати пасайтирилади ва шундай ҳароратда праймерлар бир занжирли матрицага боғлана олиши мумкин бўлади. Ушбу босқич юмшатиш деб аталади. Юмшатиш ҳарорати праймерларнинг таркибига боғлиқ бўлади ва одатда праймерларнинг юмшатиш ҳароратидан 5 даража камроқ бўлган тақдирда юмшайди. Полимераза занжири реакциясида тоблаш ҳароратини нотўғри танлаш, праймерларни матрицага (юқори ҳароратда) ёмон боғланишига ёки нотўғри жойга боғланишига ва специфик бўлмаган маҳсулотларнинг ҳосил бўлишига олиб келади (паст ҳароратларда). Юмшатиш босқичининг вақти 30 секундни ташкил этади ва шу вақт ичида полимераза бир неча юз нуклеотидларни синтез қилишга муваффақ бўлади. Шунинг учун эриш ҳарорати 60°C ҳароратдан юқори бўлган праймерларни танлаш ва бир вақтнинг ўзида 60-72°C ҳароратда эриш ва элонгация (чузиш) босқичига утиш тавсия этилади.

III- босқич. Полимераза занжири реакциясини элонгация (чузиш, узайтириш) босқичи. ДНК полимераза матрикс занжирини қолип праймер ёрдамида репликация қилади. Бу босқич элонгация босқичи деб аталади. Полимераза матрикс билан боғланган праймернинг 3'-учидан иккинчи занжирни синтезлашни бошлайди ва матрикс бўйлаб ҳаракатланиб, 5 'дан 3' гача бўлган йўналишда янги занжирни синтез қилади. Узайтириш босқичини ҳарорати

Полимераза занжири реакциясида специфик реакция махсулотининг миқдори (праймерлар билан чекланган) назарий жиҳатдан $2n-2n$ га пропорционал равишда кўпаяди (бу ерда n - реакция цикларининг сони). Аслида хар бир циклнинг самарадорлиги 100% дан кам бўлиши ҳам мумкин. Шу туфайли специфик реакция махсулотларининг миқдори $P-(1+E)^n$, тенг бўлади (бу ерда P махсулот миқдори, E циклнинг ўртача самарадорлиги).

Полимераза занжири реакциясида "узун" ДНК нусхаларининг сони ҳам чизикли равишда кўпайиб боради. Шунинг учун реакция махсулотларининг маълум бир қисм устунлик қилади. Зарур махсулотлар реагентлар миқдори, ингибиторлар ва ёндош махсулотлар билан геометрик равишда ошиб боради. Реакциянинг охириги цикларида кўпайиш секинлашади, бу "плато эффекти" деб номланади (6-расм). Полимераза занжири реакциясини қуйидаги турлари мавжуд.

1. Ички полимераза занжири реакцияси (инглизча. Nested PCR). Бу ички полимераза занжири реакцияси, реакция жараёнидаги ёндош махсулотларни камайтириш мақсадида ишлатилади. Бунинг учун икки жуфт праймерлар ва кетма-кет келадиган иккита полимераза занжири реакция амалга оширилади. Иккинчи жуфт праймерлар биринчи реакция махсулоти ичидаги ДНК фрагментини амплификация қилади.

2. Инвертирланган полимераза занжири реакцияси (инглизча. Inverse PCR). Ушбу усул ДНК нинг керакли кетма-кетликдаги кичик бир ҳудуди маълум бўлган ҳолатларда ишлатилади. Ушбу усул, айниқса геномга ДНК киритилгандан кейин қўшни кетма-кетликни аниқлаш зарурати тўғилган ҳолатларда айниқса фойдалидир. Инвертирланган полимераза занжири реакциясини ўтказиш учун чеклаш фрагментлари билан бирга, бир қатор ДНК кесмалари ҳам керак бўлиб, кейин фрагментларни бирлаштириш (лигатция) амалга оширилади. Натижада маълум бўлган бўлақлар, номаълум минтақанинг иккала учида пайдо бўлади. Шундан кейин

полимераза занжири реакцияси одатдагидек бажарилиши мумкин бўлади.

3.Тескари транскрипцияли полимераза занжири реакцияси (инглизча. Reverse Transcription PCR, RT-PCR). Полимераза занжири реакциясининг ушбу турида РНК молекуласидаги маълум бир кетма-кетликни амплификация қилиш, ажратиш ёки аниқлаш учун ишлатилади. Ананавий полимераза занжири реакциясидан олдин мРНК матриксида бир занжирли ДНК молекуласи ревертаза ёрдамида синтез қилинади ва полимераза занжири реакцияси учун матрикс сифатида ишлатиладиган битта занжирли ДНК олинади. Ушбу усул кўпинча генлар қаерда ва қачон экспрессия қилинишини аниқлашда ишлатилади.

4.Асимметрик полимераза занжири реакцияси (инглизча. asymmetric PCR). Бу усул асосан асл ДНК нинг занжирларидан бирини амплификация қилиш зарур бўлган ҳолатларда қўлланилади. Бу айрим секвеннирлаш ва гибридлаш усуллари учун қўлланилади. Полимераза занжири реакцияси одатдагидек амалга оширилсада, бироқ праймерлардан бири жуда кўп микдорларда олинади. Полимераза занжири реакцияси юқори тобланиш ҳароратида амалга оширилади ва шу билан барча цикллар давомида самарадорлик сақланиб қолинади.

5. Микдорий полимераза занжири реакцияси (Q-PCR) ёки реал вақт тартибидаги полимераза занжири реакцияси (инглизча Real-time PCR, qPCR, qRT-PCR). Бу полимераза занжири реакциясига асосланган лаборатор усул бўлиб, бир вақтнинг ўзида ДНК молекуласини микдорий жиҳатдан улчаш ва уни амплификация қилишда ишлатилади. Реал вақт тартибидаги полимераза занжири реакцияси усули бир вақтнинг ўзида биологик намунадаги ДНК молекуласининг специфик кетма-кетлигини детекция қилиш ва микдорий аниқлашни (нусхалар микдорини бевосита улчаш, ёки нисбий киритилган ДНК нусхасини улчаш ёки қушимча калибрланган генлар нусхасини улчаш) ўзида бирлаштиради. Ушбу усул ПЗР нинг умумий тамойилларига асосланган бўлиб, асосий

фарқи, реал вақтда амплификация қилинган ДНК миқдорлари ҳар бир амплификация циклини охириги босқичида улчанади. Ушбу усулда реакция маҳсулоти тўплангандан кейин, унинг миқдорини аниқлаш учун флуоресцент билан нишонланган праймерлар ёки ДНК зондлари ишлатилади, ёки Sybr Green I флуоресцентли интеркаляцияли буёқдан фойдаланилади (бирок SYTO 13 дан фойдаланилса янада яхши бўлади) ва у икки занжирли ДНК билан боғланади.

6. SYBR Green I. Бу реал вақт тартибида полимераза занжири реакцияси маҳсулотини флуоресцен зондлар ёки праймерларга эҳтиёж сезмасдан ўтказиш ва миқдорини аниқлашда оддий ва тежамкор бўлган вариантдир. Амплификация жараёнида SYBR Green I буёғи полимераза занжири реакцияси маҳсулотларининг майда чуқурчасига киритилади ва боғланмаган буёққа қараганда кўк лазер кучли флуоресцент сигнал чиқаради. SYBR Green I барча маълум бўлган реал вақтдаги полимераза занжири реакцияси асбоблари билан мос келади. SYBR Green I учун ютилишнинг максимал даражаси 494 нм. Буёқ спектрида асосийсига қўшимча равишда иккита кичик 290 нм ва 380 нм қўшимча максимал ютилиш мавжуд. SYBR Green I учун максимал ютилиш 521 нм (яшил) дир.

7. Зинали полимераза занжири реакцияси (Touchdown PCR). Ушбу усул орқали праймерларнинг специфик бўлмаган боғланишларининг таъсири пасайтирилади. Зинали полимераза занжири реакциясининг биринчи цикллари эришни мақбул ҳароратидан юқори бўлган ҳароратларда ўтказилади ва бир неча цикллardan кейин эриш ҳарорати мақбул ҳароратларгача пасайтирилади. Бу муолажа праймер ўзининг барча комплементар занжирларининг узунлиги бўйича гибридланиши учун қилинади. Шу эриш ҳароратида праймер қисман комплементар заржир бўйича гибридланади. Агар праймер учун боғланиш ҳудудлари кўп бўлса, ДНК геномида праймернинг қисман гибридланиши специфик бўлмаган амплификацияланишига олиб келади. Кўпчилик

ҳолатларда биринчи 10 та цикллар эриши 72-75°C ҳароратларда утказилиши мумкин, сунгра дарҳол макбўл ҳароратларгача, масалан, 60-65°C ҳароратларгача пасайтирилади.

8. Полимераза занжири реакциясининг молекуляр колониялари усули (инглизча Colony-PCR Colony). Акриламидли гел полимераза занжири реакциясининг барча компонентларини ўз юзасида полимиризация қиладиган усулдир. ДНК нинг таҳлил қилинадиган ҳудудида молекуляр колониялар ҳосил бўлиши билан кечадиган амплификация жараёни бўлиб утади.

9. Узун фрагментли полимераза занжири реакцияси (инглизча Long-range PCR). Бу полимераза занжири реакциясининг модификацияси бўлиб, ДНК молекуласининг узун ҳудудларини (10 минг ва ундан ортиқ асосларга эга) амплификация қилишда ишлатилади. Бунда иккита полимераза аралашмаси ишлатилиб, улардан бири Тақ-полимераза бўлиб, бир утишда ДНК нинг узун занжирини синтезлайди, иккинчиси эса ДНК полимераза 3'-5' экзонуклеазали фаолликга эга Pfu полимеразадир. Иккинчи полимераза биринчи полимераза қилган хатоликларни тўғрилаш учун керак бўлади. Pfu полимераза комплементар бўлмаган нуклеотидларни чиқариб ташлайди. Полимераза аралашмаси 50:1 нисбатларда ёки 100:1 нисбатларда олинади, яъни Тақ-полимераза Pfu-полимеразага нисбатан 25-100 марта кўп миқдорда олинади.

10. RAPD (инглизча Random Amplification of Polymorphic DNA). Бу полиморф ДНК молекуласини ногоҳон танланган ҳудудини амплификация қилиш усули бўлиб, генетик жиҳатдан кетма-кетлиги бир-бирига яқин микроорганизмларни бир-биридан фарқ қилишда ишлатилади. Ушбу усулда унча катта бўлмаган (10 п.н га яқин) битта праймер қўлланилади. Ушбу праймер текширилаётган микроорганизм ДНК сининг ногоҳон танланган ҳудудига қисман комплементар бўлади. Праймернинг узунлиги, унинг таркиби ва ҳароратига қараб, текширилаётган микроорганизмлар ДНК ларини бир-биридан қониқарли равишда фарқ қилиш мумкин бўлади.

11. Специфик гуруҳли полимераза занжири реакцияси (инглизча. group-specific PCR). Бу бир тур ичидаги микроорганизмлар ёки турли турлар ўртасидаги яқин қариндош микроорганизмлар ДНК ларини кетма-кетлигини, шу кетма-кетликга консерватив бўлган праймерларни қўллаб, уларни аниқлашдан иборат. Масалан, турга специфик бўлган генлар аро спейсерни рибосомли 18S ва 26S генларга универсал бўлган праймерлар орқали амплификация қилиш. 18S ва 26S генларни кетма-кетлиги турлар ичида консерватив ҳисобланади ва шунинг учун бу генлар ўртасидан барча текширилаётган турлар утади.

12. Беқиёс полимераза занжири реакциясининг (инглизча unique PCR). Бу усул специфик гуруҳли ПЗР га қарама-қарши усул бўлиб, бунда бир-бирига қариндош бўлган, аниқ бир олинган кетма-кетликдаги ДНК молекулалари амплификация қилишда праймерлар танлаб олинади.

13. Иссиқ старт ишлатиладиган полимераза занжири реакцияси (инглизча. Hot-start PCR). Бу ДНК полимераза ишлатиладиган полимераза занжири реакциясининг модификацияси бўлиб, бунда полимераза фаоллиги хона ҳароратида антитаначалар ёки антитаначасимон унча катта бўлмаган Affibody типидagi молекулалар билан тусиб қуйилади. Яъни полимераза занжири реакцияси вақтида то биринчи денатурациягача антитаначалар билан тусиб қуйилади. Одатда биринчи денатурация 95 °C ҳароратда 10 минут давомида утказилади.

14. Вертуал полимераза занжири реакцияси (инглизча. in silico PCR, рақамли ПЗР, электрон ПЗР, e-ПЗР). Праймерлар кетма-кетлиги (ёки ДНК зондлари) руйхатини ишлатилиб, назарий жиҳатдан полимераза занжири реакцияси компютер таҳлилини математик усули бўлиб, текширилаётган геном ДНК си, хромасомалар, айлана ДНК ёки ДНК нинг бошқа ҳудудларини потенциал амплификациясини олдиндан башорат қилиш мақсадида ишлатилади.

Полимераза занжири реакциясининг асосий тамойиллари.

1. Полимераза занжири реакциясида икки дона праймер орқали ДНК молекуласининг фрагментини амплификация қилиш.
2. Полимераза занжири реакциясида амплификация жараёнини 30-40 циклда ўтказиш.
3. Полимераза занжири реакциясининг ҳар бир циклда ҳарорат тартибини ўзгартириб туриш.
4. Полимераза занжири реакцияси жараёнида термостабиль ДНК-полимеразадан фойдаланиш.
5. Полимераза занжири реакцияси жараёнида 30 цикл давомида амплификация қилинадиган ДНК фрагментларини 1000 000 000 мартагача кўпайтириш.
6. Полимераза занжири реакцияси кинетикаси “плато” эффектига чиқиш билан (реакциянинг охириги циклларида кўпайиш секинлашиши) якунланиши.

Полимераза занжири реакциясининг афзалликлари.

1. Полимераза занжири реакциясининг юқори спецификлик (95-100%).
2. Полимераза занжири реакциясининг юқори сезгирлик (95-100%).
3. Полимераза занжири реакцияси орқали исталган биологик намунани текшириш мумкинлиги.
4. Полимераза занжири реакцияси орқали биологик намуна минимал ҳажмда бўлса ҳам текшириш мумкинлиги.
5. Полимераза занжири реакцияси орқали бактериологик экишда усмайдиган микроорганизмларни (вируслар, хламидиялар, микоплазмалар) аниқлаш мумкинлиги.
6. Полимераза занжири реакцияси бевосита усул бўлиб, юқумли касалликлар диагнозини тасдиқлаб беради.
7. Универсаллик. Полимераза занжири реакцияси билан исталган биологик материал текширилиши мумкин (сулак, қон, балғам, шиллик ажратмалар).

8. Максимал тез натижа бериши (4-5 соатда).
9. Полимераза занжири реакцияси орқали исталган ўткир ва сурункали юқумли касаллик аниқланиши мумкин.

Полимераза занжири реакциясининг камчиликлари.

1. Полимераза занжири реакциясини утказиш учун мутлоқ тоза (стерил) бино талаб қилинади.
2. Полимераза занжири реакциясини утказиш учун махсус материал, праймер керак бўлади.
3. Полимераза занжири реакциясини утказиш учун махсус тайёрланган юқори малакали ходим керак бўлади.
4. Полимераза занжири реакциясининг юқори сезгирлиги (95-100%) унинг камчилиги бўлиб хизмат қилиши ҳам мумкин (биологик намунадаги ДНК ёки РНК нинг излари ҳам мусбат натижа бериши мумкин).
5. Айрим юқумли касалликлар учун полимераза занжири реакцияси учун олинадиган биологик намуна вақтини билиш керак бўлади.
6. Сохта мусбат натижа беришлиги. Полимераза занжири реакцияси улик ва тирикни фарқига етмайди.
7. Полимераза занжири реакцияси учун турли тест тизимларни ишлатилиши натижасида турли клиникалардаги текширишлар турлича бўлиши мумкин.
8. Микроорганизмларни ўзгарувчанлиги.

Полимераза занжири реакцияси натижаларини шарҳлаш.

1. Мусбат натижа (аниқланди). Текширилаётган биологик намунада изланаётган қузғатувчини мавжудлини кўрсатади.
2. Манфий натижа (аниқланмади). Текширилаётган биологик намунада изланаётган қузғатувчини мавжуд эмаслигини кўрсатади.

ВИРУСЛАРГА ҚАРШИ ИММУТИТЕТ

Вируслар (лотинча, *virus*-заҳар) ҳужайра шаклига эга бўлмаган юқумли агентлар бўлиб, фақат ҳужайра ичида ишлаб чиқарилиб (репликация), барча типдаги тирик организмларни (бактериялар, ўсимликлар, ҳайвонлар) шикастлайди. Айрим вируслар фақат бошқа вируслар иштирокидагина (сателлит вируслар) репликация беради. Вируслар ердаги барча эко тизимларда аниқланган бўлиб, ҳужайрадан ташқари муҳитда жойлашса, мустақил заррача (вирион) деб номланади. Вирус зарралари икки ёки уч компонентдан; ДНК ёки РНК шаклдаги генетик материалдан (айрим вируслар масалан, мимивируслар иккала тип молекулаларни ҳам сақлайди), ДНК ёки РНК молекуларни химоя қилувчи оксил қобикдан (капсид) ва липид пардадан (айрим вирусларда) тўзилган бўлади. Вируслар капсиди борлиги учун вируссимон инфекциялардан (вирионлар) фарқ қилади. Вируслар облигат паразитлар бўлиб, ҳужайра ташқарисида ўз сонини кўпайтира олмайди ва тирикликга хос белгиларни намаён қилмай биополимерлар ҳолатида мавжуд бўлади. Вируслар тирик паразитар организмлардан асосий ва энергетик моддалар алмашинуви ва тирик тизимларнинг мураккаб элементи бўлган трансляция аппаратини (оксил синтези) йўқлиги билан фарқ қилади. Вирусларнинг улчами ўртача 20 нм дан 300 нм гачани ташкил қилади.

Вируслар макроорганизм ҳужайрасига киришигача бўлган йўлда турли хил носпецефик тўсиқлар ва қаршилиқларга дуч келади. Макроорганизмни инфекциялардан химояланишида бош ролни иммун тизим эмас, балки турли механизмлар орқали организмга тушган микроорганизмларни механик равишда организмдан чиқариб ташланиши (клиренс) уйнайди. Нафас олиш тизимидаги сурфактант маҳсулотлар, балғам, цилиар эпителий киприкчалар ҳаракати туфайли шиллиқни силжиши, йўтал, акса, ичак пересталтикаси, ичак шираси ва шиллиқ ишлаб чиқариш

(инфекцияларда ич утиши), терини кучиб тушиши, янгиланиб туриши, қичишиш ва бошқалар клиренс механизмларига киради. Организмга тушган микроорганизмларни клиренс механизми бартараф эта олмаган ҳолатларда специфик бўлмаган иммун тизим ишга тушади.

Вируслардан ҳимояланишда вирусни тарқалишини чеклаш ва инфекция кирган жойда фиксацияланишида яллиғланиш реакцияси ҳам муҳим рол уйнайди. Бу ерда қон ҳужайраларидан (макрофаглар, табиий киллерлар) ташқари, вирусни киришига қарши универсал реакция бўлган умумий ва локал тана ҳароратини кутарилиши, муҳит кислоталигини ошиши ҳам муҳим рол уйнайди.

Вирусли инфекцияларда тўғма иммунитет (тери копламлари, шиллик қаватлар, қон зардоби ва бошқа биологик суюқликлар, фагоцитозга учратувчи ҳужайралар; нейтрофиллар, моноцитлар, макрофаглар, табиий киллерлар, иситма (бевосита таъсир қилиб, айрим мураккаб вируслар репликациясини пасайтириши мумкин) каби омиллар бирламчи ҳимоя тўсиғи бўлиб хизмат қилади.

Тўғма ҳимоя ва вирусга қарши иммунитет.

1- жадвал

2-

Вирус Локализацияси	Специфик бўлмаган қаршилик омиллари	Ушбу локализацияга таъсир қилувчи иммун тизим омиллари
Тери	Тери тўсиқлари (рН, эпидермис), носпецифик омиллар	
Шиллик парда	Шиллик, эпителий, секрет, рН муҳитлар	Фагоцитлар (макрофаглар

	(ошқозон шираси кислоталари), ферментлар, вироцид омиллар (β -дефензинлар ва бошқалар)	ванейтрофиллар), секретор Ig, интерферонлар, ТК, $^+$ Т-хужайралар, В-хужайралар
Қон плазмаси	Вирусни боғловчи оксиллар, СРО, комплемент	Интерферонлар, фагоцитлар, ТК, антитаначаларни IgM, IgG, IgD синфлари, Т-киллерлар, комплемент
Хужайра мембранаси	Вирус учун рецепторларни бўлиши ёки бўлмаслиги, маҳаллий яллиғланиш	Хужайрада вируслар учун Т-лимфоцит рецепторлари (масалан, CD4 ёки CD8), антитанача, Т-киллерлар
Хужайра ичи	Хужайра интерферонлари томонидан фаоллаштирилган ферментлар	Специфик Т-киллерлар, антитаначалар

Инфекцион жараённи илк босқичи одатда вирусларни организм химоя тизимлари билан ўзаро курашидан иборат бўлади. Организмнинг тери қопламаси ва шиллик пардалар энг биринчи химоя тўсиқларидир. Тери қопламаси ва шиллик пардаларнинг бутунлиги бузилган ҳолатларда шошилиш носпецифик химоя механизмлар (тўғма иммунитет омиллари) ишга тушади. Улар

ичида интерферонлар, табиий киллерлар ва макрофагларни вирусга қарши фаоллиги алоҳида урин эгаллайди.

Вируслар тўғма ҳимоя тўсиқларидан ўта олган ҳолатлардагина Т-киллерлар, Т-хелперлар ва вирусга қарши антитаначалар пайдо бўлиши билан кечадиган специфик иммун жавоб реакцияси бошланади.

Вирусга қарши иммунитет табиий тўғма ҳимоя (тери, шиллик парда, ҳужайравий; табиий киллерлар, макрофаглар, гуморал; интерферонлар, комплемент тизими) ва адаптив иммунитет (ҳужайравий; цитотоксик Т-ҳужайралар CD8, CD4, гуморал; вирусга қарши антитаначалар) омилларига боғлиқ бўлади.

Вирусли инфекцияларда иммун жавоб реакциясини ўзига хослиги, вирусларни ҳужайра ичи облигат паразити эканлиги, унинг ўзига хос тузилиши ва кўпайиши ҳамда патогенезининг ўзига хослиги билан белгиланади.

Касаллик кўзғатувчилари билан макроорганизм иммун тизими ҳужайралари ва молекулалари ўртасидаги ўзаро таъсирлашув жараёни юқумли касалликлар ривожланишини белгилаб беради. Том маънода кўзғатувчини кучи ва “заковати” вирусли инфекциялар ва иммунитет каби икки тизимни бир-бирига динамик равишда қарама-қарши туриши билан намаён бўлади. Агар вирус ҳужайрада “яширинган” бўлса ва ҳужайра апаптозини тусиб тўрган бўлса, иммун тизим Т-киллерлар ёрдамида кўзғатувчини аниқлаб, организмни ундан халос қилади. Улар зарарланган ҳужайра юзасида жойлашган вируснинг унча катта бўлмаган оксил фрагментини аниқлаб, апатоз йўли орқали уларни (зарарланмаган кўшни ҳужайраларга зарар етказмасдан) нобуд қилишади. Агар Т-киллерлар зарарланган ҳужайралар юзасида кўзғатувчини белгиларини аниқлай олишмаса, ёрдамга юқори сезгирликга эга бўлган табиий киллерлар (NK) келишади.

Гарчи вируслар типик токсинлар ҳосил қилмасида, бироқ шикастланган тўқимада тўпланган вирионлар, вирус компонентлари ва парчаланган ҳужайра маҳсулотлари қонга чиқиб

токсик таъсир кўрсатади. Токсинларни қонга тушуши жавоб реакция бўлган иситма ва яллиғланиш реакциясини келтириб чиқаради. Иситма вирусли инфекцияларда организмни умумий жавоб реакцияси бўлса, яллиғланиш эса кўп компонентли маҳаллий реакциядир. Яллиғланишларда парчаланган маҳсулотлар зарарсиз ҳолатларга келиши, репарация ва регенерация жараёнлари туфайли шикастланган тўқима инфилтрацияси кузатилади. Шу билан бир вақтда иммунитетни ҳужайравий ва гуморал реакцияси ривожланади.

Вирусли инфекцияларни илк босқичларида специфик бўлмаган киллерлар ва антитаначаларни IgM-синфи курашни бошлайди. Сўнгра гуморал ва ҳужайравий иммунитетни асосий омиллари ишга тушади. Бироқ ундан аввалроқ, зарарланишни биринчи соатларида вирусларга жавобан организм ҳужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган секретор оксиллар оиласига мансуб бўлган интерферонлар тизими ишга тушади. Бу ходиса ўткир вирусли инфекцияларда кузатилади. Вирус билан ҳужайрани ўзаро таъсирлашувида ҳужайра нобуд бўлмаса, латент яъни симптомсиз ёки персистентли сурункали вирусли инфекция ривожланади. Кейинчалик вируслар экспрессияси, вирус оксиллари ва вирионлар ҳосил бўлиши, вирусларга қарши антитаначалар синтезланишини келтириб чиқаради. Шу босқичда латент инфекция манифест инфекцияга ўтади ва касалликни илк клиник белгилари пайдо бўлади.

Организм вирус билан учрашганда интерферон ишлаб чиқарилиши (вирус билан зарарланган ҳужайра томонидан ишлаб чиқариладиган интерферон, вирус билан зарарланмаган ҳужайраларни вирусга қарши туриш ҳолатини рағбатлантиради) зарарланишга қарши энг тез жавоб реакция бўлиб, иммун тизимни специфик ҳимоя реакциясига нисбатан анча олдин, вирусларга қарши ҳимоя тўсиғини (ҳужайрани вируслар кўпайиши учун яроксиз ҳолатга келтириб қуяди) шакллантиради.

Микроорганизмни макрофаг билан ўзаро таъсирлашиш жараёнида цитокинлар ишлаб чиқарилиши ва секрецияланиши энг эрта специфик бўлмаган жавоб реакция бўлиб, биринчидан у тез ривожланади, иккинчидан аниқ бир антиген учун жавобгар бўлган клон ҳужайралар тўпланишига зарурат бўлмайди ва учинчидан кейинги специфик иммун жавоб реакциясига таъсир қилади.

Интерферонлар макрофаглар фаолиятини фаоллаштириши (интерферон-гамма, ИЛ-1, 2, 4, 6, ФНО лар синтезлай бошлайди) натижасида макрофаг вирус билан зарарланган ҳужайрани лизисга учратиш хусусиятига эга бўлиб қолади. Интерферонлар таъсирида макрофаг рағбатлантирилгандан кейин цитокинлар ишлаб чиқариши 1-2, 6, 18-48 соатдан кейин максимал даражага етади. Гамма-интерферон эса ҳужайрадан цитокинлар чиққандан сунг 20 соатдан кейин максимал даражага етади. Альфа интерферон эса 6 соат ўтгач ишлаб чиқарилади. НК лар (уларни фаоллиги ИЛ-1, 4, 2 билан рағбатлантирилади) гамма интерферон ишлаб чиқариб, зарарланган ҳужайраларни лизисга учратади.

Вирус билан ҳужайра ўртасидаги ўзаро таъсирлашув генетик даражада ягона биологик тизимда амалга оширилади. Вирус билан ҳужайра ўртасидаги ўзаро таъсирлашувнинг турт тури аниқланган бўлиб, улар қуйидагилардан иборат бўлади;

-самарали вирусли инфекциялар (вирус билан ҳужайранинг ўзаро таъсирлашиши натижасида вируснинг репликацияси содир бўлади ва ҳужайранинг нобуд бўлиши кузатилади);

-абортив вирусли инфекциялар (вирус билан ҳужайрани ўзаро таъсирлашуви натижасида вируснинг репликацияси содир бўлмайди ва ҳужайра ўзининг бўзилган функциясини тиклаши кузатилади);

-яширин (латент) вирусли инфекциялар (вирус билан ҳужайрани ўзаро таъсирлашиши натижасида вируснинг репликацияси содир бўлади ва ҳужайра ўзининг функционал фаоллигини сақлаб қолади);

-вирус билан индукциялаган ҳужайра трансформацияси (вирус билан ҳужайрани ўзаро таъсирлашиши натижасида вирус билан зарарланган ҳужайра илгари ўзига хос бўлмаган янги хусусиятларга эга бўлиши кузатилади).

Вирион ҳужайрага адсорбциялангандан сўнг, ҳужайрага эндоцитоз (виропексис) ёки вирион билан ҳужайра мембранасини ўзаро бирлашиши натижасида вирион ҳужайра ичига киради. Вирион ёки унинг ички компонентларидан иборат вакуола, ҳужайра лизосомасига кириб, депротеинизация жараёнлари (яъни вирус "ечиниб" вирус оксилларининг парчаланиши) кузатилади. Оксилларидан ажралган вирионнинг нуклеин кислотаси ҳужайра ядросига каналлар орқали киради ёки ҳужайра цитоплазмасида қолади.

Вируснинг нуклеин кислотаси насл қолдириш бўйича генетик дастурни ишга тушириб, махсус фермент (полимераза) ёрдамида вируснинг нуклеин кислотасидан нусха олади (репликация) ва инфармацион РНК ни синтезлайди. У рибосома билан боғланиб, янги вирус оксилларини синтезланишини амалга оширади (трансляция). Вирус билан зарарланган ҳужайрада етарли миқдорда вирус компонентлари тўплангандан сўнг, вирион оксилларини йиғиш жараёни бошланади. Ушбу жараён одатда ҳужайра мембранаси яқинида ёки мембрана иштирокида содир бўлади. Янги ҳосил бўлган вирион таркибида ҳужайра махсулотлари ҳам бўлади. Вирион ҳосил бўлишининг якуний босқичида вирион ҳужайра мембранаси қобиғи билан уралиб олиши ҳам мумкин. Ҳужайрадан вируснинг янги авлоди икки йўл орқали чиқиши кузатилади;

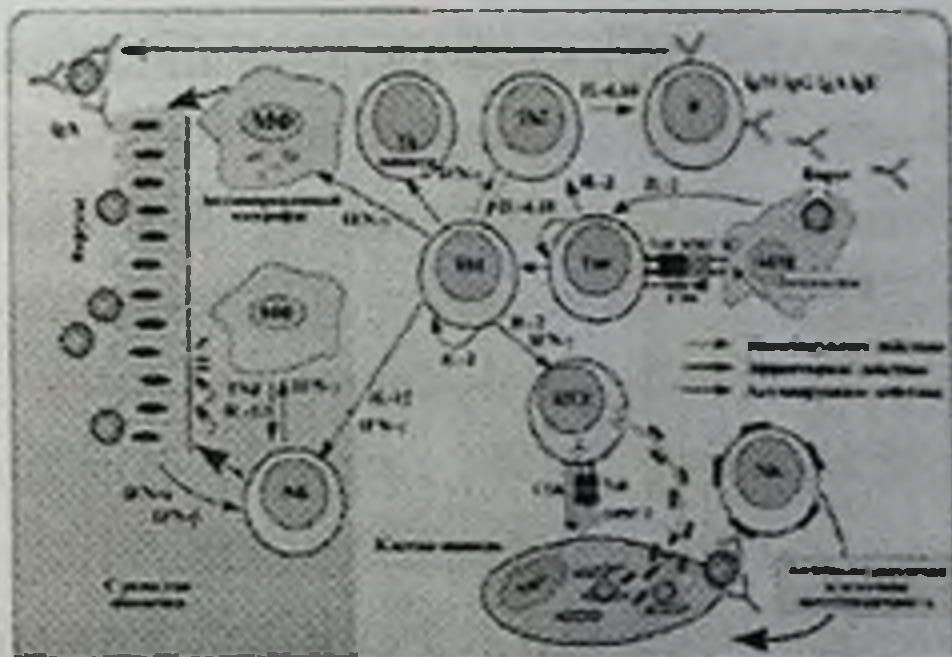
-оддий вируслар билан зарарланган ҳужайрадан вирус авлодлари ҳужайра лизисга учрагандан сўнг чиқади;

-мураккаб вируслар билан зарарланган ҳужайрадан вирус зарралари (нуклеин кислота+капсид) ҳужайранинг модификацияланган плазматик мембранаси билан уралган ҳолда чиқиши кузатилади. Бундай ҳолатларда ҳужайрани дарҳол нобуд бўлиши

кузатилмайди, балки унинг пластик ва энергия ресурслари тугамагунча янги вируслар ишлаб чиқаришда давом этади.

Вирусга қарши специфик орттирилган иммунитет, макрофаг томонидан вирус эпитопини Т-хелперга тақдим қилиш билан бошланади. Макрофаг вирус эпитопини (HLA нинг II-синфи билан бирга) Т-хелперга лимфа тугунларда тақдим қилади. Т-хелпер вирус эпитопини CD4 маркёр ёрдамида танийди. Т-хелперни фаоллашиши учун унга IL-1 таъсир қилиши керак бўлади.

Вирусли инфекцияларда аксарият ҳолатларда антигенни кучли тақдим қилувчи дендрит ҳужайралар қатнашади. Герпес ва ретровирусли инфекцияларда эса Лангерганс ҳужайралари қатнашади.



9-расм. Вирусларга қарши иммунитет.

Вирусларга қарши специфик иммун жавоб реакциясида бош ролни антитаначалар ва Т-киллерлар уйнайди ва уларнинг асосий мақсади вирус зарраларини тарқалиб кетишини тўсиб туриш ҳамда вирус билан зарарланган ҳужайраларни (улар янги вируслар ишлаб чиқарувчи “фабрика” ҳисобланади) йўқ қилишдан иборат бўлади.

Т-киллерлар (инглизча killer-қотил). Т-киллерлар цитотоксик Т-лимфоцитлар, (CTL-Т-лимфоцитлар) бўлиб, уларнинг асосий функцияси организмдаги зарарланган ҳужайраларини йўқ қилишдан иборат. Т-киллерларга ҳужайра ичи паразитлари билан зарарланган ҳужайралар (вируслар, айрим бактериялар, усма

хужайралар) нишон бўлиб хизмат қилади. Т-киллерлар вирусларга қарши иммунитетнинг асосий компоненти ҳисобланади. Т-киллерларнинг асосий белгиси бу улар юзасида CD8 корцептор молекулаларининг мавжудлигидир. Т-киллерлар антигенни Т-хужайра рецепторлари гистологик мос бош комплексининг I-синфи молекулалари билан боғланган ҳолатида таний олади. Цитотоксик таъсир механизми хужайрага ёпишган жойида мембранадаги ферментлар тизимининг фаоллашиши, хужайралар ўртасида цитоплазматик кўприклар ҳосил бўлиши, лимфотоксинни таъсири қилиши билан боғлиқ бўлади. Махсус Т-киллерлар вирус билан зарарлангандан кейин 1-3-кунлари пайдо бўлади ва уларнинг фаоллиги бир ҳафта ичида максимал даражага етади ва кейин аста-секин пасаяди.

Организмда вирусларни тарқалиб кетишини асосан антитаначалар тўсиб тўради.



10-расм. Иммуноглобулинлар турли синфлари тузилишининг схематик курилиши.

Антитаначалар. Бу қон зардобининг йирик глобуляр оқсиллари бўлиб, плазматик хужайралар томонидан бактериялар, замбруғлар, кўп хужайрали паразитлар, вируслар, оқсил табиатли токсинлар ва бошқа ёт моддаларни нейтраллаш учун ишлаб чиқарилди. Т-хелперлар ишлаб чиқарган IL-2 таъсирида фаоллашган В-хужайра дифференциялланиб антитаначалар ажратиб чиқарувчи плазматик хужайраларга ёки узоқ вақт сақланиб қоладиган ва аввал учрашган антигенни хотирасида сақлайдиган В-хотира хужайраларга айланади.

Ҳар бир антитанача организм билан аввал учрашмаган патоген микроорганизм антигенининг маълум бир ҳудудини, яъни эпитопини таний олади. Патоген микроорганизм юзасида антиген билан боғланган антитаначалар уни бевосита нейтраллаши ёки иммун тизимни бошқа компонентларини (комплемент тизими, фагоцитлар) жалб қилган ҳолда уни йўқ қилиши мумкин. Антитаначалар специфик гуморал иммунитетнинг ўта муҳим компоненти ҳисобланади.

Антитаначалар иммуноглобулинларнинг супер оиласи оксилларига мансуб бўлиб, Y-симон шаклга эга бўлади. Ҳар бир антитаначада кўпчилик ҳолатларда иккита оғир ва иккита енгил занжир бўлади. Сут эмизувчиларда оғир занжирларни бешта тип α , γ , δ , ϵ ва μ бўлиб, улар бешта антитаначалар изотипларига (синфларига) IgA, IgG, gD, IgE ва IgM га мос келади. Ҳар бир изотип антитаначаси бир-биридан функцияси ва тузилиши билан фарқ қилади. Иммун тизимнинг фаолиятида антитаначаларни асосий функцияларига қуйидагилар киради;

- нейтрализация, яъни нейтралловчи антитаначалар бактерия ёки вирион юзасининг бир қисмини тўсиб, уни фаолсиз қилиб қуйиш,
- аглютинация, яъни антитаначалар бегона ёки шикастланган ҳужайраларни ўзига ёпиштириб, сўнгра уларни фагоцитоз йўли орқали йўқ қилиш,
- преципитация, яъни антитаначалар қон плазмасида фагоцитозга учраб эриган ҳолда чуккан антигенларни тўплаш.
- комплементни фаоллаштириш, яъни антитаначалар патоген микроорганизм юзасига ёпишиб, унга комплемент тизими компонентларини ҳужуми ва уни лизисга учраши, яллиғланиш жараёнини бошлаб бериши.

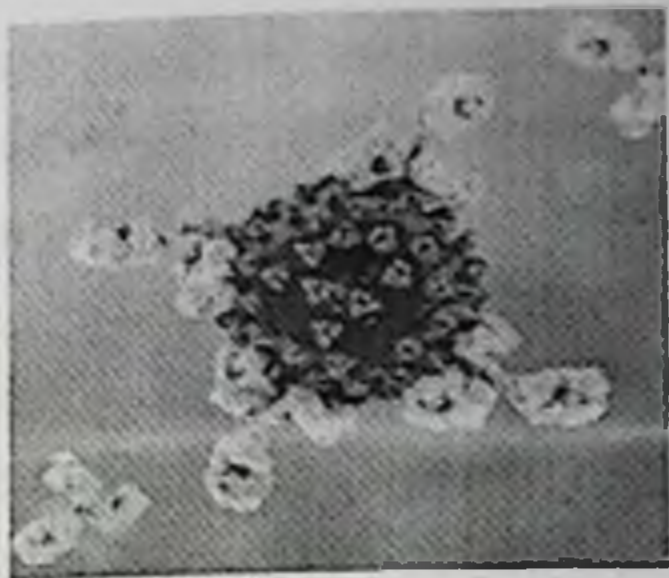
Антитаначалар бегона ҳужайра юзаси билан боғланиб, комплементнинг биринчи компонентини ўзининг Fc ҳудуди орқали фаоллаштиради. Комплемент фаоллашишининг ушбу усули комплементни фаоллашишининг классик йўли номини олган.

Антитаначалар билан уралган хужайра икки усулда нобуд қилинади.

1. Хужайра юзаси билан антитаначалар ва комплемент компонентларининг боғланиши, фагоцитлар (комплемент каскади компонентлари уни жалб қилиши) учун нишон бўлиб хизмат қилади.
2. Иккинчидан комплемент компонентлари хужайра юзасида мембранага хужум қилувчи комплекс яратишади ва лизис натижасида у нобуд бўлади.

Хужайрадан ташқари патогенларни кўпайишига қаршилик кўрсатиш учун антитаначалар патоген хужайрани ўзига ёпиштириб олиб, уларни агглютинацияга учратади. Антитаначаларни минимал валентлиги иккига тенг бўлиб, яъни бир вақтнинг ўзида турли хужайраларда жойлашган иккита антигенни боғлаб, уларни ўзаро бирлаштира олади. Патоген юзасини ураб олган антитаначалар ўзларининг Fc ҳудудлари ёрдамида унга иммун хужайраларни жалб қилишади. Антитаначаларни Fc ҳудудларини танийдиган иммун хужайраларнинг махсус Fc-рецепторлари (FcR) бўлиб, улар орқали IgA, IgG, IgE ларнинг Fc ҳудудлари боғланишлари мумкин. Хужайраларни с-рецепторлари билан боғланган антитаначалар уларни фаоллаштириб, фагоцитоз жараёнини бошлаб беришади. Семиз хужайралар ва нейтрофиллар дегрануляцияланади, табиий киллерлар цитокинлар ва цитотоксик молекулалар ажрата бошлаши натижасида микроорганизмларни парчаланиши кузатилади. Антитаначалар томонидан табиий киллерларни фаоллашиши антитаначаларга боғлиқ хужайра цитотоксиклик (инглизча, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) механизмини ишга туширади.

Одамда ва олий приматлар қон зардобида инфекцияларсиз ва вакциналарсиз ҳам доимо табиий антитаначалар мавжуд бўлади. Айнан шулар ҳисобига адаптив иммунитет фаоллашмасдан туриб ҳам комплемент тизими микроорганизм хужайраларини ва қобикли вирусларни лизисини таъминлаб туради.



11-расм. Антитаначаларни вирусга хужуми.

Айрим антитаначалар антигенлар билан боғланиш жойида (аминокислота таркиби билан ферментлар фаол марказлари таркибини ўзаро яқин бўлиши туфайли) баъзи кимёвий реакцияларни катализ қилишлари ҳам мумкин. Каталитик фаолликка эга антитаначалар абзимлар дейилади. Турли каталитик фаолликка эга антитаначаларни синтезланиши тегишли реакциялар оралиқ бирикмалари билан иммунизация қилинганданг сўнг бошланади. Аммо каталитик фаоллик нуқтаи назаридан абзимлар “ҳақиқий” ферментлардан анча паст бўлади. Одамларда одатда ва патологик ҳолатларда, кўпинча протеолитик фаолликка эга антитаначалар аниқланган бўлиб, улар патоген микроорганизмлар учун специфик бўлган молекулаларни парчалаб туради. Протеолитик фаолликка эга антитаначалар IgG, IgA ва IgM синфларга тегишлидир. Антитаначаларни IgM ва IgG синфлари микроорганизмларни бошқа эффектор механизмлар иштирокисиз, якка ўзлари нобуд қилишлари ҳам мумкин. Аммо уларнинг таъсир механизми фақат бир нечта ҳолатлардагина аниқланган. Баъзида турли хил антитаначалар микроорганизмларни кўшимча эффектор йўллариини жалб қилмасдан ҳам синергетик таъсир қилиш орқали зарарсизлантиради. IgA синфи антитаначаларида каноник бўлмаган махсус функциялар аниқланган. Бундан ташқари антитаначалар шаперонлар ва турли хил бирикмалар ташувчиси бўлиши ҳам мумкин.

Иммун тизим деярли барча микроорганизмларга нисбатан иммунологик жавоб беради. Микроорганизмларни турли-туман антигенларини таниб оладиган ва уларни йўқ қиладиган антитаначалар бўлади. Баъзи ҳисоб китобларга кўра, одам организми 10 миллиардга яқин турли-туман антитаначалар ишлаб чиқаради ва уларнинг ҳар бири ўзига хос эпитопларни танийди. Гарчи одам жуда кўп миқдордаги антитаначалар ишлаб чиқарсада, уларни кодлайдиган генлар сони геном улчами билан чекланади.

Специфик иммунитет ривожланиши жараёнида вирусларнинг кўпчилик антигенларига специфик антитаначалар синтезланади. Бироқ вирусли инфекцияларда асосан вируснинг юзаки гликопротеинларга антитаначалар синтезланади деб ҳисоблашади. Ушбу антигенлар протектив антигенлар деб номланади ва у вирион юзасида жойлашади ёки вирус билан зарарланган ҳужайра мембранасига экспрессия қилинади.

Вирусли инфекцияларда ишлаб чиқарилган антитаначалар вирусларга ёки вирус билан зарарланган ҳужайраларга бевосита таъсир кўрсатади. Шунга боғлиқ равишда антитаначаларни вирусга қарши иммунитетда қатнашишининг иккита асосий шакли фарқ қилинади.

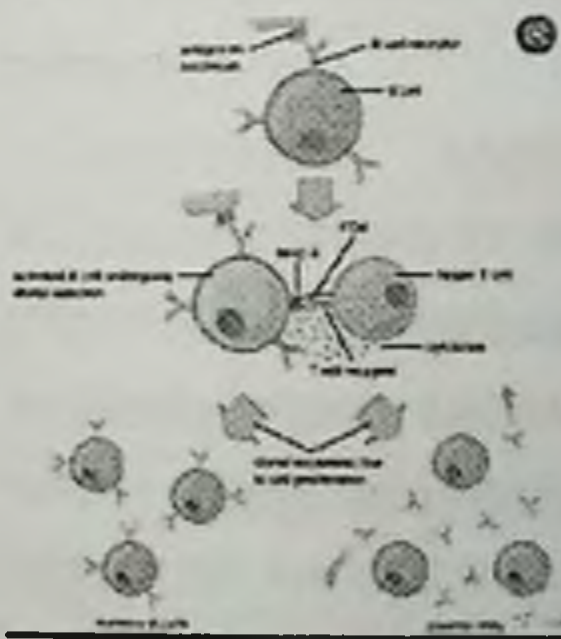
1. Антитаначалар томонидан вирусларни нейтралланиши. Антитаначалар вирусларни ҳужайраларга кириш жараёнига тўсқинлик қилади. Антитаначалар томонидан вирусларни опсонизация қилиниши, уларни фагоцитоз қилинишига ёрдам беради. Бундан ташқари вирус зарралари ва антитаначалардан иборат комплексни Fc-рецепторлар орқали макрофагга кириши ва лизосома билан боғланиши уни ўлимига сабаб бўлади.

2. Антитаначалар иштирокида вирус билан зарарланган ҳужайраларнинг иммун лизиси. Бу жараёнга цитотоксикликни компонентга боғлиқ ва компонентга боғлиқ бўлмаган вариантлари қатнашади. Антитаначалар ҳужайра юзасига экспрессияланган антигенларга таъсир қилганда, унга компонент ҳам қўшилади ва уни фаоллаштиради. Унинг фаоллашуви

натижасида вирус билан зарарланган хужайранинг комплементга боғлиқ цитотоксиклигини индукцияланиши уни ўлимига сабаб бўлади.

Бошқа ҳолатларда зарарланган хужайраларни антитаначаларни IgG синфи билан ўзаро таъсир қилиши хужайрани nobуд қилиш учун етарли бўлмайди. Агар нишон хужайра қўшимча равишда IgG нинг Fc-фрагменти учун рецепторни олиб берувчи хужайра билан қўшимча равишда мулоқот қилса, цитотоксиклик янада кучаяди (бу ерда гап 0-лимфоцитлар, макрофаглар, полиморф ядроли лейкоцитлар ҳақида кетмоқда).

Цитопатоген таъсирга эга бўлган арбо-энтеро-риновиролар келтириб чиқарадиган инфекцияларда нишон хужайра nobуд бўлгандан кейин антитаначалар вирусларни зарасизлантириши мумкин. Бошқа вирусли инфекцияларда антитаначалар фақат вирусга қарши иммунитетдан гувоҳлик беради. Аденовирусли инфекцияда эса организмда антитаначалар мавжуд бўлганда ҳам вируслар ўзоқ вақт давомида сақланиб қолиши мумкин.



12- расм. Гуморал иммун жавоб

Айрим ҳолатларда антитаначаларнинг етарли бўлмаган концентрацияси вируслар репликациясини кучайтириши ҳам мумкин. Баъзан антитаначалар вирусларни хужайранинг протеолитик ферментлари таъсиридан ҳимоя қилиши ҳам мумкин. Бу эса вирусларни сақланиб қолиниши билан бирга, уларнинг репликациясини кучайишига олиб келади. Шунини ҳам эсда тутиш

керакки вирусларни нейтралловчи антитаначалар вируси бор хужайраларни нобуд қилса, бошқасига утганда эса вирусларга бевосита таъсир қилиши ҳам мумкин.

Агар вируслар (масалан, герпес, цитомегаловирус) қонда айланиб юрган антитаначалар билан мулоқот қилмасдан бир хужайрадан иккинчи хужайрага цитоплазматик кўприкчалар орқали ўтадиган бўлса, иммунитет ривожланишида асосий ролни специфик Т-лимфоцитлар, Т-эффекторлар ва макрофаглар таъсири билан боғлиқ хужайравий механизм уйнайди. Бу жараён қуйидагича содир бўлади: специфик цитотоксик Т-лимфоцитлар “вирус антигени + HLA I-синф малекулалари” комплекси ёки эрувчан Т-хелпер медиаторлари томонидан фаоллашиб, вирус билан зарарланган хужайрани лизисга учратади. Цитотоксик Т-лимфоцитлар бевосита вирус билан зарарланган хужайрани ўтказувчанлигини ошириб, уни осмотик шишишига, мембранасини ёрилишига, ички таркибини атрофга чиқарилишига олиб келади.

Вирусга қарши иммунитетнинг гуморал механизмлари.

2- жадвал

Антитаначалар	Таъсири
Секретор IgA	Вирусни хужайрага боғланишини тўсиш (зарарланиш ва реинфекциядан ҳимоя қилиш)
IgA, IgM, IgG	Вирусни хужайра ичига киришини тўсиб қуйиш
IgM	Вирус зарраларини агглютинация қилиш
IgM, IgG	Вирус заррачаларини фагоцитозини кучайтириш (вирус зарраларини опсонланиши). Комплементни фаоллашиши ва вирус зарраларини лизиси

Макроорганизмда антитаначаларни мавжуд бўлиши, организмда инфекция агент бўлишини далили бўлмасдан, балки инфекция агентга нисбатан организм иммун тизимининг ҳолатини кўрсатади.

Организм иммун тизимининг ҳолати.

~~2-3-~~ жадвал

~~3-4-~~

№	Иммуноглобулинлар	Интерпретацияси (шарҳи)
1	JgM (-), JgG (-), JgA (-)	Инфекцияга қарши иммунитетнинг йўқлиги
2	JgM (-), JgG (+), JgA (-)	Вакцинадан кейинги ёки инфекциядан кейинги иммунитет мавжудлиги
3	JgM (+), JgG (-/+), JgA (-/+)	Ўтқир инфекция жараённинг мавжудлиги
4	JgM (+), JgG (+), JgA (+)	Сурункали инфекция жараённи қайталаниши
5	JgM (-), JgG (+/-), JgA (+/-)	Сурункали инфекция жараённи мавжудлиги

Вирусларга қарши орттирилган иммунитетда сезгирликни ошишининг секин типининг Т-эффектор ҳужайралари муҳим рол уйнайди. Ушбу ҳужайралар асосан HLA нинг II-синф антигенлари билан бирга вируслар антигенларини танийди ва ҳужайравий иммунитет медиаторларини ажратиб чиқаради. Ушбу медиаторлар орасида зарарланган ҳужайраларнинг ўлимига сабаб бўладиган лимфотоксин ва макрофагларни фаоллаштирадиган медиаторлар алоҳида аҳамиятга эга бўлади. Антитаначалар таъсири остида бўлмаган вирусли инфекцияларда специфик ҳужайравий омилларнинг роли айниқса катта бўлади. Макрофаглар вирус билан зарарланган тирик ва парчаланган ҳужайраларни фагоцитоз қилади.

Интерферонлар, вирусларга қарши иммунитет омилларидан бири бўлиб, вируслар репликация берадиган жойларда ҳосил бўлади ва вирус геномининг транскрипциясини специфик тарзда тўхтатади

ҳамда нишон ҳужайраларда вирус тўпланишига тўсқинлик қиладиган вирус мРНК си трансляциясини специфик пасайишини келтириб чиқаради.

Вирусли инфекцияларда антитаначалар, цитотоксик Т-лимфоцитлар ва макрофаглар таъсирида вирус билан зарарланган ҳужайраларни сезиларли даражада нобуд бўлиши, вирус маҳсулотлари ва антитаначалардан иборат иммун комплекслар ҳосил бўлиши иммунокомплексли зарарланишларни келтириб чиқариши, яъни аутоиммун касалликлар ривожланишига олиб келиши ҳам мумкин. Вирусларга қарши гуморал иммунитетни турлича бўлиши, уларни ҳужара ичи ёки ҳужайрадан ташқари жойлашуви билан боғлиқ бўлади.

Антитаначалар вирионлар юзасига адсорбцияланиб, уларнинг муҳим функциялари, биринчи навбатда ҳужайрага ёпишиш, кириш ва ечинишига тўсқинлик қилади. Вирусларнинг капсид оксилларига антитаначаларни адсорбцияланиши айрим вирусларни ҳужайрага киришини олдини олади. Бундан ташқари антитаначалар комплемент тизимини фаоллаштириб, вируслар қобиғини шикастлайди ва вирусларнинг ҳужайрадаги рецепторларини тўсиб қуяди. Антитаначалар ҳужайрадан ташқарида жойлашган вирусларни нейтраллашдан ташқари, комплемент тизимини фаоллаштириш орқали ҳам зарарланган ҳужайраларни нобуд қилади. Ҳужайрадан ташқарида жойлашган вирусларга антитаначаларни таъсир қилишини иккинчи механизми бу табиий киллерлар иштирокида амалга ошириладиган антитаначаларга боғлиқ ҳужайра цитотоксиклигидир. Антитаначалар вируслар билан зарарланган ҳужайра мембранасига фиксацияланиб, табиий киллерлар иштирокида зарарланган ҳужайраларга перфоринлар ва гранзимлар юбориб уларни нобуд қилади.

Вирусларга қарши иммунитетда Т-ҳужайралар турли функцияларни бажаради. Т-хелперлар вирус антигенларга қарши антитаначалар ҳосил бўлишида муҳим рол уйнашидан ташқари, улар Т-киллерларни рағбатлантириб, инфекция учоғига

макрофаглар ва табиий киллерларни жалб қилади. Т-киллерлар вирусларга қарши иммунологик назоратни амалга оширади ва юкори самара билан перфоринлар ва гранзимлар ёрдамида вирус билан зарарланган хужайраларни нобуд қилади. Зарарланган хужайрага кирган гранзимлар каскад реакция орқали эндонуклеазаларни фаоллаштиради. Бу ферментлар ДНК занжирини бир-биридан ажратиб хужайра апаптозини амалга оширади.

Иммун тизимни вирусларга нисбатан жавоб реакцияси.

Вирусли инфекцияларда касалликни клиник кечиши, оғирлик даражаси ва клиник шакли вирусларга ва макроорганизм иммун тизимининг вирусларга нисбатан жавоб реакциясига боғлиқ бўлади. Макроорганизм иммун тизимининг вирусларга нисбатан иммун жавоб реакцияси қуйидаги ҳолатларда намаён бўлади.

1. Макроорганизмни вирусларга қарши оптимал иммун жавоб реакцияси касалликни соғайиш билан якунланишига олиб келади.

2. Макроорганизмни вирусларга қарши меъеридан ортик кучли иммун жавоб реакцияси касалликни фульминант (яшин тезлигида) шаклда кечиши билан якунланади.

3. Макроорганизмни вирусларга қарши иммун жавоб реакциясини етарли даражада бўлмаслиги касалликни сурункали шаклда кечишини таъминлаб беради.

Вирусларни иммун тизимга салбий таъсири.

Кўпчилик вируслар иммун тизим хужайраларида репликация бериб, уларни нобуд қилиши ёки функцияларини пасайтириши натижасида иммуносупрессия ҳолатларини келтириб чиқаради ва ўткир вирусли инфекцияларни сурункали шаклда кечишини таъминлаб беради. Вирусларни иммун хужайраларга таъсир кўрсатиши қуйидагиларда намаён бўлади;

-вирусларни макрофагларга етказган зарари туфайли макрофагларни вирус антигенларини тақдим қилиш функцияси пасаяди ва кейинги иммун жавоб реакциясини пасайишига сабаб бўлади;

-вирусларни гистологик мослик бош комплекснинг (МНС) антиген детерменантлари билан ўзаро таъсир қилиши натижасида, ҳужайралар мембранасида ўзгаришлар кузатилиб, цитотоксик микроцитларни нуқсонли бўлишини келтириб чиқаради;

-вирусларни В-лимфоцитларни зарарлаши, уларни поликлонал фаоллашишига, ва зарарланган ҳужайралар сонини ошишига олиб келиши мумкин;

-В-лимфоцитларни поликлонал рағбатлантирилиши полиспецифик антитаначаларни Ig G ва Ig M синфлари ҳосил бўлишига, ички органлар ҳужайралари ва тўқималари билан ўзаро таъсир қилишига олиб келиб, аутоиммун жараёнлар кўзғалишини келтириб чиқаради;

-вирусларни, масалан, ОИВ инфекциясида Т-хелперларни шикастлаши, уларни бўлинишини пасайтириши, ҳатто иммун ҳимояни тўлиқ тухтатиши ҳам мумкин. Бундан ташқари вируслар лимфокинлар ҳосил бўлишини пасайтириши ва шу билан иммун тизим меъёрий ишлашини пасайтириши ҳам мумкин.

Бирламчи ва иккиламчи иммун жавоб реакцияси.

Вирус (антиген) билан мулоқотда бўлгандан сўнг организмни иммун жавоб реакцияси ўзига хос хусусиятларга эга бўлган бирламчи ва иккиламчи иммун жавоб реакциялари босқичлари орқали ривожланади.

Бирламчи иммун жавоб реакцияси организм антиген билан биринчи марта мулоқотда бўлганда бошланади ва 2-3 кунлик яширин даврдан кейин аввал IgM (5-7 кунлари аниқланади), сунгра IgG (10-14 кунга бориб энг юқори нуқтага кутарилади ва бутун умр давомида паст титрларда сақланиши мумкин)

синтезланади. Шунга параллел равишда IgA, IgE, IgD микдорларини ҳам биров ошиши кузатилади. Антиген-антитанача комплекси ҳосил бўлиши билан бир вақтда 3-кундан бошлаб Т-лимфоцитлар ҳам пайдо бўлади. Антигенни турига боғлиқ равишда иммун жавобда Т-лимфоцитлар ёки антитаначалар устуворлик қилиши мумкин.

Бирламчи иммун жавоб реакцияси антигенлар билан рағбатлантирилгандан кейин бошланиб, 2-3 ҳафтадан кейин пасая бошлайди ва одатда ундан хотира лимфоцитлар қолади ва узок муддатлар давомида антитаначаларни IgG-синфи излари сақланиб туради.

В-ҳужайралар фолликуляр дендрит ҳужайралар тасирида келиб чиқади ва плазмоцитларга айланмайди. Улар одатдаги В-лимфоцитлардан (мембранасида Ig M ёки IgM/Ig D бўлган) фарқ қилиб, ўз мембранасида IgG ва IgA олиб юради. Антиген билан рағбатлантирилган В-хотира ҳужайра суяк илиги томон жадал ҳаракатланали ва антитаначалар ишлаб чиқарадиган плазмоцитларга айланади. Плазматик ҳужайралар иммун жавобни илк босқичларида талоқни оқ пулпасини экстрафолликуляр ҳудудида такомиллашади ва паст аффинликдаги антитаначалар синтезлаб, бир неча кун яшашади. Суяк илигида узок муддатлар давомида яшовчи плазматик ҳужайралар юқори аффинликдаги антитаначалар ҳосил қилади.

Бирламчи иммун жавоб реакциясини туртта босқичи фарқ қилинади.

I- босқич. Биринчи босқич 3-4 кун давом этиб специфик антитаначалар қонда аниқланмайди. Гарчи антиген организмга тушгандан кейин дарҳол ишга тушсада, етарли микдорларда иммуноглобулинлар ишлаб чиқарилишига қадар бир неча кун вақт керак бўлади. Ушбу латент даврда В-ҳужайралар рецепторлари билан специфик антигенларни таниб олгунича, антитаначалар ишлаб чиқарувчи плазматик ҳужайраларни катта клонлари

олтитадан саккизтагача кетма- кет келадиган бўлинишларни бошдан кечиришади.

II- босқич. Иккинчи босқичда антитаначаларни IgM синфи конда пайдо бўлади, антиген билан мулоқот бошлангандан 10-14 кун ўтгач эса антитаначаларни IgG синфи ҳосил бўлади. .

III- босқич. Учинчи босқичда антитаначалар миқдори доимий бўлади.

IV- босқич. Бирламчи иммун жавобни туртинчи босқичи одатда бир ойгача чузилади ва бу босқичда антитаначалар миқдори аста-секин пасаяди.

Иккиламчи иммун жавоб организм иммун тизими айнан шу антиген билан қайта мулоқотда бўлган ҳолатларда ривожланади. Ўзоқ муддат яшовчи Т-ва В-лимфоцит клонлари антиген тўғрисидаги “хотира” маълумотлар учун жавобгар ҳисобланиб, доимо ҳаракат ҳолатида (G1 фазаси) бўлишади. Улар ўз мембранасида антиген специфик рецепторлар (В-хужайра кўпрок IgG, камроқ-IgA ёки IgE, Т-хужайра-ТКР) олиб юради.

Иккиламчи иммун жавоб реакциясида хотира хужайралар ҳисобига антитаначалар ва Т-хужайраларни синтезланиши тез юз бериб (1-3 кундан кейин), конда антитаначалар миқдори тезда ошади (ярим парчаланиш даври 15 кун). Иккиламчи иммун жавоб реакциясида қисқа муддатларда антитаначаларни IgG синфи синтезланиб, бирламчи иммун жавобга нисбатан унинг титри кўп марта юқори бўлади ва антигенга яқинлиги (аффинлик) ошиб боради. Антитаначаларни бир қисми эса лейкоцитларни Fc-рецепторлари билан боғланади.

Одатда иммун жавоб реакцияси ўзининг энг юқори чуққисига етгандан сунг аста-секин пасайиб боради ва унинг пасайишига икки омил сабаб бўлади;

-антигенларни элиминация қилиниши ёки улар миқдорини кескин камайиши ва дендрит хужайралар билан боғланиши;

-специфик пасайтирувчи регулятор механизмлар комплексини ишга тушиши.

Иккиламчи иммун жавоб реакцияси бирламчи иммун жавоб реакциясидан кўйидаги белгилари билан фарк қилади;

- жуда кам дозадаги антигенни тушуши ҳам иммун жавобни кўзгата олиши,

-антитаначалар ишлаб чиқариш тезда бошланиши (индуктив фаза 5-6 соатгача қисқаради),

-катта миқдорларда антитаначалар ишлаб чиқарилиши (бирламчи иммун жавобга нисбатан камида 3 марта кўп),

-иммуноглобулинлар синтезланишини юқори чуққисига эрта эришилиши (3-5- кунлари),

-антитаначаларнинг аффинлиги юқори бўлиши,

-юқори авидликдаги антитаначалар ишлаб чиқарилиши,

-антитаначаларни IgG синфи аввал бошданок юқори аффинликда бўлиши (бирламчи иммун жавобда аффинлик бошида юқори бўлмайди),

-синтезланган антитаначалар бирламчи иммун жавоб реакциясига нисбатан организмда узок муддатлар давомида сақланиб туриши.

Антиген билан қайта рағбатлантирилиш аллергия ва аутоиммун реакциялар каби иммунопатологиялар ривожланишига олиб келиши ҳам мумкин.

Тахмин қилинишича антиген таъсирида пролиферацияга учраган хужайралар худди хотира хужайралар каби, организмга антигенни қайта тушушига кучли иммун жавоб беради. В лимфоцитлар оиласига мансуб бўлган бу хужайралар антитаначаларни IgM синфини синтезлашдан антитаначаларни IgG синфини синтезлашга ўтишади. Яъни бу хужайралар иккиламчи иммун жавоб реакциясида дарҳол антитаначаларни IgG синфини ишлаб чиқара бошлашади .

Иммун хотира турли антигенларга нисбатан турлича бўлади, яъни қисқа муддатли (кун, ҳафта), узок муддатли (ойлар, йиллар) ва умрбод. Иммун хотирани организмдаги маълумотлар ҳажми 10^6 - 10^7 битни ташкил қилади.

Вирусларни иммун тизим назоратидан қочиши

Организмнинг иммун назоратидан вируслар ўзини ҳимоя қилишда қуйидаги йўллардан фойдаланишади;

1. Вируслар иммун жиҳатдан доминант бўлган антигенларини ўзгартиришади. Антигенларини ўзгартириш айникса иммун танқислиги вирусда ва грипп вирусда яққол намаён бўлади. Грипп вирусда бу ходиса антиген “дрейф” (аста-секинлик билан аминокислоталаридан бирини ўзгартириши) ва антиген “шифт” (тусатдан битта вирус ўз оксилани тўлик ўзгартириши) деб номланади. Ушбу вирусларга қарши гуморал иммунитет, қузғатувчини янги сероварианти пайдо бўлгунга қадар сақланиб туради.

2. Вирусларга қарши ишлаб чиқарилган антитаначалар ҳужайранинг плазматик мембранасидан кеппинг йўли (ҳужайра юзаси молекулаларини агрегацияси) орқали вирус антигенини олиб ташлаши мумкин. Герпес вируслари Fc-фрагментлари орқали антитаначаларни боғловчи гликопротеинларни кодлаб олиши натижасида комплемент оксилларини фаоллашуви бузилади ва антитаначаларни вирусларга қарши таъсирини тўсиб қуйишади.

3. Бир қатор вируслар (цитомегаловирус) шикастланган ҳужайра мембранасидаги МНС нинг 1-синф молекулаларини (МНС-1) экспрессиясини пасайтирувчи оксиллар ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради.

4. Айрим вируслар (герпес вируслар) цитокинлар рецепторларига гомологик бўлган генларига эга бўлиб, ушбу генлар “тузоқ” сингари цитокинларни боғлаб олади ва улар таъсирини нейтраллайди.

5. Айрим вируслар (Эпштейн-Барра вируси, аденовируслар) интерферонлар таъсирига қаршилик кўрсатиш хусусиятига эга бўлиб, улар РНК нинг қисқа фрагментини ишлаб чиқариб, қайсидир йўл билан протеинкиназалар фаоллигини пасайтиради.

6. Кўпчилик вируслар макрофагларда супрессияловчи цитокинлар ишлаб чиқарилишини рағбатлантириб, иммун жавоб реакциясини ривожланишини пасайтиради.

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ КЛИНИК ВА СПЕЦИФИК ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИ

Вирусли гепатитлар бу этиологик жиҳатдан турли хил (вирусли гепатит А, В, С, Д, Е), эпидемиологик, патогенетик жиҳатдан ўзига хос хусусиятларга эга бўлган, асосан жигар шикастланиши ва унга боғлиқ равишда жигарни клиник-биохимик синдромларини (цитолитик, мезенхимал-яллиғланиш, холестатик, жигар-хужайра етишмовчилиги, жигар шунтланиши, жигар регенерацияси ва ўсма ўсиш синдроми) намаён бўлиши билан кечадиган ўткир ва сурункали вирусли юкумли касалликлар гуруҳидир. Сунгги йилларда вирусологик ва молекуляр-биологик текшириш усулларни ривожланиши ҳисобига янги гепатотроп вируслар (G, TTV, Sen) идентификация қилинди. Бироқ бу вирусларни гепатитлар ривожланишидаги этиологик ва патогенетик роли ҳозирча етарли даражада урганилмаган.

Ҳозирги кунда гепатит А, В, С, Д ва Е лар нисбатан яхши урганилган. Вирусли гепатит А ва Е ни фекал-орал юқиш механизмлари ўзаро бирлаштириб турса, гепатит В, С ва Д ларни парентерал (гемомулоқот) юқиш механизмлари ўзаро бирлаштириб туради. Гепатит А ва Е даги кучли юқиш механизмлари, эпидемиологик жараёнларда чакнаш ва эпидемиялар бериш шаклида намаён бўлишини таъминлаб беради. Гепатит В, С, Д лардаги юқиш механизмларини паст фаоллиги, инфекция манбаида узок муддатли вирусемия бўлиши, кам ҳолатларда клиник намаён бўлишини таъминлаб, патологик жараёнларни сурункали кечиши билан қопланиб турилади.

Сунгги йилларда умумий юқиш механизмларига эга бўлган микст гепатитлар (асосан гепатит В+D, В+С) тез-тез диагностика қилинмоқда. Вирусли гепатитларда патофизиологик жараёнларнинг умумийлиги, уларни клиник шакллари, оғирлик даражалари, кечиш характерлари бўйича таснифлаш имкониятини беради. Клиник курунишига кўра вирусли гепатитлар манифест (сарикли,

сариксиз) ва латент (субклиник, инаппарант) инфекцияларга бўлинади. Огирлик даражаларига кўра вирусли гепатитлар енгил, ўрта огир, огир ва ўта огир (фульминант) даражаларда кечади. Вирусли гепатитлар кечиш характерига кўра ўткир даврий (3 ойгача), ўткир чузилувчан ёки чегаравий (6 ойгача) ва сурункали (6 ойдан ортик) кечиши мумкин. Гепатитларни ўткир сариклик шакли одатда даврий кечади, яъни бошланғич (сарик олди), сариклик ва соғайиш даврлари кетма-кетликда келади.

Гепатит А, Е, С, D вируслари гепатоцитларга бевосита цитопатик таъсир кўрсатса, гепатит В вируслари гепатоцитларга таъсири иммунологик жараёнлар орқали амалга оширилади.

Вирусли гепатитларни патогенезида эркин радикалларни ҳосил бўлиши, липидларнинг пероксидли оксидланишини фаоллашувига ва гепатоцитлар мембранаси ўтказувчанлигининг ошишига олиб келиб, биологик фаол моддалар (ферментлар, энергия донаторлари, калий ионлари) концентрацияси ошишига олиб келади. Гепатоцитларда лизосома ферментлари фаоллигини ошиши, барча турдаги моддалар алмашинуви (оқсил, липид, углевод, пигмент) ва детоксикация жараёнларида жиддий ўзгаришлар кузатилишига олиб келади. Бу жараёнлар ортида иммунитетнинг Т ва В-звенеларини рағбатлантирилиши, жигар липопротеинларига Т-лимфоцитларнинг специфик сенсбилизацияси ва жигарга қарши аутоантитаначалар ҳосил бўлиш жараёнлари ётади. Жигарда дистрофик, яллиғланиш, некротик ва пролиферация жараёнлар ривожланиб, касалликнинг этиологияси ва клиник шаклига қараб ўзига хос қуринишларда намоён бўлади. Айрим ҳолларда гепатитларнинг холестатик вариантда кечиши кузатилиши ҳам мумкин.

Касалликларни № X-халқаро таснифи 1993-йилда қабул қилинган бўлиб, унга кўра вирусли гепатитлар қуйидагича таснифланади.

Касалликларни № X-халқаро таснифи бўйича вирусли гепатитларни назологик бирликлари ва кодлари.

4- жадвал

Коди	Вирусли гепатитлар
B15	Ўткир гепатит А.
B15.0	Гепатит А жигар комаси билан.
B15.9	Гепатит А жигар комасисиз.
B16	Ўткир гепатит В.
B16.0	Ўткир. гепатит В дельта-агентли (коинфекция) жигар комаси билан.
B16.1	Ўткир. гепатит В дельта-агентли (коинфекция) жигар комасисиз.
B16.2	Ўткир. гепатит В дельта-агентсиз жигар комаси билан
B16.9	Ўткир. гепатит В дельта-агентсизва жигар комасисиз
B17	Бошқа ўткир вирусли гепатитлар.
B17.0	Ўткир дельта (супер)инфекция гепатит В ташувчилиги
B17.1	Ўткир гепатит С
B17.2	Ўткир гепатит Е
B17.8	Бошқа аниқланган ўткир вирусли гепатитлар
B18	Сурункали вирусли гепатитлар.
B18.0	Сурункали вирусли гепатит В дельта-агент билан
B18.1	Сурункали вирусли гепатит В дельта-агентсиз
B18.2	Сурункали вирусли гепатит С
B18.8	Бошқа сурункаливирусли гепатитлар
B18.9	Сурункали вирусли гепатит аниқланмаган этиологияли
B19	Аниқланмаган этиологияли вирусли гепатитлар.
B19.0	Аниқланмаган вирусли гепатит кома билан
B19.9	Аниқланмаган вирусли гепатит жигар комасисиз

Касаллик тўғрисидаги таълимотга (нозология) кўра касалликларни клиник диагнози, этиологияси, патологик анатомияси, патологик физиологияси, касалликларни клиник намаён бўлиши доимо ўзгариб (табiiй ва индукцияланган патоморфоз, назоморфоз) туради ва ривожланиб боради. Тиббиёт фани ривожланиб борган сари, нафақат кўпчилик касалликларни номланишига ойдинликлар киритилади, балки уларнинг турлари, беморларни текширишнинг янги воситалари ва шу билан бирга кўшимча диагностик усуллар ҳам очилади. Гоҳида симптом, синдром ва назологик бирлик каби тушунчаларнинг асл моҳияти ўзгаради. Экологик шароитлар ва одамлар ҳаёт фаолиятининг жадал суръатлар билан ўзгариши, аввал учрамаган янги касалликларни пайдо бўлишига олиб келади. Нозологик бирликлардан кундалик клиник фаолиятда фойдаланиш учун касалликларни халқаро ва миллий классификацияларига доимо ўзгартиришлар ва аниқликлар киритилиши зарурати тўғилади.

Шу туфайли касалликларни № XI-халқаро таснифи 2021-йилда қабул қилинган бўлиб, 2022-2027-йиллар оралиғида кучга киради. Янги таснифга кўра вирусли гепатитлар куйидагича таснифланади.

Касалликларни № XI- халқаро таснифи бўйича вирусли гепатитларни назологик бирликлари ва кодлари.

5- жадвал

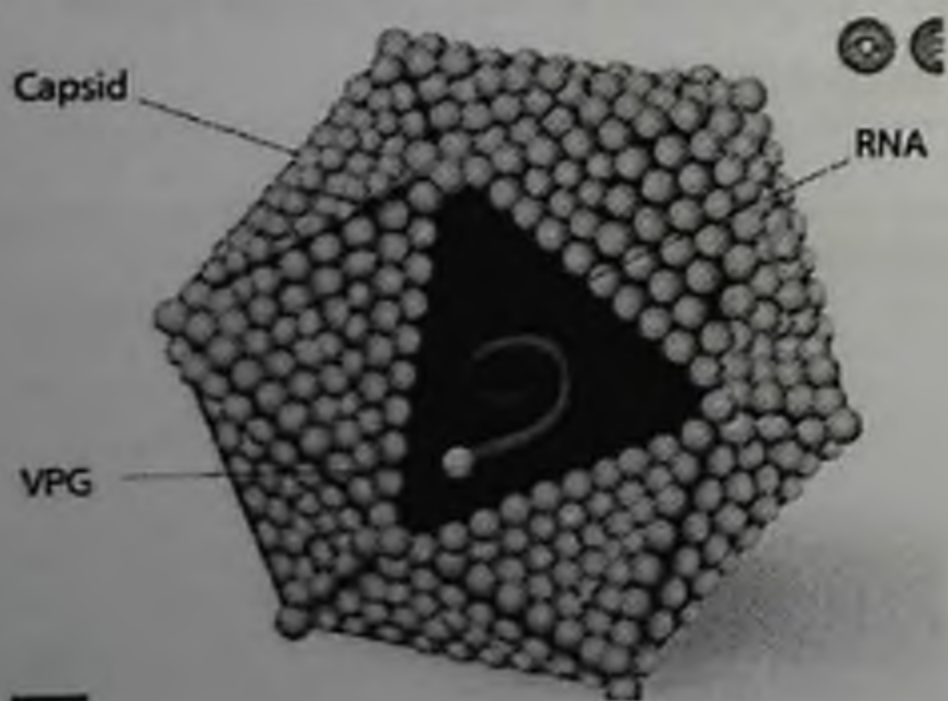
Коди	Вирусли гепатитлар
1E50	Ўткир вирусли гепатитлар
1E50.0	Ўткир гепатит А
1E50.1	Ўткир гепатит В
1E50.2	Ўткир гепатит С
1E50.3	Ўткир гепатит Д
1E50.4	Ўткир гепатит Е
1D82.0	Цитомегаловирусли гепатит
1E50.Y	Бошқа аниқланган ўткир вирусли гепатит
1E50.Z	Ўткир вирусли гепатит аниқланмаган
1E51	Сурункали вирусли гепатитлар
1E51.0	Сурункали гепатит В
1E51.1	Сурункали гепатит С
1E51.2	Сурункали гепатит Д
1E51.3	Сурункали гепатит Е
1E51.Y	Бошқа аниқланган сурункали вирусли гепатит
1E51.Z	Сурункали вирусли гепатит аниқланмаган
JВ63.4	Ҳомиладорлик, тўғриқ ва тўғриқдан кейинги даврларни мураккаблаштирадиган вирусли гепатит
КА62.9	Тўғма вирусли гепатит
1E5Z	Вирусли гепатит аниқланмаган

ЎТКИР ГЕПАТИТ А

Гепатит А фекал-орал йўли орқали юкадиган ўткир типик антропоноз юкумли касаллик бўлиб, асосан даврий, кам ҳолатларда чузилувчан шаклда кечиб, жигар функцияларининг бузилиши билан характерланади. Синоними; Hepatitis A.

ЖССТ нинг расмий маълумотларига кўра 2016-йилда вирусли гепатит А дан 7134 киши (жами вирусли гепатитлардан ўлганларнинг 0,5% ни ташкил этади) вафот этган. Гепатит А га қарши бир доза вакцина қилингандан кейин, бир ой давомида 100% эмланганларда вирусдан тўлиқ ҳимоя қила оладиган даражада антитаначалари ҳосил бўлади. (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом А в мире 9 июля 2021 г).

Гепатит А вируси (1973-йил АҚШ лик Стефан Фейнстоун томонидан очилган) энтеровирусларнинг пикорнавируслар (рибонуклеин кислота) оиласига мансуб бўлиб, қобиксиз ва ўзида минус(-) занжирли РНК сақлайди. Ушбу оиллага гепатит А вирусидан ташқари полиомиелит ва оқсим касаллиги вируслари ҳам киради. Вирус айлана шаклда бўлиб, диаметри 27-32 нм, ёки 3×10^{-6} см, массаси 3×10^{-17} г. ни ташкил қилади.



13-расм. Гепатит А вирусини тузилиши.

Гепатит А вирусни битта серотипи ва 7 та генотипи аниқланган бўлиб, ташки муҳитга ўта чидамлилиги ($+4^{\circ}\text{C}$ да бир неча ой, -20°C да бир неча йил, хона ҳароратида бир неча ҳафта яшайди) билан бошқа вируслардан фарқ қилади. Сув, тўпроқ ҳамда хужалик буюмларида ўзок муддат сақланади. Қайнатилганда 5 минутда инактивация бўлади. Сувда қолдиқ хлор концентрацияси 0,5-1,5 мг/л бўлган ҳолатларда 1 соат вақт ичида қисман нобуд бўлади, қолдиқ хлор концентрацияси 2,0-2,5 мг/л бўлганда эса 15 минут давомида тўлиқ нобуд бўлади.

Вирусли гепатит А да леталлик 0,1-0,4% ни ташкил қилиб, асосан ҳамроҳ касаллиги ёки патологик ҳолатлари бор кишиларда кузатилади. Санитария шароити етарли даражада бўлмаган, ривожланиб бораётган мамлакатларда кўпчилик (90%) болалар 10 ёшгача вирусли гепатит А билан касалланади. Гепатит А 6 ёшгача бўлган болаларда бирор-бир сезиларли клиник белгиларсиз ўтади ва фақат 10% ҳолатлардагина сарғайиш кузатилади. Катта ёшли болалар ва катталарда касаллик ёрқин намаён бўлган клиник симптомлар билан ўтиб, 70% ҳолатларда сарғайиш кузатилади.

Гепатит А вирусини асосий юқиш механизми фекал-орал йўли орқали бўлиб, бемор ахлати билан ифлосланган озиқ-овқат маҳсулотлар ва сувни истемол қилиш орқали юқади. Юқиш дозаси жуда кам бўлиб, 100-1000 дона вирус заррасини ташкил қилади. Контагиозлик индекси эса 0,2-0,8 (ўртача 0,4) тани ташкил қилади, яъни 100 нафар зарарланган кишилардан фақат 40 нафари касалланади.

Вирус юққандан сунг касалликни 10-20-кунларида беморлар ахлатида вирус антигенлари иммунофермент усулда аниқлансада, касаллик авж олиш даврининг бошида вирус антигени фақат 20-50% беморлардагина аниқланади.

Вирус оғиз орқали ошқозон ва ундан ингичка ичакка тушади. Гепатит А вирусини бошқа энтеровируслар каби ошқозон ширасининг 3,0-9,0 диапазондаги рН муҳитига чидамлидир. Ингичка ичакдан вирусни қонга ўтишини аниқ механизми ҳозиргача урганилмаган.

Вирус ичак шиллик пардалари орқали лимфа тизимига кириб, регионар лимфа тугунлари орқали қонга тушади. Вирус қон орқали жигарга боради ва яқин қориндош рецепторлар орқали гепатоцитларга фаол киради. Гепатоцитларда детоксикация жараёнларига қатнашадиган биологик макромалекулалар билан вирус ферментларини ўзаро таъсирлашиши натижасида эркин радикаллар ҳосил бўлади. Бу эркин радикаллар гепатоцитлар мембранаси липидларини перикисли оксидланишини кучайтириб юборади. Бу эса гепатоцитлар мембранасидаги липид компонентлар тузилишини ўзгаришига, тешиклар пайдо бўлишига, унинг ўтказувчанлигини ошишига, цитоллиз синдроми ривожланишига олиб келади. Оқибатда гепатоцитларда биологик фаол моддалар концентрациясини градиент бўйича ҳаракатланиши кузатилади.

Гепатоцитлардаги ферментлар концентрацияси ҳужайрадан ташқари концентрациядан 10-100 карра ортиб кетиши натижасида қон зардобидида цитоплазматик, митохондриял, лизосомал ферментлар фаоллиги ошади. Ҳужайра ичи тузилмаларида биоэнергетик тартибни бузилиши оқибатида, барча турдаги моддалар алмашинуви (оқсил, ёғ, углевод, пигмент алмашинуви) бузилади. Жигарда энергияга бой бўлган бирикмалар танқислиги бошланади. Гепатоцитларда биоэнергетик потенциални пасайиб кетиши натижасида уларнинг альбумин, қон ивиш омиллари ва витаминларни синтезлаш хусусиятлари пасаяди. Глюкозани ишлатилиши ёмонлашиб, оқсил синтези учун зарур аминокислоталар, мураккаб оқсил комплекслар, биологик фаол моддалар ва аминокислоталарни переамирланиши ҳамда дезамирланиши бузилади. Гепатоцитларда боғланган билирубинни экскреция қилиниши, холестерин эстерификацияси ва бошқа моддаларни глюкуронизацияланиши кийинлашиб қолади. Бу жараёнларнинг барчаси жигарни детоксикация функциясини пасайишидан далолат беради. Барча субҳужайравий мембраналарни ўтказувчанлигини ошиши, ҳужайра ичидаги калийни натрий

ионлари ва митохондриялардаги калций ионлари билан урин алмашишига олиб келади. Гепатоцитларда оксидланиш фосфорланиш жараёнларини бузилиши, аввал ҳужайра ичи, сўнгра ҳужайрадан ташқари ацидоз ривожланишига, Н ионларининг тўпланишига олиб келади.

Гепатоцитлардаги муҳит ўзгариши ва субҳужайравий мембраналар бутунлигини бузилиши, кислотали гидролазалар (РНК азалар, лейцинаминопептидазалар, О, В, С катипсинлар) фаоллигини ошишига олиб келади. Бу ўзгариш ва бузилишлар протеолиз а₂ макроглобул ингибиторини фаоллигини пасайтиради. Протеолитик ферментлар некрозга учраган жигар ҳужайраларини гидролизга учратиб, оқсил комплекслар ҳосил бўлишига олиб келади. Бу оқсил комплекслар эса аутоантиген ролини бажариб, бир томондан иммунитетни Т ва В звеносини рағбатлантириб, жигар паренхимасига ҳужум қилувчи специфик антитаначалар ҳосил бўлишига, иккинчи томондан эса киллер ҳужайралар сезгирлигини ошишига (сенсibiliзация) олиб келади. Гепатит А да аутоагрессия механизми тўлиқ амалга ошмайди ва шунинг учун ҳам касалликни оғир шакли кам учрайди.

Ҳужайрадаги бу ўзгаришлар апоптоз жараёларининг белгиси бўлиб, кўпчилик сурункали вирусли касалликлар патогенезининг асосида (масалан, сурункали вирусли гепатит В, С) ҳужайраларни апоптозга учрамаслиги ётади. Режалаштирилган ҳужайра ўлими (апаптоз) жараёни, вирус билан зарарланган ҳужайраларни организмдан элиминация қилинишида биологик жиҳатдан фойдали ҳисобланади. Одатда гепатит А ни клиник кечиши хайрли бўлиб, организм иммун тизими вирус билан зарарланган гепатоцитларни бир хилда йўқ қилади. Деярли барча беморларда касаллик бошланган кундан 1,5-3 ой утиб соғайиш кузатилади. Фақат 3-5% беморларда бирламчи ҳимоя омилларини етишмовчилиги натижасида (3 ойдан 6-8 ойгача) гепатоцитларда вирусни нисбатан ўзоқ муддатлар давомида репликация бериши сақланиши мумкин. Бундай ҳолатларда касалликни чузилувчан шакли кузатилади.

Гепатит А нинг патогенезидаги бу мураккаб ўзгаришлардан барча органлар ва тизимлар жабр кўради. Касалликни илк кунларида асаб тизимига хос ўзгаришлар (холсизлик, аденамия, бош оғриғи, уйқусизлик, таъсирчанлик) кузатилиб, бу белгилар вирусемия туфайли келиб чиққан интоксикация ва шикастланган жигар хужайраларини парчаланишидан ажралиб чиққан эндоген токсинлар тасири оқибатида юзага келади. Ошқон ичак тизимида ошқозон секрецияси ва ошқозон ости бези функциясини пасайиши ҳисобига иштаҳани пасайиши, кўнгил айланиши, қусиш, ич бузилиши ҳолатлари кузатилади. Гепатит А да аввал умумий интоксикация синдроми, сунгра иккиламчи метаболик захарланишлар кузатилади.

Гепатит А да сурункали гепатит ва вирус ташувчилик ривожланмайди ва касалликни ёмон сифатли вариантда кечиши ҳам хос эмас. Бироқ жигарни бошқа вирусли шикастланишлари, наркотик моддалар, алкоғолли интоксикациялар, дори воситаларни токсик таъсири ҳамда ҳолдан тойган кишиларда (асосан аралаш инфекцияларда) касалликни яшин тезлигида ўтиши кузатилиб, жигарни ўткир некрозига олиб келиши ҳам мумкин.

Касалликни инкубацион даври минимал 7 кунни, максимал 50 кунни, ўртача 15-30 кунни ташкил этади. Бошланғич (сарикликдан олдинги) даври одатда гриппга ухшаб, кам ҳолатларда диспепсик ёки астеновегетатив, аралаш вариантлардаги клиник кўринишларда намаён бўлиб, 4-7 кун давом этади. Бошланғич даври симптомларининг намаён бўлиш даражаси прогностик аҳамиятга эга бўлиб, қайта-қайта қусиш, унғ қобирға остидаги оғриқ, узок ва юқори иситма сариклик даврининг оғир ўтиши мумкинлигидан ва жигарни ўткир ялли некрозга учрашидан далолат беради.



14-расм.Якқол намаён бўлган сариклик.

Гепатит А да сариклик пайдо бўлиши билан сарикликдан олдинги даврдаги бир қатор симптомларнинг пасайиши, беморларнинг аксарият қисмида эса мутлоқо йўқолиши кузатилади. Бирок умумий ҳолсизлик, иштаҳани пасайиши, унғ қобирға остида оғирлик ҳисси каби белгилар сақланиб қолади.

Беморлар текширилганда жигар катталашганлиги, бироз қаттиқлашганлиги ва сезгирлигини ошганлиги аниқланади. Беморларда Ортнер симптоми мусбат бўлади. Беморларнинг 5-50% да талоқ четлари пайпасланади. Қонда умумий билирубин боғланган билирубин ҳисобига ошиши, аминотрансферазалардан асосан АлАТ фаоллигини ошиши, тимол синамасини кутарилиши, протромбин индекси пасайиши кузатилади. Гематологик ўзгаришлардан лейкопения, нейтропения, нисбий лимфоцитозли моноцитоз қайд этилади. ЭЧТ меъёрида ёки секинлашган бўлади. Вирусли гепатит А да цитолитик, мезенхимал яллиғланиш, холестатик, жигар ҳужайра еишмовчилиги каби клиник биохимик синдромлар кузатилади.

Касаллик даврий кечганда, авж олиш давридан кейин соғайиш фазаси бошланиб, беморни умумий аҳволи яхшиланади. Гепатит А да 70-80% ҳолатларда билирубинемия 100 мкмоль/л дан ошмайди.

Бемор аҳволини оғирлик даражаси касалликни клиник белгилари ва лаборатор таҳлилларни қиёслаш ва комплекс баҳолаш орқали аниқланади. Гепатит А да касалликни клиник шаклини оғирлик даражаси касалликни авж олиш даврида бемор аҳволини комплекс

баҳолаш, сариклик синдроми ва касалликни умумий давомийлиги, асосан цитолитик синдром давомийлигига қараб аниқланади.

Касалликни фулминант (яшин тезлигида) кечишида ўткир жигар етишмовчилиги касаллик белгилари пайдо бўлишининг 5-7 кунларида ривожланиб, ўткир жигар энцефалопатияси кузатилади. Жигар комаси ривожланганда жадал даво чоралари қўлланилмаса летал оқибатларга олиб келиши мумкин.

Гепатит А 90-95% ҳолатларда даврий, 5% ҳолатларда эса чузилувчан шаклда кечади. Гепатит А нинг субклиник ва иннаппарант (клиник, биохимик белгилар намаён бўлмаган, фақат қон зардобиди anti HAV IgM синфи мусбат бўладиган ҳолатлар) шакллари ҳам учраб туради. Гепатит А ни манифест шакли яширин, сариксиз ва сарикли шаклларда кечиб, оғирлик даражасига кўра енгил, ўрта оғир ва оғир даражаларда, клиник кечишига кўра эса ўткир ва чузилувчан кечади. Гепатит А нинг чузилувчан шакли жуда кам учрайди (С.Н. Соринсон маълумотларига кўра 2,7%, И.В. Шахгильдян маълумотларига кўра 5,1%, П.А. Даминов маълумотларига кўра 10% ҳолатларда учрайди). Клиник куруниши бўйича гепатит А бошқа ўткир гепатитлардан деярли фарқ қилмасида, сарғайишни бошланиши билан беморни умумий аҳволи ва ўзини яхши ҳис қилиши билан ажралиб туради.

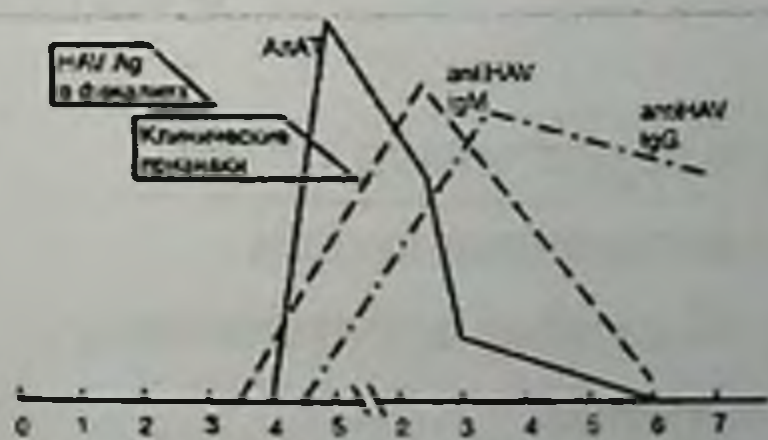
Гепатит А жигарни анатомик тузилиши ва функциясининг тўлиқ тикланиши билан соғайиш ёки анатомик нуқсон (қолдик фиброз) ёки ўт йўллари ҳамда гастродуоденал асоратлари бериши билан яқунланиши мумкин. Деярли барча вирусли гепатит А га чалинган беморларда тўлиқ соғайиш кузатилади.

Вирусли гепатит А касаллигини специфик давоси мавжуд эмас. Гепатит А касаллигига чалинганларга таркибиди парацетамол сақловчи дори воситалар ва қусишга қарши дори воситаларини бериш тавсия этилмайди.

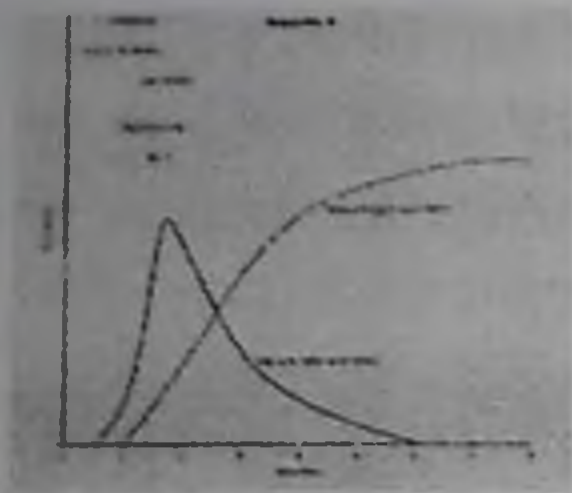
Гепатит А да клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар, касалликни клиник белгилари асосида қуйилиб, қон зардобиди гепатит А вирусига қарши ишлаб чиқарилган специфик

иммуноглобулин М (IgM) синфини ИФТ усулида аниқлаш орқали (специфлиги ва сезгирлиги 95%) тасдиқланади. Айрим ҳолатларда қушимча равишда полимеразали занжир реакцияси (қайталама транскриптаза (ҚТ-ПЗР) орқали гепатит А вирусини РНК аниқланади.

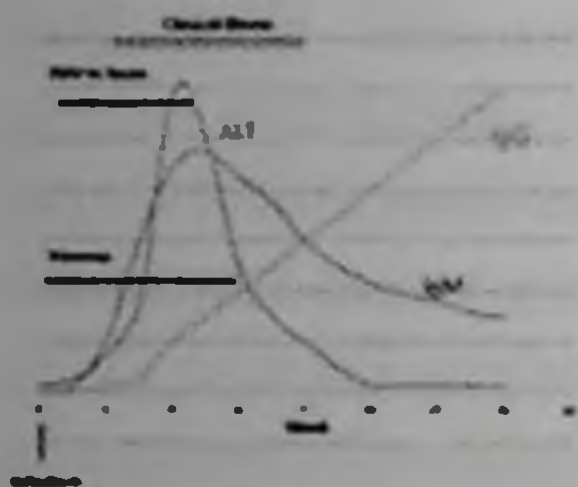
Гепатит А ни специфик диагностикасида лаборатор таҳлил сифатида иммунофермент таҳлили (ИФТ) қўлланилиб, гепатит А вирусларига қарши ишлаб чиқарилган иммуноглобулинларнинг IgM синфи аниқланади. Соғлом одамларда anti HAV IgM бўлмайди. Гепатит А да касаллик клиник белгилари пайдо бўлишини илк кунларида (5-7 кунлари) қон зардобида anti HAV IgM аниқланиб, 15-кунга бориб энг юқори титрларга етади ва аста секин пасая бошлаб, 3 ойгача сақланиб туриши мумкин. Гепатит А да иммуноглобулинларни G синфини (HAV IgG) синтезланиши касалликни 2-3 ҳафтасида бошланиб, унинг титри аста-секин кутарилиб, касалликни 30 кунда максимал даражага етади, сунгра пасая бошлаб, 3-6 ойдан бир неча йил сақланиб қолиши ҳам мумкин. Аҳолининг 40-50 % да anti-HAV IgG синфини аниқланиши, касалликни субклиник шакллари кўп учрашидан далолат беради. Anti-HAV IgG гепатит А қарши эмланганларда ҳам ишлаб чиқарилади.



15-расм. Гепатит А нинг серологик маркёрлари.



16-расм. Гепатит А нинг серологик маркёрлари.



17-расм. Гепатит А диагностикасининг серологик маркёрлари.

ПЗР усули гепатит А нинг эрта диагностикасидаги юқори специфик усул ҳисобланиб, қон зардобида HAV нинг РНК си АЛТ фаоллигини ошишидан бир неча кун олдин аниқланади.

Гепатит А нинг серологик маркёрлари.

6-жадвал.

№	Маркёрлар	Характеристикаси
1.	Anti HAV Ig M	Гепатит А вируси антигенига қарши (иммуноглобулин М синфи) антитаначалар. Ўткир гепатит А маркёри.
2.	Anti HAV Ig G	Гепатит А вируси антигенига қарши (иммуноглобулин G синфи) антитаначалар. Бошдан кечирилган гепатит А ёки мувофақиятли гепатит А га қарши эмлаш натижаси

Гепатит А нинг лаборатор текшириш натижаларини клиник шархи.

7-жадвал.

№	PHK HAV	AntiHAV Ig M	Anti HAV Ig G	Интерпретацияси
1	-	-	+	Гепатит А дан кейинги иммун ҳолат ёки мувофақиятли вакцинация.
2	-	-/+	+	Яқинда бошдан кечирилган гепатит А.
3	-	+	+	
4	-	-	-	Гепатит А га чалинмаган киши, вакцинация ўтказиш зарур.
5	+	-	-	Ўтқир вирусли гепатит А.
6	+	+	-	
7	+	+	+	

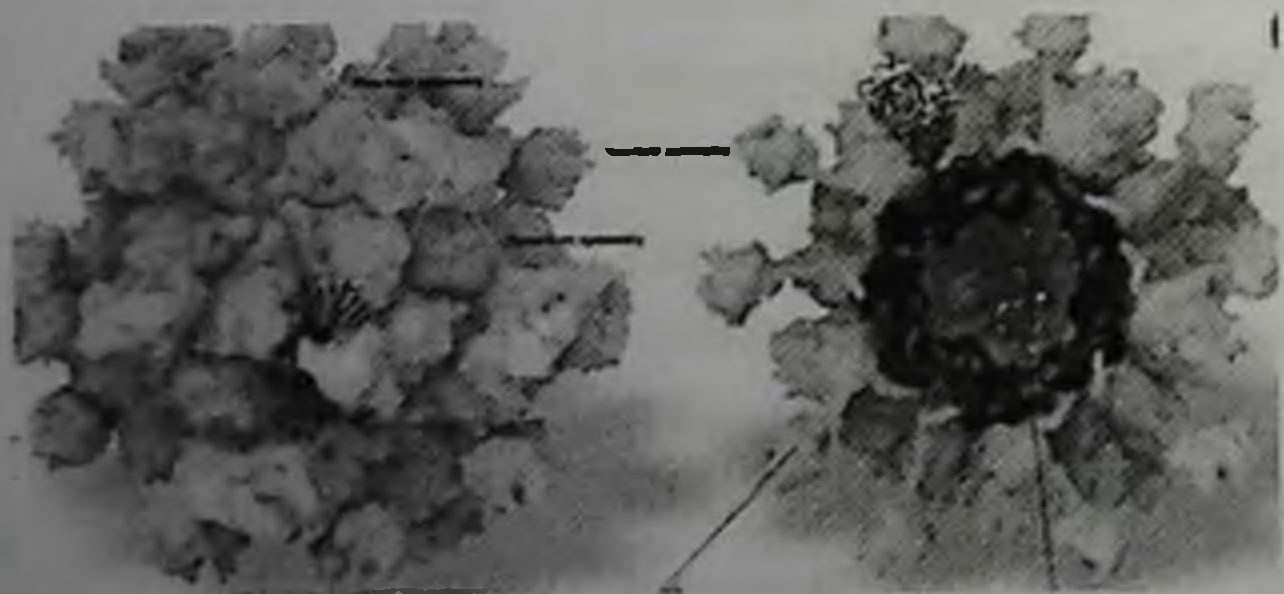
ЎТКИР ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ Е

Гепатит Е- бу тропик ва субтропик иқлимли мамлакатларда эпидемия тарзда тарқалишга мойил, даврий равишда кечиши, айрим ҳолатларда сурункали тус оладиган, асосан жигарни шикастланиши, ҳомиладор аёлларда эса ҳомиладорликни салбий оқибатларининг оғирлиги ва кўп учраш ҳолати билан характерланадиган ўткир вирусли ичак инфекциясидир. Синоним; Hepatitis E.

ЖССТ нинг 2021-йил 9-июлдаги расмий маълумотларига кўра Гепатит Е билан дунёда йилига 20 млн киши зарарланиб, шундан 3,3 млн кишида касаллик симптоматик шаклда кечади. 2015-йилда дунёда гепатит Е дан 44000 га яқин киши (барча вирусли гепатитларнинг 3,3 % ни ташкил қилади) вафот этган.

Гепатит Е дунёнинг барча жойларида, айниқса Шарқий ва Жанубий Осиёда кенг тарқалган. Гепатит Е вирусининг 4 та генотиплари (1, 2, 3, 4) аниқланган бўлиб, 1-ва 2- генотиплар фақат одамларда аниқланган, вируснинг 3- ва 4- генотиплар эса айрим ҳайвонларда (уй ҳайвонлари, ёввойи чучқа, кийик) учраб, уларда касаллик чақирмайди, бироқ ушбу генотиплар билан одамларни касалланиш ҳолатлари учраб туради.

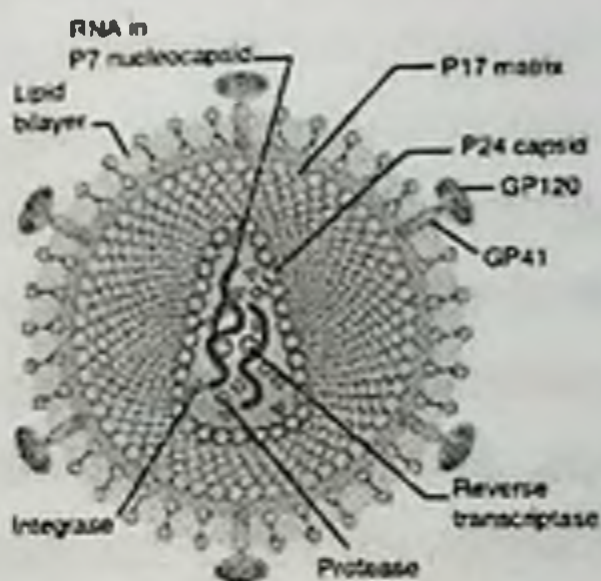
Гепатит Е (ВГЕ, HEV) вируси РНК-сақловчи вирус бўлиб, диаметри 32-34 нм ни ташкил қилади. У гепатит А вирусига нисбатан термик ва химявий таъсирларга чидамсиз ҳисобланади.



18- расм Гепатит Е капсидининг ташқи куруниши.



19- расм Гепатит Е капсидининг ички куриниши.



20- расм. Гепатит Е вирусини схематик тузилиши.

Гепатит Е вируси атроф муҳитга гепатит Е билан зарарланган беморнинг ахлати орқали тарқалиб, соғлом одам организмига энтерал йўл орқали киради (кўпинча ифлосланган ичимлик суви орқали). Одатда касаллик енгил кечади ва ўз-ўзидан 2-6 ҳафта давомида соғайиб кетади. Айрим ҳолатларда касалликни фулминант (ўткир жигар етишмовчилиги билан) кечиши кузатилади ва летал оқибат бериш хавфини тўғдиради.

Гепатит Е вируслари оғиз орқали кириб, ичак эпителий хужайралари орқали қонга тушиши ва қон орқали жигарга бориши маълум қилинган. Вирус гепаринсульфатли протеогликанлар орқали гепатоцитлар ичига киради. Вирус репликацияси гепатоцитлар цитоплазмасида бўлиб ўтиши маълум қилинган. Гепатит Е вируси геномида учта очик рамкалар (ORF1, ORF2, ORF3) мавжуд бўлиб, улар вирус РНК сининг ҳосил бўлишини белгилаб беради. ORF1 функционал протеазалар сақлаб (хеликаза ва РНК-боғлиқ РНК-полимераза), РНК репликацияси учун керак

бўлади. ORF2 протеинни кодлаб, вирус заррасини йиғишда иштирок этади ва нейтрализацияловчи антитаначалар ишлаб чиқариш учун иммун жавобни чақиради. ORF3 вирус репликациясини мақбуллаштиради ва вирионни шакллантириш ва уни гепатоцитлардан чиқиши учун жавобгардир.

Гепатит Е вируслари ингичка ичак, йўғон ичак деворларида, ичак лимфа тугунларида ва гепатоцитларда репликация бериши ҳамда ушбу тўқималарда биопсия усулида аниқланиши маълум қилинган.

Гепатит Е га чалинган ҳомиладор аёлларда жигарни оғир шикастланишини бир неча омиллар, масалан, ҳомиладор аёлларда кузатиладиган иммунологик ва гормонал ўзгаришлар, гинетик ва экологик омиллар таъсири билан изоҳлаш мумкин. Ҳомиладорлик даврида стероид гормонлар миқдорини юқори бўлиши, гепатит Е вирусини репликациясини кучайтириши мумкинлиги ҳақида маълумотлар мавжуд. Бундан ташқари стероид гормонлар иммунодепрессантлар бўлиб, билвосита лимфоцитларни апаптозга учрашига сабаб бўлади. Гепатит Е га чалинган ҳомиладор аёлларда CD4 нинг паст даражаси, CD8 ни эса юқори даражада бўлиши ва Tх1:Tх2 нисбатлари ўртасида силжиш кузатилиши натижасида, Tх2 ни устиворлик қилиши, ҳомиладор аёлларда касалликни оғир ўтишига сабаб бўлиши мумкинлиги маълум қилинган.

Ҳомиладор аёллардаги гепатит Е нинг патогенезида вирусни 3-генотипга нисбатан 1-генотипини юқори тезликда йўлдошда репликация бериши, фетоплацентар барьерни бузилишини келтириб чиқаради. Гепатит Е да вирусларга ва ҳомилага нисбатан макроорганизм иммун жавоб реакциясининг ҳомиладорликни эрта даврларида аутоиммун реакцияларни келтириб чиқариши ҳомила ўлимига сабаб бўлса, III-триместрда эса жигар тўқимасида некробиотик ўзгаришларни келтириб чиқариши мумкин. Бундан ташқари гепатит Е нинг 1-генотипи жигарда яллиғланиш жараёнларини чақирувчи цитокинларни кучайтириб юбориши натижасида, йўлдошда жиддий шикастланиш кузатилиб,

касалликни оғирлик даражаси вирус юқламасига тўғридан-тўғри боғлиқ бўлади.

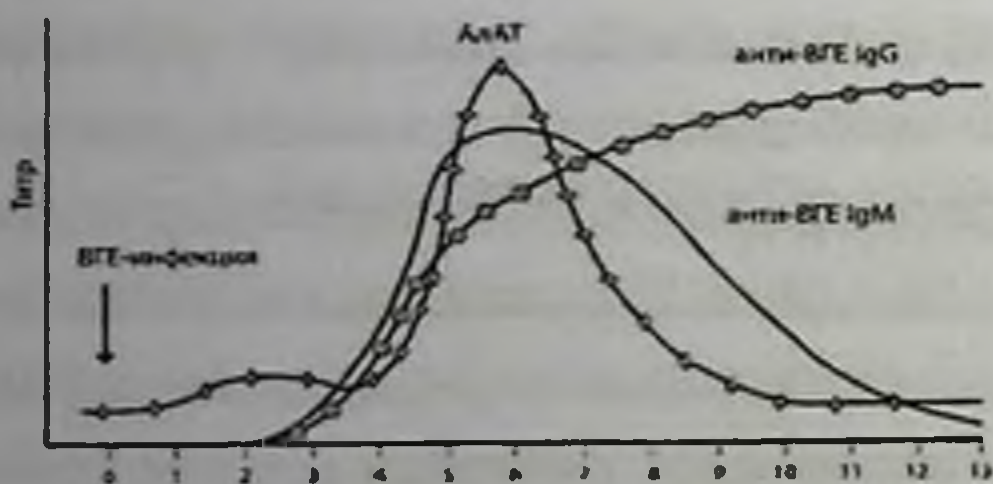
Гепатит Е вируси гепатит А вируслари сингари гепатоцитларга цитопатик таъсир қилади. Жигар шикастланишида иммунопатологик механизмлар муҳим рол уйнамайди.

Гепатит Е ни фульминант шакли аксарият ҳолатларда ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликни II ва III-триместрларида кузатилиб, ўткир жигар етишмовчилиги, ўткир жигар энцефалопатияси ривожланиши, ҳомила ва она ўлими хавфини келтириб чиқариши мумкин. Ҳомиладорликнинг III-триместрида оналар ўлими 20%-25% ни ташкил этади. Гепатит Е га чалинган 50% ҳомиладор аёлларда касалликни илк кунларидан ўткир жигар етишмовчилиги авж олади. Ўткир жигар етишмовчилиги ДВС-синдром, қон кетиши ва тўғриқ даврида катта қон йўқотилиши хавфи билан кечади. Ушбу фонда ҳомиладорликнинг ўз-ўзидан тухташи, ҳомилани антенатал ўлими, ўлик туғиш ҳолатлари кузатилади. Тирик тўғилган болаларда оғир гипоксия, ҳомила ўсишининг кечикиши кузатилиб, уларни ташқи ҳаётга мослашиши қийин бўлади ва одатда туғилгандан кейин биринчи уч ой ичида нобуд бўлишади. Гепатит Е да ҳомиладорликни энг оғир асоратларига ҳомилани анти-интра ва постнатал нобуд бўлиши киради. Гепатит Е да соғлом бола туғилиш эҳтимоли деярли бўлмайди ва янги тўғилган чақалоқларининг омон қолиш эҳтимоли жуда кам.

Гепатит Е да инкубацион давр касалликни ўткир кечишида 3-8 ҳафтани, ўртача 40 кунни ташкил этади. Касаллик симптомларсиз шакллардан тортиб, оғир клиник шаклларда кечиши ҳам мумкин. Гепатит Е нинг клиник намаён бўлган шакли гепатит А сингари даврий кечиб, инкубацион, сарик олди, авж олиш ва соғайиш даврлардан иборат бўлади. Касаллик аста-секин бошланиб, сарик олди даври 5-6 кунни ташкил этади. Ўткир гепатит Е нинг илк симптомлари специфик бўлмайди ва гриппга ухшаш миалгия, артралгия, дармонсизлик, кўнгил айнаши ва қусишдан иборат бўлиши мумкин. Айрим беморлар иситма, анорексия, унғ қобирға

равогида оғрик ҳисси кузатилади. Сарикликни пайдо бўлиши билан беморларни аҳволи яхшиланмайди ва интоксикация ва оғрик симптомлари сақланиб қолади. Касаллик асорат бермаган ҳолатларда сариклик даври 2-3 ҳафта давом этади.

Гепатит Е нинг 1-генотиби билан оғриган 50 ёшдан катта эркакларда (касалликни аутохтон кечишида) касалликни оғир утиши кузатилади. Жигарни сурункали касаллиги бор бўлган кишиларда гепатит Е ни суперинфекцияси жигарда оғир декомпенсация ҳолатини келтириб чиқаради ва леталлик 0,1 дан 3 % гачани ташкил қилади. Касалликни оғир кечиши турли омилларга (жинсга, ёшга, преморбид фон ўзгаришига, ҳомиладорлик ва вирус генотипларига) боғлиқ бўлади. Гепатит Е да касалликдан кейин иммунитет ҳосил бўлиб, 14 йил сақланиб туради.



22-расм. Гепатит Е диагностикасини серологик маркёрлари.

Гепатит Е да клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар (гепатит Е учун эндемик бўлган ҳудудларда бўлиш, термик ишлов берилмаган чучқа гуштини истемол қилиш, тоза ичимлик сув билан таъминланмаслик, касбий омиллар, ёввойи чучқа ва кийик овчилари, қон ва қон препаратлари олганлиги тўғрисидаги маълумотлар) ва касалликни клиник белгилари асосида қуйилиб, специфик лаборатор таҳлиллар орқали тасдиқланади. Клиник жиҳатдан аста-секин бошланиш, диспепсия ва астеновегетатив синдромларни устивор бўлишлиги, иситмани ўзоқ муддат

сақланиши, сариқлик бошланиши билан бемор аҳволини яхшиланмаслиги гепатит Е га гумон қилишга асос бўлади. Гепатит Е нинг серологик маркёрларини клиник шарҳи.

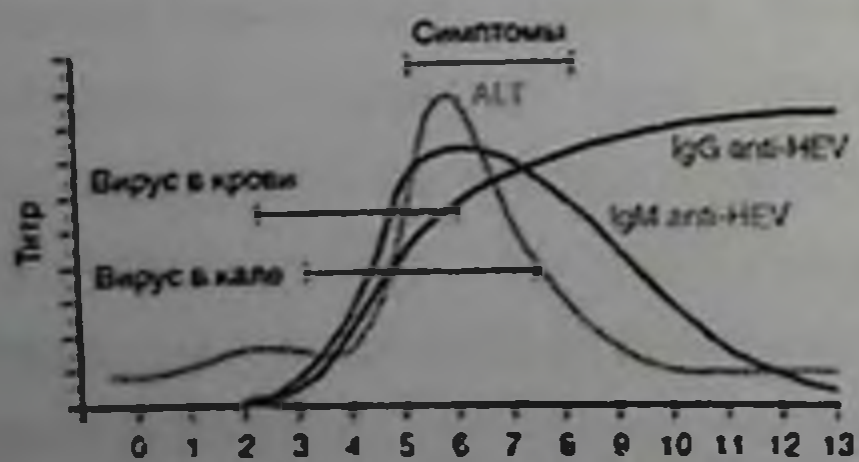
8-жадвал

№	Маркёрлар	Шарҳи
1.	Anti HEV Ig M	Ўткир гепатит Е маркёри
2.	Anti HEV IgG	Бошдан кечирилган гепатит Е, соғайиш даври

Гепатит Е да клиник диагноз қон зардобида гепатит Е вирусларига қарши ишлаб чиқарилган иммуноглобулинлар М (anti-HEV IgM) синфини аниқлаш орқали тасдиқланади (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом Е в мире 9 июля 2021 г). Anti-HEV Ig M синфи касаллик бошланишинг 1-2-ҳафтасида пайдо бўлиб, 2 йилгача сақланиб туради. Anti-HEV Ig G синфи касалликни 41-кунда пайдо бўлиб, 15 йил давомида сақланиб туради. Ўткир гепатит Е га клиник диагноз қуйишда ПЗР усулидан ҳам фойданилади. ПЗР усули орқали гепатит Е вирусини РНК си (қайталама транскриптаза билан) аниқланилади.

СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ Е

Сурункали гепатит Е инфекцияси иммуносупрессия ҳолатлари бор кишиларда учраб, кучайиб боровчи чарчаш, бугимларда ва коринда оғрик, кунгил айниши, иситма кузатилиши билан кечади. Сурункали гепатит Е га чалинган кўпчилик беморларда неврологик симптомлар кўзатилади. Гепатит Е жигар шикастланиши билан чегараланиб қолмасдан балки жигардан ташқари куринишлар (ўткир панкреатит, тромбоцитопения, апластик анемия, аутоиммун тиреоидит, миозит, криоглобулинемия, терида тошмалар ва гломерулонефрит) билан ҳам намаён бўлиши мумкин. Бундан ташқари 5% ҳолатларда неврологик куринишдаги Белл параличи, энцефалит, церебрал невропатия, периферик невропатия ва Гийен-Барре синдроми кўзатилади. Бундай ҳолатлар ўткир гепатит Е да ҳам кўзатилсада, аммо кўпроқ ва асосан сурункали гепатит Е учрайди. Гепатит Е нинг жигардан ташқари куринишларини патогенези тўлиқ урганилмаган бўлиб, турли орган ва тўқималарда вирусни репликация бериши (буйрак, ингичка ичак, ошқозон, талоқ, асаб тизими) ва аутоиммун жараёнлар ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. . Гепатит Е ни сурункали шаклини асосан гепатит Е нинг 3-ёки 4-генотиплари чақиради. Шунга қарамасдан гепатит Е нинг сурункали шакли кам учрайдиган ҳолат ҳисобланади. (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом Е в мире 9 июля 2021 г).



21-расм. Сурункали гепатит Е нинг серологик маркёрлари

Сурункали гепатит Е да клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар ва касалликни клиник белгилари асосида қуйилиб, специфик лаборатор таҳлиллар орқали тасдиқланади.

Гепатит Е да клиник диагноз қон зардобида гепатит Е вирусларига қарши ишлаб чиқарилган иммуноглобулинлар М (anti-HEV IgM) синфини аниқлаш орқали тасдиқланади (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом Е в мире 9 июля 2021 г). Anti-HEV Ig M синфи касаллик бошланишиг 1-2-хaftасида пайдо бўлиб, 2 йилгача сақланиб туради. Anti-HEV Ig G синфи касалликни 41-кунда пайдо бўлиб, 15 йил давомида сақланиб туради. Сурункали гепатит Е ларга клиник диагноз қуйишда ПЗР усулидан ҳам фойданилади. ПЗР усули орқали гепатит Е вирусини РНК си (қайталама транскриптаза билан) аниқланилади.

ЎТКИР ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В

Ўткир вирусли гепатит В бу гепатит В (HBV) вируслари чақирадиган, табиий ёки суний гемомулоқот йўли орқали юқадиган антропоноз касаллик бўлиб, асосан жигар шикастланиши билан характерланиб, клиник кечиши жиҳатидан ўткир даврий (субклиник, ёки инаппарант, сариқсиз, цитоллиз ёки холестаза билан кечадиган сариқли шакли) ёки ўткир даврий бўлмаган (яшин тезлигида, ёки фульминант, ёмон сифатли шакли) шаклларда кечадиган вирусли юқумли касалликдир. Ўткир вирусли гепатит В бу барча вирусли гепатитларнинг энг хавфли нозологик шакли бўлиб, леталлик 1-4% ни ташкил қилади. Ўткир вирусли гепатит В бутун дунё соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоси ҳисобланади.

Гепатит В га қарши юқори самарали вакцина (98-100% ҳимоя қилади) яратилган бўлишига қарамасдан бирламчи зарарланганлар сони 2019-йилда 1,5 миллионга яқин кишини ташкил қилган. 2019-

йилда гепатит В га қарши вакцинани 3 та дозаси билан аҳолини қамраб олиниши 85% га етган бўлиб, 2000-йилда эса бу кўрсаткич 30% ташкил қилган. Тўғридан кейин гепатит В га қарши вакцинани биринчи дозасини олиш дунё буйича 43% ташкил қилган бўлса, Африка ҳудудида бу кўрсаткич 6% ни ташкил қилади. Вакцинадан кейинги орттирилган иммунитет камида 20 йил, аксарият ҳолатларда эса бутун умр давомида сақланиб қолиши мумкин. (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом В в мире 9 июля 2021 г).

1966-йил Америкалик врач ва генетик Барух Блумберг томонидан Австралия аборогенлари қонидан вируснинг сиртки антигени (HBsAg) ажратиб олинган. Вирус ташқи муҳит ва физик, химик омиллар таъсирига ўта чидамли бўлиб, хона хароратида 3 ой, совуткичда 6 ой, қуритилган ёки музлатилган зардобда йиллар давомида сақланади. Гепатит В вирусини 1-2% хлорамин эритмаси 2 соатдан кейин, 1,5% формалин эритмаси 7 соатдан кейин зарарсиз ҳолатга келтиради. Автоклавда 45 минутда, қурук иссиқ билан стерилизация қилиш (160°C) эса вирусни 2 соатда нобуд қилади.

Гепатит В вирусини 10 та генотиплари (А, В, С, D, Е, F, G, H, I J) аниқланган бўлиб, уларни бир-биридан фарқи 8% ни ташкил қилади. Гепатит В вирусини А ва D генотиплари барча жойларда тарқалган бўлиб, С ва В генотиплар Жанубий Шарқий Осиё ва Япония учун хос бўлса, вирусни Е генотипи кўпинча Африкада қайд этилади. Гепатит В вирусини F генотипи Жанубий Америка ва Аляскани туб жой аҳолиси орасида аниқланган. Вируснинг G генотипи дунёнинг турли бурчакларида (АҚШ, Франция) спорадик ҳолда учрайди. Вируснинг Е ва G генотиплари бошқа генотиплардан геномидаги нуклеотидлар кетма-кетлигидаги паст ўзгарувчанлиги билан фарқ қилади. Гепатит В вирусининг генотиплари турли биологик хусусиятларга эга бўлиб, клиник жиҳатдан касалликни кечиши ва вирусга қарши препаратларга сезгирлиги бўйича бир-биридан фарқ қилади. Гепатит В вирусини

В ва С генотиплари учун жигарни жиддий шикастланиши хос бўлса, вирусни А генотиби эса интерферон билан самарали даволанади.

Гепатит В вириони (хужайрадан ташқаридаги вирус) нуклеопротеид, капсид ва суперкапсиддан тузилган. Вирон капсиди 28 нм улчамга эга бўлиб, унда ДНК (нуклеопротеид) жойлашган бўлади. Вирон капсиди таркибига асосий ядро оксили бўлган HBcAg киради. Вирон суперкапсиди эса липидли мембрана бўлиб, унда сиртки оксили HBsAg жойлашган. Вирон нуклеокапсиди HBcAg ва унга яқин жойлашган, юқумлиликни ифодалайдиган HBeAg ҳамда етарлича урганилмаган HBxAg дан иборат. Бундан ташқари вирион ДНК, ДНК-полимераза ва протеинкиназалардан тузилган. Гепатит В вирусининг ҳар бир антигени гуморал иммун жавобни келтириб чиқариб, ўзига хос антитаначалар (anti-HBsAg, anti-HBcAg, anti-HBeAg) ишлаб чиқарилишига олиб келади.

Вирус заррасини диаметри 42 нм ни ташкил қилиб, геномининг узунлиги 3200 нуклеотиддан иборат битта икки занжирли айлана ДНК бўлиб, ҳар бир изолятда уни узунлиги ҳар хил бўлади. Вирус ДНК сининг битта занжири (“мусбат-занжир”) иккинчисидан (узунлиги 1700-2800 нуклеотидлардан иборат) қисқарок бўлади. Иккинчи занжир ҳам ёпиқ бўлмасдан, унинг 5'- охирига полимераза молекулалари ковалент боғланган бўлади.

Гепатит В вирусининг геномида 4 та ген аниқланган (S, С, Р, Х) бўлиб, ҳар бири HBsAg, HBcAg, ДНК полимераза ва генлар экспрессиясини бошқарувчи оқсилларни кодлайди. Бундан ташқари уларда ДНК кетма-кетлигининг регуляторлари бўлиб, улар вирус репликацияси ва вирус оқсилларини синтезланиши учун жавобгардир.

Гепатит В вирусининг геноми бошқа вируслар геномларидан юқори ахборот ҳажмига эгаллигидир билан фарқ қилади (ДНК сақловчи барча вируслар ичида гепатит В вирусининг кичик вирус ҳисобланади). Гепатит В вирусининг ДНК сақловчи вирус бўлишига қарамасдан, у ўз ҳаёти даврида РНК босқичини ҳам бошдан

Гарчи организм anti-HBeAg ишлаб чиқасада, уни экспрессия қила олмайди. Бундай ҳолатларда HBsAg ни ҳосил бўлиши бузилмайди ва вирус репликацияси давом этаверади. Вирусни барча антигенлари ва уларга қарши ишлаб чиқарилган специфик антитаначалар, инфекциян жараённинг турли босқичларини индикаторлари бўлиб хизмат қилади.

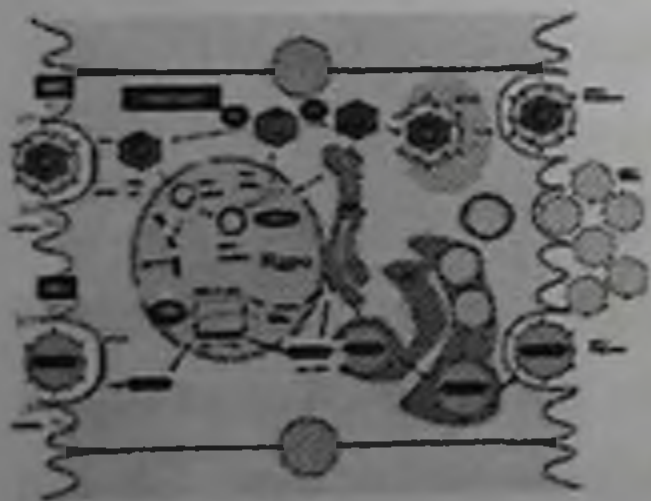
Гепатит В антропоноз касаллик бўлиб, касаллик резервуари ва манбаи бўлиб ўткир ва сурункали вирусли гепатит В га чалинган ҳамда гепатит В инфекциясига (бу касалликни инаппарант шакли бўлиб, манифест шаклга нисбатан 10-100 марта кўп учрайди ва эпидемиологик жиҳатдан энг катта хавфга эга) чалинган беморлар ҳисобланади. Касалликни ўткир шаклида беморлар инкубацион даврнинг ўртасидан бошлаб, то касалликни авж олиши ва вирус организмдан чиқиб кетгунгача бўлган муддатларда атрофдагиларга юқумли ҳисобланади. Вирусни юқиш механизми гемомулоқотли бўлиб, табиий (жинсий ва вертикал) ва суний юқуш йўллари мавжуд. Вертикал йўл асосан тўғриқ вақтида амалга оширилади. Бачадон ичида 5% ҳолатларда вирусни ҳомилага юқиши кузатилади. Ҳомиладорликни III-триместрида онадан болага вирусни юқиш эҳтимоли 70% ни, гепатит В инфекцияда эса 10% ни ташкил қилади. Ҳомиладор аёллар қонида бир вақтнинг ўзида HBsAg ва HBeAg (инфекциянинг репликация фазаси) нинг бўлиши ва юқори даражадаги вирусемия, вирусни онадан ҳомилага юқишида энг катта хавф туғдиради.

HBsAg-мусбат онадан туғилган болаларда 10% ҳолатларда вирусни онадан болага юқиши кузатилади. Бундай ҳолатларда тахминан 15% болаларда сурункали гепатит ривожланади. Онада HBeAg мавжуд бўлган ҳолатларда вирусни перинатал юқиши 70-90% гача кузатилиши мумкин. Вирусни перинатал даврларда юқишида 90% ҳолатларда сурункали гепатит В ривожланади. Вирусни перинатал юқиши 95% ҳолатларда тўғриқ вақтида юз берса, 5% ҳолатларда эса она қорнидалиги вақтида юз беради .

Ўткир вирусли гепатит В га чалинганларни 18% вирусни доимий жинсий шеригидан юктириб олиши кузатилади.

Гепатит В вирусларини горизонтал юқиш ҳолатлари оиласида сурункали вирусли гепатит В га чалинган кишилардан устара, тиш тозалагич, тароқ, сочик, қўл румолча ва чойшаблардан умумий фойдаланган ҳолатларда кузатилади. Вирусли гепатит В тиббиёт ходимлари ва қон ҳамда бошқа биологик суюқликлар билан ишлайдиган ходимлар учун энг хавфли касбий инфекция бўлиб ҳисобланади. Тиббиёт ходимлари бошқа катта ёшдаги аҳолига нисбатан 3-5 марта кўпроқ гепатит В билан касалланиши кузатилади. 15-30 ёшдаги кишиларда ўткир вирусли гепатит В 70-80% ташкил қилса, гап гепатит В ни табиий юқиш йўлининг етакчилик қилиши ҳақида кетади. Тиббий ва лаборатор жихозларни етарлича зарарсизлантирилмаслиги (масалан, эндоскоп) кўпинча суний юқиш йўлини таъминлаб беради.

Гепатит В вируси гепатоцитларга тўғридан-тўғри шикастловчи таъсир кўрсата олмайди. Вирусли гепатит В ни патогенезида гепатоцитлар цитолизи иммун тизим воситачилигида, асосан иммун тизимнинг ҳужайравий звеносининг цитотоксик Т-лимфоцитлари таъсири натижасида амалга оширилади.



25-расм. Гепатит В вируси репликацияси.



26-расм. Гепатит В вируси репликацияси.

Вирусли гепатит В патогенезида вируслар таъсири натижасида гамма-интерферон ишлаб чиқарилишининг кучайиши оқибатида, HLA тизими фаоллашиб, маҳаллий цитотоксик Т-лимфоцитлар томонидан аниқланган гепатоцитлар мембранасидаги вирус антигени томон гистологик мослик комплексининг (HLA) I-чи синф малекулаларининг экспрессияси кузатилади. Цитотоксик Т-лимфоцитлар пролиферацияланиб, вируси бор гепатоцитларни шикастловчи вирус антигенларига специфик бўлган киллер клонлар ҳосил қилади. Т-хелперларни пролиферациясига олиб келадиган гистологик мослик комплексининг (HLA) II-чи синф малекулалари ҳам камроқ даражада экспрессияланиши натижасида макрофаглар ҳам фаоллашади. Фаоллашган макрофаглар некрозланган интралобуляр ва перипортал жойлашган гепатоцитлар қолдиқларини фагоцитоз қилишади.

Гепатит В нинг патогенезида вирус антигенларига специфик антитаначалар ишлаб чиқарилиши ва улар билан иммун комплекслар ҳосил бўлиши ҳамда уларни қонда эркин айланишини тухтатишда иммунитетнинг гуморал звеносини ҳам аҳамияти катта бўлади. Бирок гуморал иммун жавоб аутоиммун жараёнлар ривожланишида (сурункали гепатит ривожланишида) кўпроқ аҳамиятга эга бўлади. Катта ёшдаги кишиларнинг 30-40% да вирусли гепатит В нинг клиник симптомлар билан кечиши, 60-70% ҳолатларда эса латент шаклларда кечишига қарамасдан соғайиш билан яқунланиши адекват иммун жавобдан дарак беради.

Вирусли гепатит В нинг патогенезида иммун жавоб реакцияси доминантлик ролни бажарсада, бироқ инфекцион жараённинг натижаси ҳамма вақт ҳам иммун жавоб реакцияси билан белгиланмайди. Шунинг ҳам такидлаб утиш керакки вирусни репликатив фаоллигини ҳам ҳисобга олиш керак бўлади. Масалан, вирусни юқори репликатив фаоллиги ва адекват иммун жавобда ўткир вирусли гепатитнинг манифест клиник шакл ривожланади. Ўз навбатида вирус репликациясининг паст фаоллиги кучсиз химоя жавоб реакциясига олиб келади ва касаллик енгил ёки симптомсиз шаклда кечиб, инфекцион жараённи тугашига, соғайишга олиб келади. Бундай ҳолатларда цитотоксик Т-хужайраларни кучсиз намаён бўлишини тўлақонли иммун жавоб деб қараш керак бўлади.

Вирусли гепатит В да инфекцион жараённинг авж олишида жигар шикастланиши цитоллиз, холестаз, жигар-хужайра етишмовчилиги ва мезенхимал яллиғланиш реакцияси синдромлари билан белгиланади. Цитоллиз синдромининг замирида гепатоцитлардаги метаболик жараёнларни бузилиши, прооксидантли тизимини фаоллашуви ва антиоксидантли тизимни пасайиши ётади. Натижада гепатоцитлар мембранасида эркин радикаллар тўпланиб, липидларни пероксидли оксидланиши кучайиб кетади. Гепатоцитлар мембранасини ўтказувчанлиги ошиши, хужайра ичидан ферментлар ва калий ионларини гепатоцитлардан чиқиши кучаяди. Гепатоцитларга натрий ва калций ионларини кириши эса хужайрада суюқлик тўпланишига, хужайрани шишишига олиб келади. Натижада хужайрани РН муҳити ўзгариб, оксидланиш фосфорланиш жараёнлари бўзилади, гепатоцитларда биоэнергетик потенциални пасайиши кузатилади.

Ушбу жараёнлар оқибатида жигарни детоксикация ва синтетик функциялари бузилади, глюкозани қайта ишланиши, холестеринни эстерификацияси, аминокислоталарни переаминланиши ҳамда дезаминланиши ёмонлашади. Биринчи навбатда қон зардобиди АлАТ, АсАТ фаоллиги ошади. Гипербилирубинемия замирида

гепатоцитлар томонидан эркин билирубинни ушлаб олиши, глюкуронизация ва ўт йўлларига экскреция қилиш жараёнларини бўзилиши ётади. Гипоальбуминемия кузатилиб, қон ивиш омилларининг барчаси, асосан протромбин, коагуляция ингибиторлари ва фибринолиз жараёнлари пасаяди.

Холестаза жигар хужайрасининг секретор функциясини пасайишидан далолат бериб, ўт ҳайдалиши бўзилади (гепатоцеллюляр холестаза). Қонда нафақат билирубинни турли фракциялари, балки ўт кислоталари, холестерин, секретор ферментларни (ИФ, ГГТП) ва бир қатор микроэлементларни (масалан, мис) миқдорлари ошади.

Касалликни фульминант шаклини келиб чиқишини кўпчилик муаллифлар меъеридан ортиқ гуморал гипериммун жавоб реакция билан боғлашади. Бундай ҳолатларда жигар тўқимасида регенерация жараёнлари бўлмайди ёки регенерация жараёнлари жуда секин-асталик билан кечади. Айрим муаллифлар касалликни фульминант кечишини замирида гепатит В вирусининг мутант штаммлари муҳим рол уйнаши ҳамда гепатоцитлар апоптозини кучайиши ётишини маълум қилишган.

Цитолитик синдромнинг оғир даражасида гипокалиемик алкалоз юз бериб, мембрана дезинтеграцияси натижасида патологик жараён хужайра ичи органеллаларига ҳам утади. Лизосома мембранасининг бутунлигини бўзилиши протеолитик ферментларни (гидролазалар) чиқишига, хужайрани ўзини-ўзи шикастлашига, жигар некрози ва ўткир жигар етишмовчилигига олиб келади. Ўткир жигар етишмовчилиги ривожланиши, марказий асаб тизимини специфик ўзига хос бўзилишига, инфекция токсик ёки ўткир жигар энцефалопатиясига олиб келади. Асаб тизимини шикастланишини патогенезида, жигарни антитоксик функциясини бўзилиши, аммиак, фенол ва айрим аминокислоталарни (пироузум, сут кислота, паст молекулали ёғ кислоталар) бош миёга таъсир қилиши ётади. Бошқа томондан эса парчаланган жигар тўқималарини токсик таъсири асаб хужайраларида моддалар

алмашинуви "дезорганизация"сини келтириб чиқаради. Биологик оксидланиш ва энергия ҳосил бўлиш жараёнларини бўзилиши ҳужайра ичи ацидозига ва жигар комасига олиб келади.

Касалликни инкубацион даври 42-180 кунни, ўртача 60-120 кунни ташкил қилади. Ўткир гепатит В кўплаб клиник куринишларга эга бўлиб, касалликни ўткир даврий (субклиник, ёки инаппарант, сариксиз, цитолит ёки холестаза билан кечадиган сарик шакли), ўткир даврий бўлмаган (ациклик) ривожланиб боровчи (яшин тезлигида, ёки фульминант, ёмон сифатли шакли) клиник шакллари мавжуд. Оғирлик даражасига кўра касалликни енгил, ўрта оғир ва оғир даражалари фарқ қилинади.

Ўткир гепатит В нинг бошланғич (сарикликдан олдинги) даври 50-55% ҳолатларда аралаш бошланади ва тана ҳароратини ошиши сезиларли даражада бўлмайди. Интоксикация симптомлари ва диспепсия ўртача даражада намаён бўлади. Касаллик 30-35% беморларда артралгик вариантда, 10-12% беморларда эса терида аллергик тошмалар тошиши билан бошланади. Беморларни 5-7% да интоксикация белгилари кузатилмайди. Касалликни бошланғич даври 7-14 кун ва ундан ориқ ҳам давом этиши мумкин.

Ўткир гепатит В нинг сариклик даври 3-4 ҳафта давом этиб, клиник белгиларни ёрқин намаён бўлиши ва турғун бўлиши, 20% ҳолатларда тери қичишиши кузатилади. Жигар доимо катталашган ҳолатда, силлиқ ва биров каттиқлашган бўлади. Қонда лейкопения, лимфоцитоз, гоҳида плазматик реакция кузатилади. ЭЧТ 2-4 мм/с гача пасаяди ва соғайиш даврида 18-24 мм/с гача кутарилади. Гипербилирубинемия ўткир вирусли гепатит А га нисбатан кучли ва турғун намаён бўлади.

Ўткир вирусли гепатит В ни оғир кечишида ўткир жигар етишмовчилиги ва жигардаги некроз жараёнларини ўз вақтида аниқлаш ва комплекс баҳолаш (умумий ҳолсизлик, бош айланиши, апатия, анорексия, кунгил айниши, қусишни тезлашиши, кўзгалиш, хотирани бўзилиши, геморагик синдром, жигар улчамларини кичиклашиши, бурундан қон кетиши, иситма, тахикардия,

нейтрофил лейкоцитоз, протромбин индексини 50% гача ва ундан ортик пасайиши, тромбоцитлар микдорини 100×10^9 /л дан пастлиги) ўта муҳим ҳисобланади.

Ўткир вирусли гепатит В да жигардаги дистрофик ва яллигланиш жараёнларини кучайиши ўткир ёки ўткир ости жигар некрозига, ўткир жигар- ҳужайра етишмовчилигига, клиник жиҳатдан ўткир жигар энцефалопатиясига олиб келади. Ўткир жигар етишмовчилиги натижасида келиб чиқадиган ўткир жигар энцефалопатияси 4 та босқичдан (прекома I, прекома II, кома ва чуқур кома арефлексия билан) иборат бўлиб, унинг давомийлиги бир неча соатдан бир неча кунгача давом этади.

Ўткир жигар энцефалопатиясини I-босқичи (ЎЖЭ-I) беморлар руҳияти ва эс ҳушида бироз бўзилишлар бўлиши билан характерланиб, астения ҳамда адинамия кучаяди. Беморларни кайфияти беқарор бўлиб, апатия эйфория билан алмашинади. Беморларнинг ахлоқи адекват бўлмайди, кўпинча агрессив бўлишади. Улар оғриқни кучли ҳис қилишади. Оғзидан "жигар ҳиди" келиб, эснаш, кундузги уйқучанлик кучаяди. Бу клиник белгилар тери сарғайишини кучайиши, жигар улчамини кичиклашиши, геморагик синдром, лабаратор кўрсаткичларни ёмонлашиши билан кечади. Протромбин индексини пасайиши ва руҳий фаолиятни аниқ намаён бўлмаган бузилиши фавқулотда муҳим бўлиб, энцефалопатиянинг илк даракчилари ҳисобланади. Буни аниқлаш мақсадида "хат синамаси" ва "санаш синамаси" каби оддий тестларни ўтказиш керак бўлади.

Ўткир жигар энцефалопатиясини II-босқичида (ЎЖЭ-II) беморлардаги кўзғалиш даври қисқа бўлиб, сопороз ҳолат билан алмашинади. Беморларни эс ҳуши чалкашади, макон ва замонда мулжал олиша олмайди.

Ўткир жигар энцефалопатиясини III-босқичи (ЎЖЭ-III). Бу босқич бошқа босқичлардан беморларда сўзлашув мулоқотини бўзилиши кузатилиши билан фарқ қилади. Патологик рефлекслар (Бабинский), орал автоматизми симптомлари пайдо бўлади.

Дефекация ва сийдик ажралиши ўзига боғлиқ бўлмайди. Бу оқичда летал оқибат 0,5-2% ни ташкил қилади.

Ўткир жигар энцефалопатиясини IV-босқичи (ЎЖЭ-IV) чуқур жигар комаси бўлиб, оғриқга нисбатан жавоб реакция кузатилмаслиги билан бошқа босқичлардан фарқ қилади.

Ўткир вирусли гепатит В нинг чузилувчан шаклида клиник ва биохимик кўрсаткичларни авж олиши 3 ойдан 6 ойгача давом этади. Вирус ДНК ни қонда 3 ҳафтадан ортиқ, HBeAg ни 1 ойдан ортиқ, HBsAg ва anti-HBc IgM ни 3 ойдан ортиқ муддатларда давом этиши касалликни чегаравий кечишидан далолат беради.

Ўткир вирусли гепатит В нинг ҳомиладор аёлларда асоратлар беришининг асосий сабаби гепатоцитлардаги оғир метаболик бўзилишлар ҳисобланади. Касаллик авж олган даврида ва ҳомиладорликни III-триместрда ҳомиладорликни тўхташ ҳавфи ва муддатидан олдин ҳомиладорликни ўз-ўзидан тухташи каби асоратлар кўп кузатилади. Вақтидан олдин туғиш гепатит В да гепатит А га нисбатан 1,5 марта кўп учрайди. Ўткир гепатит В бошқа гепатитларда бўлгани каби ҳомиладор аёлларда гестоз ривожланишини кўзғатиши ёки кучайтириши (вақтидан олдин ёки эрта ҳомила олди сувини оқиши, тўғриқ вақтида нефропатия) мумкин. Ўткир вирусли гепатит В га чалинган онадан туғилган чақолоқлар ташқи ҳаётга мослашиши қийин кечиб, улар Апгар шкаласи бўйича паст баҳоланади. Ўткир гепатит В нинг соғайиш даврида тўғриқ ва гестация асоратлари (она, ҳомила ва болада) кузатилмайди.

Ҳомиладор аёлларда ўткир гепатит В ҳомиладор бўлмаган аёллар каби утсада, аммо уларда касалликни оғир шакли (10-11%) нисбатан кўп кузатилади. Ҳомиладор аёлларда ва ҳомиладор бўлмаган аёлларда гепатит В нинг оғир даражасининг энг оғир асорати ўткир жигар етишмовчили ҳисобланади. Ҳомиладорларда ўткир вирусли гепатит В дан леталлик ҳомиладор бўлмаганларга нисбатан 3 марта кўп учрайди ва кўпинча ҳомиладорликни III-триместрида, асосан мавжуд акушерлик асоратлари фониди

кузатилади. Ўткир гепатит В да ҳомиладорликнинг асоратлари ва спектри бошқа вирусли гепатитлар билан бир хилдир. Энг хавфли томони (интоксикация ва сариклик юқори бўлганда) ҳомилани она қорнида нобуд бўлиши бўлиб, ўлик тўғиш, бола ташлаш, муддатидан олдин тўғиш, бемор она аҳволини критик даражада оғирлашишига олиб келади.

Ўткир вирусли гепатит В да клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар ва касалликни клиник белгилари асосида қуйилиб, специфик лаборатор таҳлиллар (HBsAg, anti HBcAg Ig M синфи, гепатит В вирусини ДНК) асосида вирус антигенларини ва вирус ДНК сини қон зардобида ёки жигар туқимасида аниқлаш орқали тасдиқланади. Гепатит В диагностикасида қон зардобида вирус антигенлари ва уларга қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни аниқланиши юқори диагностик ва прогностик аҳамиятгаэга бўлиб, улар қўйидагилардан иборат.

HBsAg антиген (Hepatitis B virus surface antigen). HBsAg антиген вируснинг липопротеидли қобиғи таркибида бўлиб, вирус билан зарарланганликдан дарак беради. Одатда қонда HBsAg бўлмайди. Ўткир вирусли гепатит В да қон зардобида HBsAg инкубацион даврнинг охирида пайдо бўлиб, касаллик бошлангандан 3-5 ой утиб қонда йўқолади. Соғлом болада HBsAg аниқланган ҳолатларда anti-HBcIgM, anti-HBcAg total, HBeAg, anti-HBeAg, жигарни функционал ҳолатини аниқлаш зарур бўлади. Текшириш натижалари манфий чиққан ҳолатларда қайтадан HBsAg ни аниқлаш керак бўлади. Агар 3 ой давомида қайта текширилганда ҳам қон зардобида HBsAg аниқланса бола гепатит В га чалинган деган хулоса чиқарилади.

HBsAg ўткир вирусли гепатитнинг энг эрта кўрсаткичи ҳисобланиб, одатда 27-41 кунлари (энг эрта аниқланганда 14 кун) аниқланади. Биохимик ўзгаришлар пайдо бўлишидан 7-26 кун олдин қон зардобида HBsAg пайдо бўлиб, кутарилиш чукқиси АлАТ ухшаб касалликни ўткир фазасида сақланиб туради. HBsAg 90% ҳолатларда касалликни клиник белгилари ёки лаборатор

кўрсаткичларда ижобий ўзгаришлар кузатилгандан 12-20 ҳафта утиб қон зардобида йўқолади.

Текширишлар вақтида HBsAg манфий чиққан ҳолатларда кўпчилик ҳолатларда текширилаётган биоматериалда ёки бемор қон зардобида гепатит В вируси текшириш вақтида аниқланмаганлигини кўрсатади. Бироқ шуни ҳам унутмаслик керакки бундай ҳолатларда гепатит В диагнозини тўлиқ инкор этиб бўлмайди, чунки:

а) вирусли гепатит В нинг инкубацион даврининг серонегатив босқичида бемор қон зардобида HBsAg аниқланмайди (айрим ҳолатларда серонегативлик вирус юққандан кейин 6 ойгача давом этиши ҳам мумкин!);

б) вирусли гепатит В латент ҳолатда кечаётган бўлиши мумкин;

в) “катта” HBsAg нинг синтезланиши устунлик қилган ҳолатларда HBsAg антигенни “кичик” шакли қайсидир муддатларгача қонга секрецияланмаслиги мумкин;

г) қўлланилаётган тест-тизимининг сезгирлиги етарли даражада бўлмаслиги мумкин.

AntiHBsAg. Қон зардобида anti-HBsAg ўткир вирусли гепатит В бошлангандан 3 ой утиб пайдо бўлади ва соғайгандан кейин 5 йил утиб қонда йўқолади. HBsAg нинг қон зардобида йўқолиши билан anti-HBsAg нинг пайдо бўлиши ўртасида вақтинчалик оралик (дераза фаза) фаза бўлиб, унинг давомийлиги бир неча ҳафтадан бир неча ойгача давом этиши мумкин. Ўткир вирусли гепатит В га чалинган беморлар қонида анти-HBsAg IgG синфини бўлиши инфекциядан кейин иммунитет ҳосил бўлганлигидан гувоҳлик беради. Қон зардобида anti-HBsAg нинг бўлиши ўткир вирусли гепатит В дан кейин ҳосил бўлган иммунитетдан ёки гепатит В га қарши эмланишдан кейинги иммунитетдан дарак беради. Гепатит В га қарши эмланишдан кейинги иммунитетда anti-HBsAg нинг титри аста-секин ошиб боради ва қон зардобида anti HBsAg ҳосил бўлмайди. Шу билан бирга, antiHBsAg даражаси 10 mIU/ml ва

ундан юқори бўлиши эмлашга нисбатан етарли даражадаги иммун жавоб реакцияси бўлмаганлигини кўрсатади. Қонда anti-HBsAg миқдорини аниқлаш вирусли гепатит В га қарши вакцинация ўтказиш масаласини ҳал қилишда муҳим рол уйнайди.

HBcAg ядро (core) антиген (Hepatitis B virus core antigen). Ушбу антиген вирион нуклеокапсиди таркибида бўлиб, вирусни фаол репликация беришида қатнашади ва қон зардобидида аниқланмайди. HBcAg антиген antiHBcAg ҳосил бўлишини чақирувчи кучли иммуногенлик хусусиятига эгадир. Қон зардобидида antiHBcAg касаллик авж олишидан 1,5-2 ой олдин пайдо бўлиб, бир неча йилгача сақланиши ва бошдан кечирилган вирусли гепатит В нинг ягона маркёри ҳисобланади (серологик “дараза” босқичида, қачонки HBsAg қонда йўқолиши билан унга қарши antiHBsAg пайдо бўлишигача бўлган муддатларда ҳам қон зардобидида antiHBcAg мавжуд бўлади).

Anti HBcAg IgM. Anti HBcAg IgM синфининг қон зардобидида аниқланиши ўткир вирусли гепатит В клиник диагнозини тасдиқлаб беради. У сариклик даврининг илк кунларида, инкубацион даврининг охирида пайдо бўлиб, қон зардобидида HBsAg бўлмаган ҳолатларда ҳам вирусли гепатит В дан гувоҳлик беради. Anti HBcAg IgM синфи қон зардобидида 2-5 ой давомида айланиб юради. Қон зардобидида Anti HBcAg IgM синфини бўлиши сурункали вирусли гепатит В да ҳам кузатилиши мумкин. Ўткир вирусли гепатит В нинг инкубацион даврида anti HBcAg IgM синфи қон зардобидида бўлмайди ва тузалиш даврида қон зардобидан anti HBcAg IgM синфи йўқолиб кетади. Қон зардобидида anti HBcAg IgM синфини аниқлашни диагностик қадри қуйида ҳолатларда айниқса юқори бўлади;

а) ўткир вирусли гепатит В га специфик лаборатор текширишлар қайсидир сабаб билан кеч муддатларда ўтказилган ҳолатларда, қон зардобидида HBsAg бўлмаслиги ҳам мумкин;

б) сурункали вирусли гепатит В га чалинган беморларга бошқа ўткир вирусли гепатит (суперинфекция) кушилиб келган

ҳолатларда қон зардобида anti HBc IgM синфи бўлмаслиги ёки паст титрларда (вирусли гепатит В учун эндемик ҳудудларда) бўлиши характерлидир.

AntiHBcAgIgG. Қон зардобида anti HBcAg IgG синфини аниқланиши вирусли гепатит В ни ретроспектив диагностика қилишда ишлатилада. Anti-HBc Ag IgG синфи ўткир вирусли гепатит В нинг соғайиш даврида пайдо бўлиб, қон зардобида умрбод сақланиб қолади. AntiHBc Ag IgG синфи бошдан кечирилган ўткир вирусли гепатит В нинг етакчи асосий маркёридир. AntiHBc Ag IgG синфининг мусбат натижаси сурункали вирусли гепатит В да ҳам аниқланиши мумкин. Бошдан ўтказилган инфекция сифатида antiHBc Ag IgG синфини аҳамияти antiHBsAg нисбатан анча юқори бўлиб, улар қўйидагилардан иборат;

а) antiHBs Ag ўтказилган вакцинация натижасида ҳам ҳосил бўлиши мумкин, бироқ вакцинациядан кейин antiHBc Ag IgG ҳосил бўлмайди;

б) antiHBc Ag ўткир вирусли гепатит В нинг “серонегатив дераза” фазасида ҳам кузатилади. Бундай ҳолатларда қон зардобида HBsAg бўлмайди, antiHBs Ag эса ҳали пайдо бўлмаган бўлади;

в) ўткир вирусли гепатит В дан соғайганларнинг 15% да antiHBsAg ривожланмаган бўлиши ҳам мумкин, бироқ antiHBc Ag IgG доимо бўлади;

г) ўткир гепатит В дан соғайган кишиларнинг 20% да 6 йил ичида қон зардобида antiHBs Ag йўқолиб кетиши мумкин, antiHBc Ag IgG эса сақланиб қолади;

д) вирусли гепатит В учун эндемик бўлган ҳудудлар аҳолисининг 20% да вирусли гепатит В нинг бошқа маркёрлари бўлмаслиги мумкин, бироқ antiHBc Ag IgG эса доимо аниқланади.

HBcAg. HBcAg гепатит В вирусининг ядроси таркибига кириб, вирус фаоллигидан ҳамда юқори вирулентлик ва юқори юқумлилиқдан дарак беради. Ҳозирга кунгача “юқумлилиқ антигени” нинг функцияси номаълумлигича қолмоқда. Бугунги

кунда шу нарса аниқланганки, қон зардобида HBeAg бўлиши ёввойи типдаги етук вирус билан зарарланганликни билдиради. Уни ўткир вирусли гепатит В да аниқланиши касалликни оқибатини прогноз қилишга имкон беради. Касаллик ижобий кечганда HBeAg қонда касаллик бошланган кундан 1,5-2 ой ўтиб қон зардобидан йўқолади. HBeAg га тест ўтказиш фақат HBsAg мусбат бўлган ҳолатларда мақсадга мувофиқ бўлиб, HBsAg манфий бўлган ҳолатларда сохта мусбат натижа бериши ҳам мумкин.

Қон зардобида HBeAg ўткир вирусли гепатит В нинг инкубацион даврининг охиридан бошлаб аниқланади. HBeAg қон зардобида 2 ойдан ортиқ муддатларда бўлишлиги вирусли гепатит В нинг сурункали шаклга утганлигидан дарак беради. HBeAg доимо қон зардобида HBsAg бўлган ҳолатлардагина аниқланади. HBeAg нинг қон зардобида бўлишлиги жадал тарзда репликация бераётган ўткир ёки сурункали вирусли гепатит В дан гувоҳлик беради. Қон зардобида HBeAg бўлмаслиги паст репликацияли ўткир ёки сурункали вирусли гепатит В да, ҳамда касалликни инкубацион ва тузалиш даврида кузатилади.

Anti HBeAg. Ўткир вирусли гепатит В да қон зардобида antiHBeAg пайдо бўлиши ижобий аҳамиятга эга бўлиб, биринчи навбатда HBeAg ни йўқолганлигини кўрсатади. Ушбу серологик феномен айниқса вирусга қарши терапияни самарадорлигини баҳолашда муҳимлиги билан ажралиб туради. Қон зардобида antiHBeAg мусбат бўлган ҳолатларни шарҳлашда ноаниқликлар ҳам мавжуд. Қон зардобида antiHBeAg бўлиши гепатит В вирусининг нуқсонли вариантыда ҳам кузатилади. Бу ядро оксиди синтезланиши учун жавобгар геном ҳудудида мутация бўлганлиги билан изоҳланади.

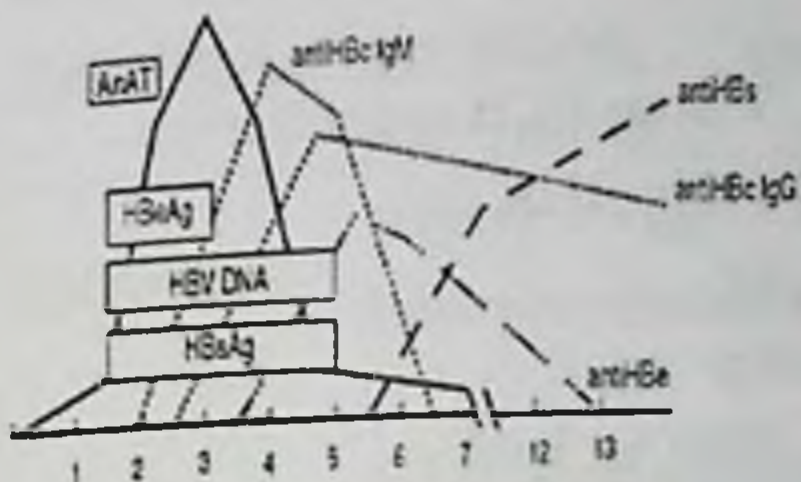
Anti HBeAg гепатит В нинг ўткир даврида пайдо бўлиб, касалликдан кейин 5 йилгача қон зардобида сақланиб тўради. Anti HBeAg пайдо бўлиши вирусни организмдан жадал равишда чиқиб кетиши ва вирус фаол репликация бермаётганлигидан дарак беради. Anti HBeAg ўткир вирусли гепатитни тузалиш фазасида ва

сурункали вирусли гепатит В да кузатилиши мумкин. Сурункали вирусли гепатит В ва гепатит В инфекцияда (HBsAg мусбат бўлган ҳолатларда) қон зардобида anti HBeAg ни вирус ДНК си билан бирга бўлиши мутант вируснинг (рге-соге-мутант) билвосита белгиси ҳисобланади. Агар гепатит В инфекцияда (HBsAg мусбат) қон зардобида гепатит В вирусининг ДНК си аниқланмасдан туриб, antiHBeAg аниқланса, бундай ҳолатларга ёввойи типдаги вируснинг фаолсиз эканлигидан далолат берувчи қушимча кўрсаткичлардан бири деб қараш керак бўлади.

HBxAg. HBxAg гепатит В вириони қобиғи ёнида жойлашиб, унинг касалликни келтириб чиқишидаги роли масаласи ҳозирги кунда урганилмоқда. НвхAg 159 аминокислоталардан тузилган бўлиб, регулятор оқсил ҳисобланади. Ушбу антигенни транскрипция жараёнларини фаоллаштириши ҳақида тахминлар бор бўлиб, жигарни бирламчи саратони ривожланишида фаол иштирок этиши маълум қилинган. HBxAgга қарши ишлаб чиқарилган антитаначалар сурункали вирусли гепатит В га чалинган беморларнинг бир қисмида аниқланган бўлиб, бироқ ўткир вирусли гепатит В га чалинган кишиларда аниқланмаган.

ДНК. Гепатит В вирусининг ДНК сини ПЗР усулида миқдорий аниқлаш вирусли гепатит В касаллиги вирусемия босқичида эканлигини билдиради ва вирусни юқори репликатив фаоллигидан далолат беради. Ўткир вирусли гепатит В да қон зардобида вирус ДНК си касалликнинг инкубацион даври давомида тезлик билан ошиб боради ва касалликни авж олиш даврида максимал даражага етади. Вирус ДНК нинг қонда 5-6 ойдан ортиқ муддатлар давомида бўлиши салбий прогностик белги ҳисобланиб, сурункали вирусли гепатит В дан гувоҳлик беради. Айрим ҳолатларда, масалан, асосан яширин (латент, оккулт) гепатит ёки гепатит В инфекцияда (HBV-инфекция) вирус ДНК ни жигар тўқимасида ёки қон зардобида ПЗР усулида аниқланиши гепатит В га клиник диагноз қуйишда ягона маркёр бўлиб хизмат қилади. Вирусли гепатит В вирусининг ДНК сини сифатий аниқлаш HBV нинг бошқа маркёрлари

аниқланмайдиган мутант штаммларини аниқлашда ҳам айниқса муҳимдир.



27-расм. Ижобий натижали ўткир вирусли гепатит В учун хос бўлган серологик маркёрлар.

Ўткир вирусли гепатит В нинг серологик маркёрларини интерпретацияси

9- жадвал

Клиник ҳолатлар	Серологик маркёрлар					
	HbsAg	anti HBsAg IgG	anti HBcAg IgM	anti HBcAg IgG	HBeAg	anti HBeAg IgG
Ўткир ВГВ эрта фазаси	+-	-	+-	+-	+-	-
Ўткир ВГВ кеч фазаси	+/-	-	+-	+-	-	+-
Ўткир ВГВ соғайиши	-	-	-	+-	-	+-
Анамнезида ўткир ГВ	-	+-	-	+-	-	+-
Эмлаш	-	+-	-	-	-	-

Ўткир вирусли гепатит В ни серологик маркёрларига қараб касаллик босқичларини аниқлаш

10- жадвал

Касаллик босқичи	Ўткир ВГВ маркёрлари
Касалликни ўткир фазаси	ВГВ нинг ДНК си HBsAg HBeAg Anti HBcAg IgM
Сурункали гепатит В соғайиш фазаси/	Anti HBeAg IgG Anti HBcAg IgM + Anti HBcAg IgG
Иммунологик соғайиш фазаси	Anti HBsAg IgG Anti HBeAg IgG Anti HBeAg IgM+ Anti HBeAg IgG

HBV маркёрларини диагностик аҳамияти.

11-жадвал

Маркёрлари	Вирусли гепатит В нинг даврлари ва фазалари
HBsAg	Ўткир вирусли гепатит В, нинг сариклик олди даври, сариклик даври (чузилиб кечиши, эрта соғайиш). Сурункали вирусли гепатит В нинг интеграция ва репликация фазаси.
anti-HBcAg IgM	Ўткир вирусли гепатит В нинг авж олиш даври, юкори титрларда. Сурункали вирусли гепатит В паст титрларда.
anti-HBcAg IgG	HBsAg (+) бўлган ҳолатларда, сурункали вирусли гепатит В.
HBeAg	HBsAg (-) бўлганда, аввал гепатит В ни ўтказганлиги.
anti-HBeAg	Ўткир вирусли гепатит В ни реконвалесценция

	фазаси. Сурункали вирусли гепатит В ни интеграция фазаси.
anti-HBsAg	Ўткир вирусли гепатит В ни кеч реконвалесценцияси, протектив иммунитет, вакцинадан кейинги иммунитет.
ДНК-НВV	Ўткир ва сурункали вирусли гепатит В нингрепликацияси маркёри.

ВГВ маркёрларининг характеристикаси.

12-жадвал

№	Маркёрлари	Характеристикаси
1	HBsAg	Вирусли гепатит В нинг юза антигени, вирус билан зарарланишдан дарак беради.
2	anti HBsAg	Ўткир ВГВ ни тузалиш босқичи. Гепатит В га қарши мувоффақиятли вакцинация.
3	anti HBcAg	ВГВ нинг исталган шакли. ВГВ вируси билан зарарланганликни далили.
4	anti HBcAgIgM	Ўткир ВГВ ни. HBsAg (-) бўлган ҳолатларда ягона ўткир инфекция маркёри
5	HBeAg	HBeAg ни зардобда бўлиши юқори даражада юқумли эканлигидан дарак беради.
6	anti HBeAg	HBeAg йўқолгандан кейин бир ҳафтадан (ойдан) кейин пайдо бўлади. Anti HBeAg зардобда бўлиши пастдаражада юқумли эканлигидан дарак беради.

ВГВ нинг серологик маркёрларини клиник интерпретацияси.

13-жадвал

	HBs Ag	AntiHBs Ag	AntiHBc Ag	AntiHBc Ag	HBe Ag	AntiHBe Ag
--	-----------	---------------	---------------	---------------	-----------	---------------

			Ig M	умумий		
ЎВГВ эрта фазаси	+	-	+	+	+	-
ЎВГВ кеч фаза	+/-	-	+	+	-/+	+/-
ЎВГВ соғайиш	-	+/-	-	+	-	+
ЎВГВ дан кейинги ҳолат	-	+	-	+	-	+/-
СВГВ	+/-	-	+/-	+	-/+	+/-
ВГВ қарши вакцинад ан сунг	-	+	-	-	-	-

Ўткир вирусли гепатит В ни серологик маркёрлари

14-жадвал

Серологик маркёрлар	Касаллик давлари			Соғайиш даври	Соғайишдан кейинги серологик статус
	Яширинд аврни бошланиши	Яширинд аврни тугаши	Касалликни ўткир фазаси		
			фаол	реплик	

			репликация	аци фазасини тугаши		
Давомийлиги						
	4-12хфта.	1-2хфта.	2хф.-3ой.	3-6ой.	Йиллар	
ВГВ-ДНК	-	+	+	-	-	-
HBsAg	+	+	+	+	+/-	-
HBeAg	-	+	+	-	-	-
Anti-HBcAg IgM	-	-	+	+	+/-	-
Ant-HBcAg (total)	-	-	+	+	+	+
Ant-HBeAg (total)	-	-	-	+	+	+/-
Ant-HBsAg (total)	-	-	-	-	-/+	+

Ўткир ВГВ маркёрларинг динамикаси.

15-жадвал

HBsAg/anti i HBsAg	anti HBcAgIgM / anti HBcAg IgG	HBeAg / anti HBeAg	ДН К НВ V	Текшириш натижалари шархи
+/-	+/-	+/-	+	Инкубация ёки ўткир даври
+/-	+/+	+/-	+	Ўткирдавриёкисоғайишолд и
-/-	+/+	-/+	-	Эрта реконвалесценция (сариклик даври бошлангандан бошлаб 2-3 ой)
-/+	-/+	-/+	-	Кеч соайиш ва протектив иммунитетнинг шаклланиши (сариклик даври бошлангандан бошлаб 6 ой)

Вирусли гепатит В маркёрларининг диагностик аҳамияти.

16-жадвал

HBV маркёрлари	HBV ривожланиш фазалари				Эмланганлар да
	HBV нинг репликативштами		Интеграция	Бартараф этилиш	
	Ёввойи	Мутант			
Зардобда					
HBsAg	-	+	+	-	-
HBeAg	-	-	-	-	-
ДНК HBV	-	+	-	-	-
anti -HBc Ag IgM	-	+	-	-	-
anti -HBc Ag IgG	-	±	+	+	-
anti -HBs Ag	-	-	-	+	+
anti-HBeAg	-	+	+	±	-
Тўқимада					
HBcAg	-	+	-	-	-
HBsAg	-	+	+	-	-

Гепатит В вирусининг серологик маркёрлари.

17-жадвал

Маркёрлар	Инфекция босқичи					Даволанган	Вакцинация
	Ўткир		Сурункали		и		
	эрта	ҳал бўлиш	инфекционлиги				
			юқори	паст			
HBsAg	+	+	+	+	-	-	
HBeAg	+	-	+-	-	-	-	
Ig M anti core	+	+	-	-	-	-	
Ig G anti core	+	+	+	+	+	-	
DNA	+	-	+	-	-	-	
anti HBeAg	-	+-	-	+-	+-	-	
anti HBsAg	-	-	-	-	+-	+	

Гепатит В инфекция серологик маркёрлари шарҳи.

18-жадвал

Натижалар шарҳи	HBsAg	anti HBsAg	anti HBcAg Ig M	anti HBcAg Ig G	HBeAg	anti HBeAg	HBV
Ўввойи штаммли HBV фаол репликацияси	+	-	+	+	+	-	+
Мутант	+	-	+	+	-	+-	+

штамми HBV фаол репликацияси							
Ўткир гепатит В даврий кечиши	+-	+-	+	+	+-	+-	+-
Гепатит В дан кейинги иммунитет	-	+	-	+	-	+-	-
Вакцинацияд ан кейинги иммунитет	-	+	-	-	-	-	-
Гепатит В инфекция ёки СГВ	+	-	-	+	+-	+-	+-

ЎТКИР ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ D

Ўткир вирусли гепатит D (дельта гепатит, гепатит B дельта-агент билан) - бу РНК сақловчи нуксонли сателлит вируслар чақирадиган, табийий ва суний гемомулоқот йўли орқали юқиб, фақат гепатит B вирусини HBsAg ни иштирокидагина касаллик чақира оладиган, ко-ва суперинфекция шаклида кечсада гепатит B га нисбатан касалликни клиник, биохимик синдромларини яққол намаён бўлиши (цитоллиз, мезенхимал яллиғланиш, холестаза, жигар-хужайра етишмовчилиги синдромлари) ва нисбатан оғир утиши, 90-95% ҳолатларда эса тўлиқ соғайиш билан яқунланадиган ўткир вирусли юқумли касалликдир.

Гепатит D вирусини (нуксонли) РНК-сақловчи сферик шаклдаги вирус (вирус 1977-йил итальян профессори Mario Rizzetto томонидан кашф этилган) бўлиб, РНК ва D-антигендан (HDAg) тузилган. Гепатит D вирусини геноми HBsAg билан уралган бир ипли айлана РНК дан иборат бўлиб, барча маълум бўлган РНК сақловчи вируслар ичида энг кичиги ҳисобланади. Гепатит D вирус геномининг кичиклиги (1700 нуклеотидлардан иборат) уни нуксонли эканлигидан далолат беради. Гепатит D вирусини иккита, кичик (24 кДа) ва катта (27 кДа) антигени ажратиб олинган. Кичик антиген (HDAg) гепатит D вирусини РНК сини синтезланишини тезлаштиради, катта антиген (HDAg) эса уни секинлаштиради. Гепатит D вирусини РНК сини репликацияси хужайин РНК полимеразаси ёрдамида амалга оширилади (28-расм).

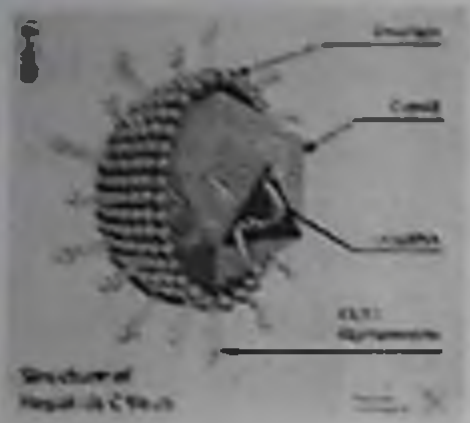
Ҳозирги кунгача вирусини 8 та генотиби аниқланган бўлиб, вируснинг I-генотиби нисбатан кўп учрайди. Гепатит D вирусини фақат гепатит B вирусининг ташқи HBsAg антигенини штирокида репликация бера олади. Гепатит D вирусини РНК, ички хусусий (HDAg) антиген ва ташқи HBsAg дан ташкил топган. Гепатит D вирусининг алоҳида ўзи касаллик чақира олмайди. Гепатит D вирусини гепатит B вирусини билан биргаликда касаллик чақира олади.

ЖССТ нинг расмий маълумотларига кўра гепатит D вирусин билан сурункали вирусли гепатит В га чалинган кишиларнинг 5% зарарланган. Гепатит D нинг кенг тарқалган бир неча ўчоқлари Монголия, Молдавия, Ғарбий ва Марказий Африка давлатларида мавжуд. Гепатит В ва D вируслари билан бир вақтда зарарланиш оқибатида келиб чиқадиган ўткир вирусли гепатит D, клиник жиҳатдан ўрта ва оғир даражаларда (айрим ҳолатларда фулминант шаклда кечиб) кечиб, 95% ҳолатларда касалликдан тўлиқ соғайиш кузатилса, 5% ҳолатларда эса касалликни сурункали шаклда кечиши кузатилади. Сурункали вирусли гепатит В фонида ўткир гепатит D нинг суперинфекцияси, беморнинг ёшидан қатий назар касаллик 70-90% ҳолатларда оғир даражада кечиб, жигар циррози ёки юқори эҳтимоллар билан бирламчи жигар-хужайра карциномаси ривожланиши билан яқунланади. Ўткир гепатит D нинг суперинфекциясида жигар циррози ёки бирламчи жигар хужайра карциномаси гепатит В га нисбатан 10 йил олдин ривожланади. (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом D в мире 9 июля 2021 г).

Гепатит D вирусининг хусусий полимераз ферменти йўқ бўлиб, унинг функциясини хужайра полимеразаси бажаради. Гепатит D вирусини иссиқликка чидамли бўлиб, ультрабинафша нурлар унинг фаоллигини пасайтира олмайди.



28-расм. Гепатит D вирусини репликациясида гепатит В вирусини ташқи қобиғини қатнашиши.



29-расм. Гепатит D вирусини тузилиши.

Гепатит D да касаллик манбаи ва касалликни юқиш механизми, вирусли гепатит B касаллигига айнан ухшаш бўлсада, вирусни зарарлантирувчи дозаси гепатит D да сезиларли даражада кам бўлади. Гепатит D билан зарарланган онадан вирусни перинатал юқиши кам учрайди ва болалар гепатит D билан кам ҳолатларда касалланади.

Ҳозирги кунда ўткир гепатит D ни патогенези бўйича ягона нуқтан назар йўқ бўлиб, вирусни гепатоцитларга иммун тизим воситачилигида ёки тўғридан-тўғри цитопатик таъсир кўрсатиши масаласи муҳокама қилинмоқда. Бир гуруҳ клиник тадқиқотлар натижалари гепатит D да жигар шикастланиши иммун тизим воситачилиги таъсирида юз беришини кўрсатган бўлса, бошқа бир гуруҳ тадқиқотлар, масалан, шимолий Африка ҳудудларидаги 3-генотип билан зарарланган кишиларда ўтказилган тадқиқотлар вирусни тўғридан-тўғри цитопатик таъсир қилишини кўрсатган.

Гепатит D нинг патогенезидаги асосий нарса гепатит D вирусининг гепатит B вирусига нисбатан етакчилик қилишидир. Гепатит D вирусининг фаол репликация бериши, гепатит B вирусни репликациясини пасайтириб қуяди. Гепатит D вирусни гепатит B вирусига нисбатан гепатоцитларга тўғридан-тўғри цитопатик таъсир кўрсатиши, цитолитик синдромни эрта бошланиши ва касалликни инкубацион даврини қисқа бўлишини таъминлаб беради. Макроорганизм иммун тизимининг жавоб реакцияси ҳолатига қараб, ўткир гепатит D латент шаклдан тортиб, то клиник намаён бўлган шаклларда кечади. Касаллик оғирлик даражаларига кўра енгил, ўрта оғир, оғир ва ўта оғир даражаларда кечади. Вирусли гепатит B ва вирусли гепатит D да жигарда гистологик

жихатдан патоморфологик ўзгаришларда сезиларли фарқлар аниқланмаган.

19-жадвал

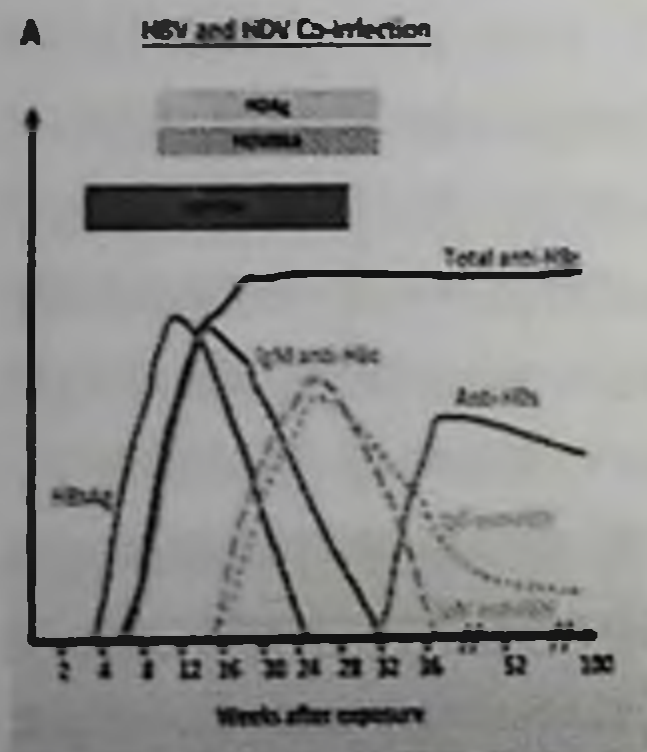
Гепатит D вирусининг серологик маркёрлари	
Маркёрлари	Таснифи
HDV Ag	Гепатит D вирусининг антигени. Қонда қисқа муддатлар давомида бўлади. Паст диагностик аҳамиятга эга
anti HDV Ig M	Гепатит D вируси антигенига қарши Ig M синфи антитаначалари. Ўткир инфекция маркёри.
anti HDV Ig G	Гепатит D вируси антигенига қарши Ig G синфи антитаначалари. Ўтказилган инфекция маркёри. Сурункали гепатит D маркёри

Ўткир гепатит D да, касалликни инкубацион давр 20-40 кунни ташкил қилиб, (айрим манбаларда 21-140 кун, ўртача 35 кун) нисбатан юқори ва узок муддатли иситма, полиморф тошмалар, бўғимларда оғриқ, талоқни катталашиши, касалликни икки тўлқинли кечиши билан ўткир вирусли гепатит В дан фарқ қилади. Ўткир гепатит D да ўткир вирусли гепатит В га нисбатан кўпроқ ҳолатларда касалликни фульминант шаклда кечиши кузатилади.

Ўткир вирусли гепатит D га чалинган беморларнинг 90% да тўлиқ соғайиш кузатилиб, беморларнинг фақат 2% да касалликни сурункали жараёнга утиши, қолганларда эса касалликни фульминант кечиши кузатилиши мумкин (Ўз. Р. ССВ нинг вирусли гепатитларни ташхислаш ва даволаш стандартлари. 30-ноябр 2021 йил. № 273-буйруқ).

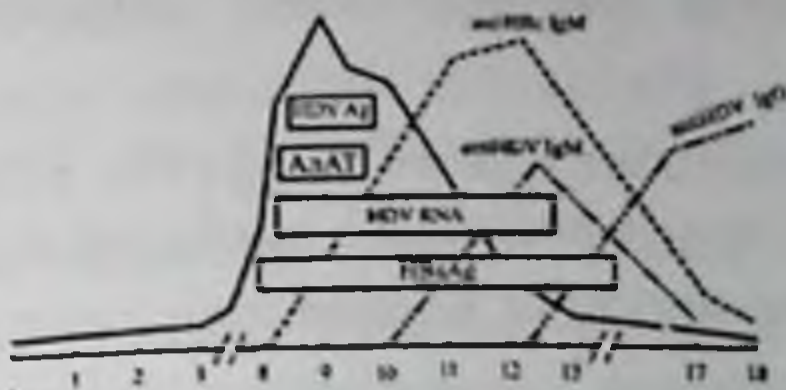
Ўткир гепатит D (дельта) гепатит ВD коинфекциясида ҳам ва гепатит ВD суперинфекциясида ҳам кузатилиши мумкин. Гепатит ВD коинфекциясида аксарият ҳолатларда (95%) касаллик даврий

кечиб, спонтан тарзда соғайиш кузатилади ва гепатит В (HBsAg, ВГВ нинг ДНК) ва гепатит D маркёрлари (anti-HDVAg IgM, гепатит D нинг РНК) организмдан тўлик элиминация қилинади. Ўткир гепатит D клиник ва гистологик жиҳатдан ўткир гепатит В дан фарқ қилмайди (айрим ҳолатларда қайталанишни икки тўлкинли ёки сарғайиш билан кечиши маълум қилинган). Ўткир гепатит D (дельта) 5% дан кам ҳолатларда ўткир жигар етишмовчилиги билан кечиши, ҳамда сурункали шаклга утиши тўғрисида маълумотлар бор. Гепатит BD суперинфекциясида 90% ҳолатларда гепатит D сурункали кечиб, 1,7% ҳолатларда эса ўткир жигар етишмовчилиги кузатилади. (К.И. Есинбаева, Д.Т. Абдурахманов, А. В. Одинцов, Н. А. Мухин. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия). ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. УКД616.36-002.2-022:578.891-092).



30-расм. Коинфекцияда гепатит В ва D маркёрлари.

Ўткир вирусли гепатит D га асосан соғайиш билан яқунланадиган ўрта ва оғир даражаларда клиник кечиш хос бўлиб, касалликни чегаравий кечиши кам учрайди. Гепатит D да касалликни сурункали шаклда кечиши худди гепатит В каби бўлади.



31-расм. Гепатит ВD коинфекциясида ўткир гепатит D нинг серологик маркёрлари.

Ўткир вирусли гепатит D ни ривожланиши бир неча даврларни ўз ичига олади. Инкубацион даврнинг (вирусни организмга тушганидан токи илк клиник симптомлар пайдо бўлгангача бўлган давр) давомийлиги 21-45 кунни ташкил қилади. Сарикликдан олдинги давр 4-10 кун давом этиб, илк клиник симптомлар намаён бўлиши билан характерланади. Сариклик даври ўртача икки ҳафтадан то олти ҳафтагача давом этиб, сариклик жадал равишда ривожланиб боради. Ўткир вирусли гепатит D нинг соғайиш даври ўткир вирусли гепатит В нинг соғайиш даври каби кечади. Ўткир вирусли гепатит D кечишига кўра сарикли ва сариксиз шаклларда кечиши мумкин.

Ўткир вирусли гепатит D да қон зардобида anti-HBcAg IgM синфи ва anti-HDVAg IgM синфи юқори титрларда аниқланади. Антитаначаларни M синфи қонда олти ҳафтага яқин вақт муддатлар давомида сақланиб туради ва еттинчи ҳафтадан бошлаб аста-секин антитаначаларни IgG синфи билан урин алмашишади. HBsAg қон зардобида паст титрларда аниқланади ёки уни аниқлаб бўлмайди (гепатит D вирусини супрессив таъсири ва анти-HBcAg IgM синфи таъсири натижасида).

Ўткир вирусли гепатит D икки фазали кечиши билан фарқ қилади. Аввал нисбатан қисқа муддатли ўткир вирусли гепатит D нинг клиник симптомлари ва белгилари намаён бўлиши кузатилиб, 2-3 ҳафтадан кейин эса ўткир вирусли гепатит В нинг клиник симптомлари намаён бўлади. Ўткир вирусли гепатит D ўз-ўзидан

тузаладиган жараён бўлиб, сурункали жараёнга ўтиш ҳолатлари жуда кам ҳолатларда кузатилади.

HDV/HBV суперинфекциясида вирусли гепатит D ни ўткир клиник шаклда кечиши, HDV/HBV коинфекциясига нисбатан жуда кам кузатилсада, бироқ бундай ҳолатларда касалликни оғир ва фулминант (интоксикация симптомлари, геморрагик синдром, шиш-асцит синдроми, унғ қобирға равоғида оғрик, қайта зуриқиш) кечиши кузатилади.

Ўткир вирусли гепатит D да клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар ва касалликни клиник белгилар асосида қўйилади ва специфик лаборатор таҳлиллар асосида тасдиқланади. Қон зардобида HBsAg, anti-HDV IgM ва гепатит D вирусининг РНК си аниқланиши клиник диагнозни тасдиқлаб беради. Гепатит D вирусига anti-HDV IgM синфини аниқлаш орқали касалликни ўткир ёки сурункали кечишини бир-биридан фарқ қилиш мумкин бўлади. Ўткир вирусли гепатит D ўткир вирусли гепатит В каби, HBsAg қон зардобида вирус билан зарарлангандан сунг ўртача 2 ой утгач пайдо бўлади. Шундан кейин гепатит D вирусининг репликация маркёрларини аниқлаш мумкин бўлади ва вақтинчалик anti-HDV пайдо бўлиши (IgM синфи антитаначалари қон зардобида 3-4 ой давомида бўлиши) кузатилади. Бир вақтда anti-HDV IgM ва anti HBsAg IgM синфини нинг пайдо бўлиши кўпчилик ҳолларда касалликни ўткир ёки сурункали кечишини бир-биридан фарқ қилиш имкониятини беради. Қон зардобида HDAg бўлиши кам ҳолатларда учрайди, anti-HDV IgG эса анча кеч пайдо бўлади.

Бир гуруҳ Россиялик муаллифлар ўткир вирусли гепатит D да одатда anti-HDV IgM синфи титри унча юқори бўлмаслиги ва бир неча ойдан кейин қон зардобидан йўқолишини маълум қилишган. Сурункали вирусли гепатит D эса одатда anti-HDV IgM синфи титрлари жуда юқори бўлиши ва узок муддатлар давомида сақланиб қолишини маълум қилишган. Anti-HDV IgG эса ўткир вирусли гепатит D (утиб кетувчи anti-HDV IgM билан бирга) ва сурункали вирусли гепатит D ҳам мусбат бўлади. Anti HBsAg ҳосил

бўлгандан кейин ҳам бир неча йиллар давомида Anti-HDV IgG синфи сақланиб қолганлиги маълум қилинган. Ҳозирги кунда ўткир ва сурункали вирусли гепатит D нинг асосий маркёри бўлиб, қон зардобида гепатит D нинг РНК сини ПЗР усулида аниқлаш ҳисобланади. Гепатит D ни РНК сини ПЗР усулида аниқлаш қўлланила бошлагандан сунг anti-HDV IgM нинг роли сезиларли даражада камайди. Бироқ гепатит D геномини ўзгарувчанлиги ва гепатит D ни РНК сини аниқлаш бўйича стандарт тест тизими йўқлиги сабабли, ПЗР га сохта мусбат натижалар гумон қилинганда anti-HDV IgM синфига тест утказиш ўзини оқлайди. (К. И. Есинбаева, Д. Т. Абдурахманов, А. В. Одинцов, Н. А. Мухин. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия). ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. УЖД616. 36-002. 2-022:578. 891-092)

Сариклик синдромини пайдо бўлишининг биринчи кунларидан бошлаб қон зардобида HBsAg, anti-HBc IgM синфи, HBeAg, HDAg ва/ёки anti HDVI gM синфи юқори титрларда аниқланади. Anti HDV IgM синфи 1-3 ҳафта давомида юқори титрларда аниқланиб, сўнгра уларни ишлаб чиқарилиши тухтайди. Сариклик даври бошланишидан 1-3 ҳафта вақт ўтгач қон зардобида anti HDV IgG синфи аниқланади. Бироқ 20% беморларда anti-HDV IgM синфини аниқлашни имкони бўлмайди. Қон зардобида anti HDV IgG синфини аниқлаш эса 30-60 кунга кечигиши кузатилади. Бундай ҳолатларда, anti HDV IgG синфи қайта таҳлил қилинмаса, ўткир гепатит D ни диагностика қилиб бўлмайди. ПЦР орқали қон зардобида HDV нинг РНК си сариклик бошланишининг 1-3 ҳафтаси давомида аниқланади.

Ўткир вирусли гепатит D диагнози қон зардобида қуйидаги маркёрлар аниқланган ҳолатларда қуйилади; (Ўз.Р.ССВ нинг вирусли гепатитларни ташхислаш ва даволаш стандартлари. 30-ноябр 2021 № 273-буйруқ).

- HBsAg,

- anti HDV-IgM синфи,
- anti HBcAg-IgM синфи,
- гепатит В вирусининг ДНК си (сифатий, микдорий),
- гепатит D вирусининг РНК си (сифатий, микдорий),
- жигар тўқимасида гепатит D вирусини HDV-Ag ни.

Ўткир гепатит D ни серологик маркёрлари

20-жадвал

Серологик маркёрлар	Касаллик давлари			Соғайиш даври	Соғайишдан кейин серологик статус
	яширин давр бошланishi	яширин давр тугаши	Ўткир GD		
			GD вирусини фаол репликацияси	GD вирусини репликацияси тугаши	
Давомийлиги					
	4-12	1-2	2 ҳафта - 3 ой.	3-6	Йиллар

	Хафта	хафт а.			ой.	
ВГВ- ДНК	-	+	+	-	-	-
HBsAg	-	+	+	+	+/-	-
HBeAg	-	+	+	-	-	-
anti HBcAg IgM	-	-	+	+	+/-	-
anti- HBcAg(t otal)	-	-	+	+	+	+
anti- HBeAg (total)	-	-	-	+	+	+/-
anti- HBsAg (total)	-	-	-	-	-/+	+
HDV- PHK	-	-/+	+/-	-	-	-
HDVAg	-	+	+/-	-	-	-
anti HDV IgM	-	-	+	+/-	-	-
anti-HDV (total)	-	-	+	+	+	-

Ўткир ва сурункали гепатит D ни зардоб маркёрлари

21-жадвал

Диагностик маркёрлар	Ўткир HDV(коинфекция)	Ўткир HDV (суперинфекция)	Сурункали HDV
HBsAg	+	+	+
anti-HBcAg IgM	+	-	-
anti-HDV IgM	+	+	+/-
	Қонда қисқа муддат қайд этилади (7-20 кун) сариқлик даврининг бошланишида		
anti-HDVAg IgG	+	+	+
	Сариқлик бошланишидан 10-20 кун утиб пайдо бўлади	Сариқликни биринчи 10 кунда пайдо бўлади	
ДНК HBV	+	+/-	+/-
РНК HDV	+	+	+

ЎТКИР ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С

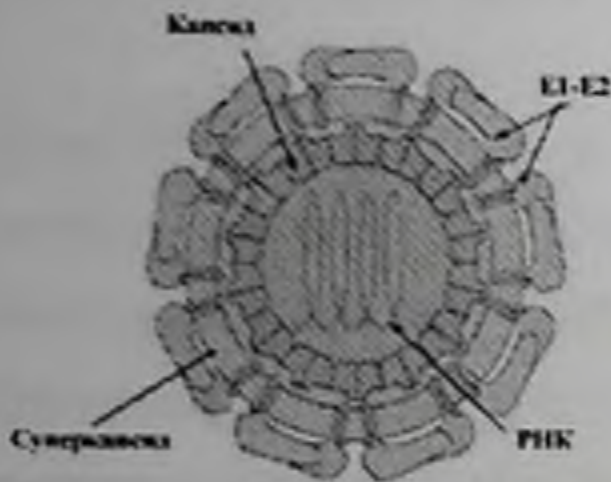
Ўткир вирусли гепатит С, РНК сакловчи флавивируслар келтириб чиқарадиган, табиий ва суний гемомулоқот йўли орқали юқадиган, асосан жигар шикастланиши, клиник жиҳатдан енгил даражадаги клиник ва биохимик (цитоллиз, мезенхимал яллигланиш, холестаза, жигар-хужайра етишмовчилиги) синдромлар билан кечадиган ва ўз-ўзидан соғайиш билан якунланадиган ўткир вирусли юқумли касалликдир. Гепатит С 80-90% ҳолатларда сурункали шаклда (сариксиз, субклиник, инаппарант шаклларда) кечиб, 20-30% ҳолатларда эса жигарда цирроз ривожланиши билан якунланади.

ЖССТ нинг расмий маълумотларига кўра сурункали гепатит С билан дунёда 58 миллион киши касалланган бўлиб, 2019-йилнинг ўзида 1,5 миллион киши гепатит С вирус билан бирламчи зарарланган, 290 000 га яқин киши эса гепатит С келтириб чиқарган жигар циррози ва бирламчи жигар саратонидан вафот этган. (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом С в мире. 9 июля 2021 г).

Гепатит С вирус билан зарарланган кишиларнинг 30% (15-45%) да 6 ой ичида касалликдан ўз-ўзидан спонтан равишда соғайиши кузатилиб, 70% (55-85%) зарарлаганларда эса касалликни сурункали тус олиши, натижада 20 йил ичида уларда жигар циррози шаклланиш хавфи 15% дан то 30% гачани ташкил қилиши маълум қилинган.

Дунёда ОИВ инфекцияси билан яшаётган кишиларнинг тахминан 3,7 миллионида бошдан кечирилган ёки ўтказилаётган гепатит С нинг серологик маркёрлари аниқланган. Жигарни сурункали касалликлари ичида касалланиш ва ўлимга олиб келадиган асосий сабаблардан бири сифатида ОИВ ва HCV коинфекция кайд этилган. (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом С в мире. 9 июля 2021 г).

Гепатит С вирусининг геноми 9600 та нуклеотиддан ташкил топган бир занжирли РНК дан тузилган. Гепатит С геномида иккита ҳудуд бўлиб, шулардан бири вирион таркибига (нуклеокапсид, қобик оксиллари) кирувчи (core, E1 ва E2/NS1) структурали оксилларни кодласа, иккинчиси вирион таркибига кирмайдиган, бироқ ферментатив фаолликга эга бўлган ва вирус репликацияси учун (протеаза, хеликаза, РНК га боғлиқ РНК-полимераза) ҳаётин зарур бўлган структурага эга бўлмаган (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) функционал оксилларни кодлайди.



32-расм. Гепатит С вирусини тузилиши.

Гепатит С нинг структурали оксилларига қуйидагилар киради:

- С оксил - нуклеокапсидли (core - ядро) p21/p22 (НСс-антиген);
- E1 оксил - мембранали, суперкапсидли ёки қобик оксили (envelope -қобик) gp35;
- E2 оксил - юзаки, суперкапсидли ёки қобик оксили (envelope - қобик) gp70. E1 ва E2 оксиллар вирусни хужайра билан боғланишини ва унга киришини таъминлаб беради.

Гепатит С нинг структурага эга бўлмаган оксилларига қуйидагилар киради;

- NS1 (p7) оксил – протеаза,
- NS2 (p23) оксил – трансмембранали оксил,
- NS3 (p70) оксил - протеаза, хеликаза,
- NS4A (p8) оксил – бошқа оксилларни ко-фактори,

- NS4B (p27) оксил – бошқа оксилларни ко-фактори,
- NS5A (p56/58) оксил - интерферонга чидамли оксил,
- NS5B (p68) оксил - РНК-полимераза.

Гепатит С геномини гетерогенлиги (асосан вирусни структурага эга бўлган худудининг гетерогенлиги), ушбу вирусни ўзига хос хусусиятларини белгилаб бериб, вирусли гепатит С га серологик дигноз қуйишда бирмунча мураккабликларни келтириб чиқаради ва гепатит С га қарши вакцина ишлаб чиқариш ишларини қийинлаштириб юбормоқда.

Гепатит С вируси (НСV) одам организмида бир-биридан генетик жиҳатдан фарқ қиладиган ва “квазивидлар” номини олган мутант штаммлар аралашмаси қуринишида айланиб юради. НCV геноми тузилишининг ўзига хослиги, бу унинг юқори даражадаги мутацияга учраб туришлигидир, яъни вирус доимо ўзининг антиген тузилишини ўзгартириб туради. Бу ҳолат эса вирусни иммун тизим томонидан назорат остида ушлаб тура олмаслик, уни организмдан элиминация қилинишидан қочишга ва организмда узок муддатлар давомида сақланиб қолинишига имконият яратиб беради.

Ҳозирги кунда гепатит С вирусини 6 та (айрим илмий манбаларда 8 та) генотиплари ва 100 дан ортик серотиплари аниқланган. Ер шарининг турли худудларида гепатит С вирусининг турли генотиплари ураб туради. Дунё бўйича гепатит С га чалинган беморларнинг 90 % ни гепатит С вирусининг 1a, 1b, 2a, 2b, 3a генотиплари келтириб чиқариши илмий жиҳатдан аниқланган. Гепатит С вирусини 1b, 3a генотиплари кўпроқ Россияда, 4-генотип Мисрда, 5 ва 6 - генотиплар Жанубий Африка ва Жанубий-Шарқий Осиёда тарқалган. Гепатит С вирусини генотиплари касалликни оқибатига таъсир кўрсатмасида, бироқ даволаш самарадорлигига ва кўпчилик ҳолатларда даво муддатларини белгилаб беришга хизмат қилади.

Вирусли гепатит С вирусини улчами 30-60 нм ни ташкил қилади. Вирус заррачаси қобиқ билан уралган бўлиб, қон зардобидида жуда оз микдорларда аниқланиб, паст зичликдаги

липопротеинлар ва гепатит С вирусининг оксилларига қарши ишлаб чиқарилган антитаначалар билан аралашган ҳолатда бўлади. Паст зичликдаги липопротеинлар ва гепатит С вируси оксилларига қарши ишлаб чиқарилган антитаначалар билан қушилган комплекслардан ажратиб олинган вирусларнинг улчами 60-70 нм ташкил қилиб, 6-8 нм. ли буртиқлардан иборат бўлади.

Гепатит С вируси ташқи муҳитнинг физик ва химик омиллари таъсирига сезгирлиги бўйича маълумотлар жуда кам бўлиб, вируслар 50°C қиздиришга чидамли, аммо липидлар (хлороформ) ва ультрабинафша нурлар таъсирига чидамсиздир. Вируслар ташқи муҳит таъсирларига чидамсиз бўлсада, бироқ ОИВ вирусига нисбатан бирмунча чидамлиги маълум қилинган.

Ўткир ва сурункали гепатит С га чалинган беморлар, жумладан касалликни инкубацион даврида бўлган кишилар ҳам гепатит С касаллигини асосий манбаи бўлиб хизмат қилади. Диагности аниқланмаган ўткир ва сурункали вирусли гепатит С га чалинган кишилар эпидемиологик нуқтаи назардан муҳим аҳамиятга эгадир. Гепатит С вирусини юқиши, табиий ва суний гемомулоқот механизми орқали амалга оширилади. Суний юқиш йўли (тери ва шиллик пардалар шикастланиши ёки шикастланиш хавфи бор бўлган тиббий ва тиббий бўлмаган муолажалар) эпидемиологик жиҳатдан ҳал қилувчи аҳамиятга эгадир.

Вирусли гепатит С жинсий аълоқа орқали ҳамда гепатит С билан зарарланган онадан тўғриқ вақтида болага юқиши мумкин. Бироқ бу юқиш механизмлари жуда кам ҳолатларда кузатилади. Гепатит С вирусни куқрак сути орқали болага юқиш масаласи илмий томондан етарли даражада урганилмаган. Гепатит С га чалинган беморларнинг ҳар иккисидан бири, томир ичига наркотик моддалар олганлиги аниқланган.

Ўткир вирусли гепатит С да жигар шикастланишига асосий сабаб, вирусларни тўғридан-тўғри гепатоцитларга цитопатик таъсир кўрсатиши бўлса, вирусларга қарши ишлаб чақирилган антитаначалар ва иммунологик реакциялар организмда нафақат

жигар, балки бошқа орган ва тўқималарда ҳам турли ўзгаришларни келтириб чиқаради.

Гепатит С вирусининг геномини ўзгаришсиз ўзгариб туришлиги сабабли специфик иммунитет ҳосил бўлмайди ва турли-туман генотиплар билан қайта касалланиш ҳолатлари кузатилиши мумкин.

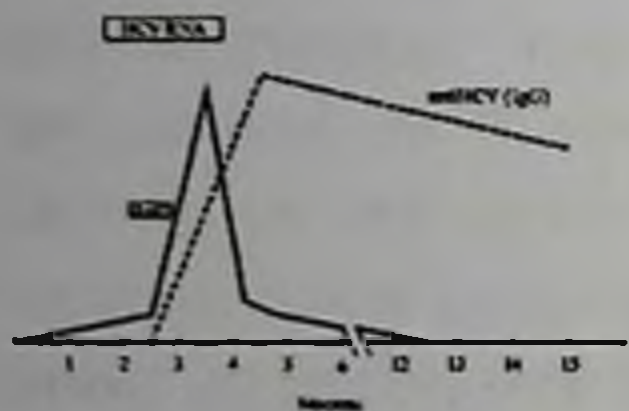
Бошқа вирусли гепатитлар вирусларидан гепатит С вирусининг асосий фарқ қилувчи жиҳати, гепатит С вирусининг иммун жавоб реакциясида доминантлик қилишидир. Гепатит С вирусининг гепатоцитлар геномига интеграцияланмайди ва вирус репликация бериш даврида оралик ДНК ҳосил қилмайди, яъни касалликни интегратив фазаси кузатилмайди. Гепатит С вирусининг кучсиз иммуногенлиги туфайли гепатоцитлар вируслардан тезда холос бўла олмайди. Битта беморда вируснинг кўпчилик антиген вариантларининг доимо ўзгариб туриши "quasispecies" номини олган бўлиб, натижада гипервариабел штаммларни устунлик қилиши сақланиб қолади ва вирусни фаол репликациясини таъминлаб беради. Бундай ҳолатда вирусни мутация бериш тезлиги вирусни репликация бериш тезлигидан юқори бўлиши кузатилади. Гепатит С вирусдаги максимал ўзгарувчанлик вирусни антиген қобиғидаги Е1, Е2/NS1 ҳудудларида кузатилади ва иммун ҳужумни асосий нишони ҳисобланади.

Гепатит С вирусининг Т-лимфоцитлар рецепторларининг функционал антогонисти бўлган пептидлар фаоллигини рағбатлантириш хусусияти аниқланган бўлиб, "Т-ҳужайрали анергия" ҳолати, хелпер ва цитотоксик фаолликни сезиларли даражада тўсиб қўйилиши гепатит С да инфекция жароённи сурункали кечишини таъминлаб беради. Гепатит С да специфик Т-ҳужайралар апаптози макроорганизм иммун тизимининг ҳужайравий звеносини пасайишига маълум маънода ҳисса қўшади. Гепатит С да гуморал иммун жавоб реакцияси ҳам кучсиз бўлиб, антитаначаларни жадал равишда ишлаб чиқарилиши етарли даражада бўлмайди ва ишлаб чиқарилган антитаначалар вирусни нейтраллаш хусусиятига эга бўлмайди.

Сунгги йилларда ўткир вирусли гепатит С дан соғайганларда Т-хелперларни 1-типи ишлаб чиқарадиган ва иммун тизим ҳужайравий звеносини фаоллаштирадиган (интерлейкин-2, гамма-интерферон) цитокинларни ишлаб чиқариш устунлик қилиши аниқланган. Сурункали гепатит С да эса иммун тизимни гуморал звеносини фаоллаштирадиган Т-хелперларни 2-типи ишлаб чиқарадиган (интерлейкин-4,-5,-10) цитокинларни устунлик қилиши аниқланган.



33- расм. Гепатит С вирусини репликацияси.



34-расм. Ўткир гепатит С нинг серологик маркёрлари

Ўткир вирусли гепатит С да касалликни сариқсиз ва сариқликдан олдинги даврига астеновегетатив ва диспепсик синдромлар хос бўлиб, касалликни клиник симптомлари ва белгилари ёрқин намаён бўлмайди. Беморлар дармонсизлик, иштаҳасининг ёмонлиги, ҳолсизликдан шикоят қилишиб, унғ қобирға равоғи остида оғирлик ҳиссини сезадилар. Касаликни сариқлик даврида умумий интоксикация белгилари камроқ намаён бўлади. Сариқликни намаён бўлиши минимал (субиктериклик, транзитор холурия ва ахолия) даражада бўлади. Гепатит С нинг ўткир клиник манфест шакли (75-85% ҳолатларда) енгил кечиб, кам ҳолларда ўрта оғир

даражада кечади. Ўткир гепатит С да ўткир жигар етишмовчилиги (энцефалопатия) ўта кам ҳолатларда кузатилади.

Ўткир гепатит С да касалликни яширин даври икки ҳафтадан то олти ойгача давом этиши, 80% ҳолатларда эса бирламчи инфекцион жараённи клиник симптомларсиз кечиши кузатилади. Бирламчи вирусли инфекцияни вирусли гепатит С да симптомларсиз кечиши туфайли, вирус билан зарарлангандан сунг кўпчилик ҳолатларда клиник диагностикани кечигиши кузатилади. Гепатит С ни ун йиллар давомида клиник симптомсиз ўтиши муносабати билан, токи жигарни жиддий шикастланиши билан кечадиган иккиламчи клиник симптомлар пайдо бўлмагунча гепатит С га клиник диагноз қуйиб бўлмайди.

Гепатит С га клиник диагноз қуйиш 2 босқичда ўтказилади. Биринчи босқичда гепатит С вирусига қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни М ва G синфларини аниқлаш мақсадида серологик текширишлар ўтказилади. Гепатит С вирусига қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни аниқлаш бўйича ўтказиладиган тест натижалари мусбат натижа берган ҳолатларда, гепатит С инфекциясини тасдиқлаш учун гепатит С вирусининг РНК сини қон зардобиде ПЗР усулида сифат жиҳатдан аниқлаш керак бўлади.

Тахминан 30% гепатит С билан зарарланган кишиларда иммун тизимни кучли жавоб реакцияси оқибатида спонтан соғайиш кузатилади. Бундай беморлар қонида вирусли гепатит С қарши антитаначаларни мусбат натижа бериши кузатилади. ЖССТ нинг расмий маълумотларига кўра аҳоли ўртасида гепатит С вирусига қарши ишлаб чиқарилган антитаначалар >2% ёки >5% ташкил қилса, барча катта ёшдаги аҳоли ўртасида гепатит С ни аниқлаш учун тестлар ўтказиш тавсия қилган.

Ўткир вирусли гепатит С нинг клиник диагнози эпидемиологик маълумотлар, касалликни клиник симптом ва белгилар асосида қуйилиб, специфик лаборатор таҳлиллар орқали (НСV нинг RNA си паст лимитли (6-10 ХБ/мл) ёпиқ типдаги автоматик

анализаторларда реал вақт ичида юкори сезгирликда ПЗР таҳлиллари орқали сифатий аниқлаш, anti-HCV IgM синфи, anti-HCV нинг IgG синфи, вирусни структурасиз оксилларига қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни жами синфини аниқлаш) тасдиқланади.

Ўткир вирусли гепатит С нинг дастлабки клиник диагностикаки скрининг текширишлар, яъни иммунфермент (ИФТ) текширишлар асосида HCV га қарши ишлаб чиқарилган иммуноглобулинларнинг жами (IgG+IgM) синфларини аниқлашга асосланган. HCV га қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни жами (IgG+IgM) синфлари касалликни биринчи 2 ҳафтасида аниқланади ва 10 йил давомида сақланиб туради ва аста-секин концентрациясини қон зардобиди пасайиши кузатилади.

Ўткир ва сурункали вирусли гепатит С ларда гепатит С га қарши anti-HCV IgM синфини бир хилда аниқланиши муносабати билан, anti-HCV IgM ни ўткир вирусли гепатит С диагностикасида асосий маркер сифатида ишлатиб бўлмайди.

Ўткир вирусли гепатит С дан кейин соғайган кишиларда ёки вирусга қарши терапия ўтказилган беморлар қон зардобиди HCV нинг РНК си элиминация қилингандан кейин ҳам anti-HCV аниқланиши узок вақтлар давомида кўзатилади.

СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В

Сурункали вирусли гепатит В бу жигардаги диффуз яллиғланиш жараёнларини 6 ойдан ортиқ муддатларда давом этиши, жигарда фиброз жараёнлари ёки жигарни бирламчи саратони каби огир боскичлар ривожланиши ёки жигарни ўзгаришсиз колиши ёки даволаниш таъсирида регрессияланиши билан кечадиган сурункали вирусли касалликдир. Гепатит В вирусининг ДНК сини кон зардобида 5 хафтадан ортиқ муддатлар давомида бўлиб туриши, HBeAg ни 2 ойдан ортиқ, HBsAg ва anti-HBc IgM синфини эса 6 ойдан ортиқ муддатларда давом этиши касалликни сурункали шаклда кечиш эҳтимоли борлигидан далолат беради.

ЖССТ нинг расмий маълумотларига кўра дунёда 2019-йилда 296 млн киши сурункали вирусли гепатит В га чалинганлиги ва 820000 кишини эса жигар циррози ва жигарни бирламчи саратони оқибатида вафот этганлиги маълум қилинган. Сурункали вирусли гепатит В билан Тинч Океанининг Ғарбий қисмида 116 млн, Африка худудида 81 млн, Ўрта ер денгизининг Шарқий худудида 60 млн, Жанубий Шарқий Осиёда 18 млн, Европада 14 млн ва Америка давлатларида 5 миллион киши касалланганлиги маълум қилинган. Сурункали вирусли гепатит В га чалинган кишиларнинг 1% га яқини (2,7 млн киши) ОИВ инфекцияси билан зарарланганлиги, ОИВ инфекциясига чалинганлар ичида сурункали вирусли гепатит В ни ўртача тарқалиши 7,4% ни ташкил қилиши, сурункали вирусли гепатит В га чалинганларнинг 12-25% дори воситалари билан даволанишга муҳтож эканлиги маълум қилинган.

2019-йил ҳолатига кўра дунёда сурункали вирусли гепатит В билан яшаётган кишиларнинг фақат 10% (30,4 млн) ўзида касаллик борлигини билишлиги, сурункали вирусли гепатит В диагнози аниқланган кишиларнинг 22% (6,6 млн) дори воситалар билан даволанаётганлиги, сурункали вирусли гепатит В га чалинган 5 ёшгача бўлган болалар сони 1% га қисқарганлиги маълум қилинган.

Сурункали вирусли гепатит В га чалинган беморлар бутун умрлари давомида касаллик манбан бўлиб қоладилар. Катта ёшдаги кишиларда сурункали вирусли гепатит В 10% ҳолатларда енгил ёки латент шаклда кечган ўткир гепатит В дан кейин ривожланади. Макроорганизмнинг гепатит В вирусларига нисбатан кучсиз иммун жавоб реакцияси касалликни сурункали шаклда кечишини таъминлаб беради.

Сурункали вирусли гепатит В нинг патогенезини асосида жигарда фиброз жараёнларининг ривожланиши, ҳужайрадан ташқари матрикс синтезланиши (фиброгенез) билан унинг парчаланиши (фиринолиз) ўртасидаги мувозанатни бузилиши, ҳужайрадан ташқари матрикс компонентларининг ҳосил бўлиш жараёнини устунлик қилиши ётади.

Жигардаги фиброгенез жараёнлари замирида субэндотелиал Дисс бўшлиғида жойлашган юлдузсимон ҳужайраларни (Ито ҳужайраси) вируслар таъсирида фаоллашиши ва миофибробластларга айланиши ётади. Юлдузсимон ҳужайраларни фаоллашиш механизмлари мураккаб жараёнлар бўлиб, ҳужайрадаги моддалар алмашинуви жараёнларининг тўрли-туман ўзгаришларга учраши билан боғлиқ бўлади. Жигарни паренхимал ва Купфер ҳужайралари оксидловчи стрессни рағбатлантириб, турли цитокинлар (бетта усма усми омили TGF, тромбоцитлар ҳосил қиладиган усми омили PDGF, эндотелин-1) ишлаб чиқарилишини кучайтиради. Ҳужайра ичи сигналлари утказилишини регуляция қиладиган цитокинлар юлдузсимон ҳужайраларни (Ито ҳужайралари) фаоллашишида муҳим рол уйнайди.

Шуни такидлаб утиш керакки, жигардаги фиброз жараёнлари ривожланишига қарама-қарши бўлган цитокинлар (масалан, интерлейкин-10) ҳам мавжуд бўлиб, улар яллиғланиш жараёнларини рағбатлантирувчи асосий цитокинларни (TNF) антогонисти бўлиб ҳисобланади ва жигардаги яллиғланиш жараёнларини сусайтириб туради. Фаоллашган юлдузсимон

хужайралар пролиферацияланиб, хужайрадан ташқари матрикс (асосан интерстициал коллагенни I ва II-типи, базал мембрана коллагенини IV-типи, фибронектин, ламинин ва протеогликан) ишлаб чиқар бошлайди. Юлдузсимон хужайраларни фаоллашган шакллари, миофибробластлар ва Купфер хужайралари хужайрадан ташқари матриксни деградация қиладиган ферментларни (матрикс металлопротеиназалар MMP) секреция қила бошлашади.

Жигарни ўткир вирусли ва токсик шикастланишларида фиброгенез жараёнлари билан фибринолиз жараёнлари ўртасида мувозанат сақланиб туради. Ташқи таъсирларни такрорланиб туриши ёки ўзоқ муддатлар давомида вирусларни гепатоцитларда бўлиши натижасида MMP нинг тўқима ингибиторлари (TIMP) томонидан MMP нинг секрецияланиши ва фаоллигини пасайиши кузатилиб, фиброгенез жараёнларини фибринолиз жараёнларидан устунлик қилинишига олиб келади.

Фиброз жараёнларини цирроз босқичига эволюцияси, нафақат чандиқ ҳосил бўлиши ёки бириктиручи тўқимани усиши, балки яллиғланиш, ангиогенез, коллаген ҳосил бўлиши ва ремоделланиш жараёнларини ўзида бирлаштирган жигарни сурункали касалликларининг бир босқичидир. Жигар циррози шаклланишининг асосий омили бириктирувчи тўқима усиши билан ангиогенез жараёнлари ривожланишини бирга кечишидир (Мехтиева М.Н. Смирнова). Фиброз ривожланиши ва ҳосил бўлган тугунлар ўлчами портал гипертензияни (10 мм симоб устунидан катта) сезиларли даражадаги предикторлари ҳисобланиб, касалликни кейинги прогнозини белгилаб беради. Буларга жигар ичи ва портал қон томирлари деворларининг резистентлиги, жигарни портал қон томирларидаги қоннинг ҳажми ва юрак қон томир тизимини ҳолатлари киради.

Сурункали вирусли гепатит В да жигарда цирроз босқичини ривожланиш жараёни 5 йилдан 50 йилгача бўлган муддатларда юз бериши мумкин. Сурункали вирусли гепатит В га чалинган кишиларнинг 15-40% да жигарда цирроз ривожланиши, кам

ҳолатларда эса жигар саратони ривожланиши (йилига жигар циррозига чалинган 100 та беморларнинг 2-8 тасида) мумкин.

Гепатит В ҳақида гап кетганда аввало сурункали вирусли гепатит В тушунчаси билан сурункали В инфекция тушунчасини бири-биридан фарқ қилиш керак бўлади. Вирусли гепатит В бошлангандан кейин HBsAg нинг 6 ойдан ортиқ муддатлар давомида қонда тургун титрларда сақланиб туриши, вирусни фаол репликация бериш (HBeAg, anti-HBc IgM, DNA HBV) маркёрларини қон зардобида аниқланмаслиги, касалликга хос клиник симптомларни кузатилмаслиги ва қонни биохимик таҳлилларини меъёрий кўрсаткичларда бўлишлиги беморда сурункали В инфекция мавжудлигини кўрсатади. Сурункали вирусли гепатит В бу қон зардобида HBsAg ни бўлиши, вирус ДНК сини миқдорини 2000 ХБ дан юқори ёки АлАТ фаоллигини меъёрий кўрсаткичлардан юқори (ёки меъёрида) бўлиши тушунилади.

Сурункали вирусли гепатит В да инфекцион жараёнларни фазаларига қараб қуйидаги фазалар фарқ қилинади.

1. Сурункали вирусли гепатит В ни репликация (вирусни ишлаб чиқарилиши) фазаси (қон зардобида HBeAg ва antiHBc Ag нинг Ig M синфи аниқланиши).

2. Сурункали вирусли гепатит В ни интеграция (гепатит В вирусини HBsAg ташувчи фрагментини гепатоцитлар геномига) фазаси (қон зардобида фақат HBsAg ёки antiHBcAg нинг Ig G синфи билан биргаликда аниқланиши, қонда гепатит В вирусини ДНК сини бўлмаслиги, HBeAg қонда йўқолиши ва antiHBe Ag пайдо бўлиши).

Сурункали вирусли гепатит В нинг репликация ва интеграция фазаларининг серологик маркёрлари.

22-жадвал

HBV маркёрлари	HBV нинг ривожланиш фазалари	
	Репликация фазаси	Интеграция фазаси
1. Қон зардобида		
HBsAg	+	+
HBeAg	+	-
HBV ДНК	+	-
Anti-HBc IgM	+	-
Anti-HBc IgG	-	+
Anti-HBe	-	+
2. Жигар тўқимасида		
HBeAg	+	-
HBsAg	+	+
HBV ДНК	+	-

Сурункали вирусли гепатит В нинг репликация ва интеграция фазасида antiHBsAg- anti pre-S1 ва anti preS2 йиғиндисига тенг бўлади.

Сурункали вирусли гепатит В ва сурункали В инфекция маркёрлари.

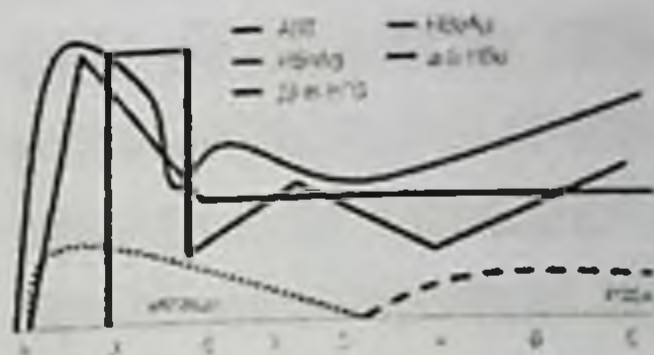
23- жадвал

	HBeAg мусбат беморлар		HBeAg манфий беморлар	
	Сурункали В инфекция	Сурункали вирусли гепатит В	Сурункали В инфекция	Сурункали вирусли гепатит В
HBsAg	Юқори даражада	Юқори/ўрта	Паст даражада	Ўрта даражада
HBeAg	Мусбат	Мусбат	Манфий	Манфий
HBV DNA	$>10^7$ ХБ/мл	10^4 - 10^7 ХБ/мл	<2000 ХБ/мл**	>2000 ХБ/мл
ALT	Меъёрида	Юқори	Меъёрида	юқори*
Жигардаг и касаллик босқичи	Бўлмайд/Касалликни минимал белгилари	Ўртача/Касалликни оғир белгилари	Бўлмайд/Касалликни минимал белгилари	Ўртача/Касалликни оғир белгилари

Сурункали гепатит В ни табиий кечиши бўйича ушбу янги номенклатура икки асосий тасниф (сурункали В инфекция ва сурункали вирусли гепатит В) белгилари бор ёки йўқлигига асосланади (23-жадвал). Вирус репликацияси ва касалликни фаоллик даражаси ҳисобга олинишига қарамасдан ушбу номенклатура асосида кўпчилик беморларда касалликни бирор-бир фазасини аниқлаб бўлмайд. Қон зардобиде вирус ДНК сини микдорини ва АлАТ фаоллигини аниқлаш орқали уларни сурункали гепатит В инфекциясига ёки сурункали гепатит В киритиш бирмунча қийин бўлади. Шу туфайли олинган натижалар ҳар бир бемор учун индивидуал бўлиши керак.

Сурункали В инфекцияни бошланғич босқичларида HBeAg мусбат бўлиши, кеч босқичларида эса HBeAg нинг манфий бўлиши кузатилади. Гепатит В вирусини доимо мутацияга учраб туриши

(яъни генетик тузилишини ўзгартириб туриши) ва иммун тизимнинг таъсири натижасида HBeAg ни ишлаб чиқармайдиган вирус варианты танлаб олинади. Шу туфайли бир неча йиллардан кейин (балки бир неча ун йиллардан сўнг) сурункали HBeAg мусбат гепатит сурункали HBeAg манфий гепатитга айланиши мумкин (35-расм).



35-расм. HBeAg манфий СГВ

Сурункали вирусли гепатит В нинг табиий кечишида куйидаги бир неча фазалар фарк қилинади;

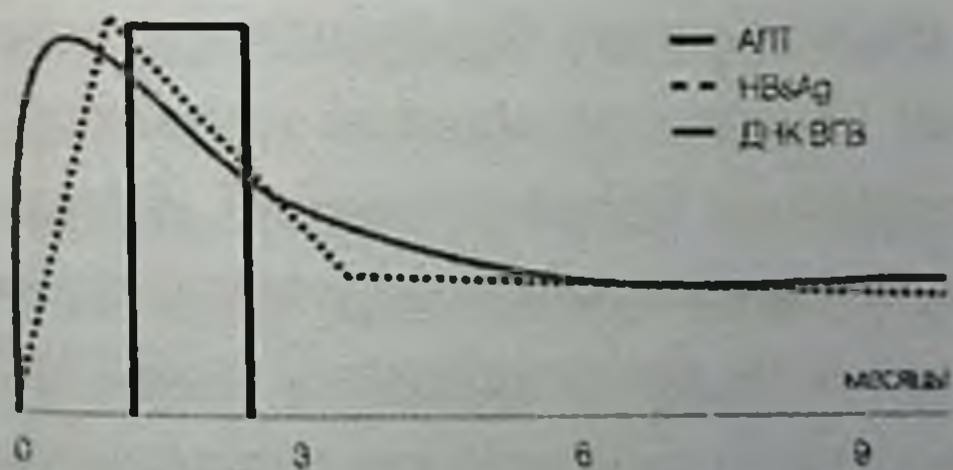
- иммун толерантлик (иммун бардошлилик),
- иммун фаоллик (иммун клиренс ёки HBeAg мусбат сурункали гепатит В),
- фаолсиз HBsAg ташувчилик (паст репликацияли),
- HBeAg манфий сурункали гепатит В (қайта фаоллашиш),
- HBsAg манфий гепатит В (оккульт гепатит В).

1. Сурункали вирусли гепатит В нинг иммун бардошлилик (толерантлик) фазаси. Бу фаза вирусни юқори даражаларда репликация бериши (қон зардобида вирус юкламасини юқори даражаларда бўлиши), қон зардобида HBsAg, HBeAg ларни бўлиши, АлАТ ва АсАТ фаоллигини меъёрида ёки меъёрнинг юқори чегарасидан биров ошган бўлиши билан тарифланади. Жигар тўқимасида яллиғланиш, некроз жараёнлари кузатилмаслиги ёки паст даражаларда бўлиши, фиброз жарёнларини аста-секин ривожланиши кузатилади. Ушбу фаза юқори юқумлилиги билан эпидемиологик жиҳатдан катта аҳамиятга эгадир. Морфологик жиҳатдан эса ушбу фаза фаолсиз гепатит бўлиб, нисбатан кўп учрайди ва узок муддат давом этиб, перинатал ёки бола ҳаётининг биринчи йилларида вирус билан зарарланган кишиларда учрайди.

2. Сурункали вирусли гепатит В нинг иммун кайта фаоллашиш фазаси. Бу фаза қон зардобида HBeAg нинг бўлиши, вирус репликациясини камроқ намаён бўлиши (вирус юкламаси паст миқдорларда бўлади), АлАТ ва АсАТ фаоллигини доимий ва даврий равишда юқори бўлиши билан намаён бўлади. Ушбу фазада жигардаги яллиғланиш ва некроз жараёнлари ўртача ёки кучли намаён бўлиб, фиброз жараёнлари олдинги фазага нисбатан тез ривожланиши билан характерланади. Клиник жиҳатдан бу фаза одатда ёрқин намаён бўлмаслиги натижасида узок муддатлар давомида диққатни ўзига жалб қилмайди. Морфологик жиҳатдан жигардаги яллиғланиш, некроз жараёнлари аниқ намаён бўлиб, фиброз жараёнлари тезроқ (олдинги фазага нисбатан) ривожланиши билан кечади. Бу фаза иммун бардошлилик фазасидан бир неча йил утиб ривожланиши мумкин. Ушбу фазанинг давомийлиги бир неча ҳафтадан бир неча йилгачани ташкил қилади ва етуклик даврида гепатит В вируси билан зарарланган кишиларда кузатилади. HBeAg ни қон зардобида спонтан йўқолиш ҳолати юқори бўлиб, HBeAg га қарши антитаначалар ишлаб чиқарилиши билан яқунланади.

3. Сурункали вирусли гепатит В нинг “фаолсиз ташувчилик” фазаси. Бу фаза HBeAg га қарши anti HBeAg ҳосил бўлиши, HBsAg сероконверсияси фонида HBsAg нинг бўлишлиги билан тавсифланади. Гепатит В вирусининг ДНК си аниқлаб бўлмайдиган даражаларда ёки паст (10000 нусха ёки 2000 ХБ/мл дан паст) миқдорларда бўлиб, АлАТ, АсАТ фаоллиги меъерий кўрсаткичларда бўлиши кузатилади. “Фаолсиз ташувчилик” фазасини тасдиқлаш учун камида бир йил давомида ҳар уч ойда АлАТ фаоллиги ва вирус ДНК нинг миқдори аниқланиб турилиши керак бўлади. Бу фазада АлАТ фаоллиги меъерида (<40 ХБ/мл) бўлиши, ДНК миқдори эса 2000 ХБ/мл дан кам бўлиши керак бўлади. Бироқ айрим беморларда АлАТ фаоллиги меъерий кўрсаткичларда тургун бўлишига қарамасдан, вирус ДНК сини миқдори 2000 ХБ/мл дан юқори бўлиши (бирок 20 000 ХБ/мл дан

кам) кузатилиши ҳам мумкин. Гепатит В вирусининг ДНК сани қон зардобидаги миқдори <2000 ХБ/мл бўлган ва АлАТ фаоллиги юқори бўлган ҳолатларда жигар функциясини бузилиш сабабларини аниқлаш мақсадида жигарни биопсия қилиш тавсия этилади. Макроорганизм иммун тизимнинг жиддий назорат қилиши натижасида ушбу фаза узок вақт давом этиб, яхши яқун топади. Аксарият беморларда жигар циррози ва ГЦК ривожланиш хавфи жуда кам учрайди. HBsAg нинг элиминацияси ва antiHBsAg ҳосил бўлиши йилига 1-3 % ҳолатларда спонтан тарзда юз бериб, бир неча йиллар давомида вирус ДНК си қон зардобида аниқланмаган кишиларда учрайди. Бироқ бундай ҳолатларда сурункали вирусли гепатит В ривожланиши (кўпинча HBeAg манфий бўлган ҳолатларда) ҳам кузатилиши мумкин. Ушбу фаза узок вақт давом этиши муносабати билан бундай беморларга вирусга қарши терапия ўтказиш зарурати бўлмайди. Бундай беморлар бутун умр давомида тиббий назорат остида бўлишлари ва даврий равишда гепатит В вирусининг ДНК си миқдорий аниқланиб турилиши керак. Қон зардобида вирус ДНК сани миқдори 2000 ХБ/мл ортик бўлган ҳолатларда эса янада фаол назорат қилиш талаб қилинади. Бундай беморларда фиброз ривожланишини аниқлаш учун жигарни ноинвазив диагностикаси ёки жигар биопсияси ўтказилиб турилиши керак бўлади. Фаолсиз ташувчиликда одатда қон зардобида HBsAg миқдори 1000 ХБ/мл дан кам бўлиши кузатилади, бироқ бу миқдор гоҳида сурункали вирусли гепатит В да ҳам кузатилиши мумкин (36-расм).

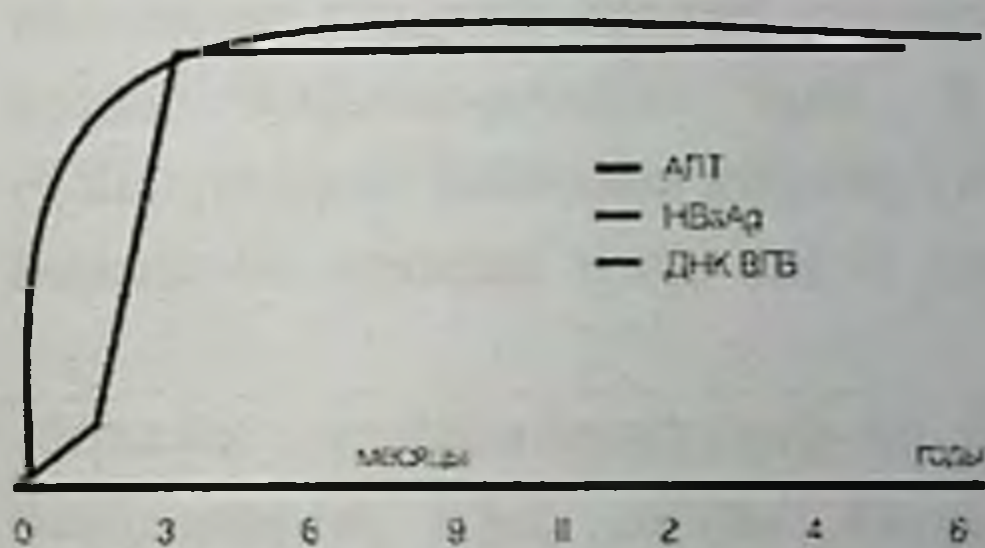


36-расм. Гепатит В нинг “фаолсиз ташувчилик” фазаси.

Морфологик жиҳатдан бундай беморлар жигар паринхимасида гистологик жиҳатдан кам сезиларли дистрофик белгилар (жигарни алоҳида бўлаклари ичида лимфоидли инфилтратлар ва портал трактда бир нечта лимфоцитлар бўлади) кузатилиб, жигарда фиброз жараёнлари ривожланиши кузатилмайди. Кўпчилик беморларда гистологик фаоллик индекси минимал (Кнодел шкаласи бўйича 4 баллдан паст) бўлиб, жигарда цирроз ва бирламчи жигар карциномаси ривожланиш хавфи ўта паст даражада бўлади.

4.Сурункали вирусли гепатит В нинг HBeAg манфий фазаси. Ушбу фаза HBeAg га қарши antiHBeAg ҳосил бўлгандан кейинги иммун фаол фазада ривожланиши ёки фаолсиз ташувчиликдан бир неча йил ёки 10 йиллар утиб ривожланиши ҳам мумкин. Ушбу ҳолат сурункали гепатит В инфекциянинг табиий кечишида кеч иммун фаол фаза бўлиб ҳисобланади. Бу фаза гепатит В вирусининг ДНК си, АлАТ, АсАТ фаоллиги ва фаол гепатитни клиник белгилари билан вирусни даврий равишда қайта фаоллашиши билан тарифланади. Бундай беморларда HBeAg нинг манфий бўлиши, геномнинг рресогe ёки согe худудларида нуклеотидларнинг урин алмашиши билан боғлиқ бўлиб, HBeAg нинг минимал экспрессияланишига олиб келади. Сурункали вирусли гепатит В нинг HBeAg манфий фазасида узок муддатли спонтан ремиссия жуда кам ҳолатларда кузатилади. Бироқ айрим ҳолатларда сурункали В инфекцияни ҳақиқий фаолсиз ташувчилигини, сурункали вирусли гепатит В нинг спонтан ремиссия фазасидаги HBeAg манфий бўлган фазасидан фарқлаш бирмунча қийинчилик тўғдиради. Бундай ҳолатларда сурункали В инфекцияни ҳақиқий фаолсиз ташувчиларида беморлар прогнози яхши яқунланиб, асорат бериш хавфи жуда кам кузатилса, сурункали вирусли гепатит В нинг HBeAg манфий бўлган фазасида катта хавф билан жигарда ривожланиб борувчи фиброз жараёнлари, кейинчалик жигар циррози декомпенцацияси ва ГЦК каби фаол жараёнлар кузатилиши мумкин. Бундай беморлар камида бир йил давомида узлуксиз кузатилиб турилиши керак бўлади.

Сурункали вирусли гепатит В нинг HBeAg манфий фазасида патологик жараённинг фаоллигини аниқлаш учун ҳар 3-4 ойда АлАТ фаоллиги ва гепатит В вирусининг ДНК си аниқланиб турилиши керак бўлади. Бу фазага қон зардобида гепатит В нинг DNA си, HBsAg ва antiHBeAg бўлган ҳолатларда HBeAg ни бўлмаслиги, аминотрансферазалар фаоллигини ошиши билан бирга қушилиб келиши хосдир. Сурункали В инфекция ривожланиши билан мутант штаммлар сони ортиб боради. Ушбу фаза вирусни даврий равишда қайта фаоллашиши билан тарифланиб, юқори эҳтимоллар билан жигарда цирроз ёки бирламчи жигар карциномаси ривожланиши хавфи бўлган фаол гепатит шаклида кечиб, узоқ муддатли спонтан ремиссия бериш эҳтимоли кам учрайди. Ушбу ҳолатлар кўпинча вирус билан зарарланган оналардан тўғилган (85% гача) болаларга хосдир (37- расм).



37-расм. Сурункали вирусли гепатит В нинг HBeAg-манфий фазаси

5. Сурункали вирусли гепатит В нинг HBsAg манфий фазаси. Бу фаза қон зардобида HBsAg нинг элиминациясидан кейин қузатилиб, вирусни паст репликацияси сақланиб қолиши ва вирус ДНК сини жигар биоптатида аниқланиши билан тарифланади. Одатда вирус ДНК си қон зардобида аниқланмайди. Бу фазада antiHBeAg аниқланиб, antiHBsAg кам ҳолатларда аниқланиши мумкин. HBsAg нинг элиминацияси жигар циррози ривожланишидан олдин юз берган ҳолатларда прогноз яхши яқунланиб, жигар жиррози ва ГЦК ривожланиш хавфи камаяди.

Латент HBV-инфекциянинг клиник аҳмияти (қон зардобиди вирус ДНК нинг паст даражаларда (<200 МЕ/мл) бўлган ҳолатларда, жигар биоптатида HBV нинг ДНК сини аниқланиши) ҳозиргача тушунарсиз бўлиб қолмоқда. Бундай беморларда иммуносупрессия ҳолати юз бериши, HBV нинг қайта фаоллашишига олиб келади. Бу фазада жигар циррози ривожланган ҳолатларда ГЦК ривожланиш хавфи юқори бўлади. Шунинг учун бундай беморлар узок муддатлар давомида кузатиб турилиши керак бўлади. Бу фазани HBV-инфекцияни “яширин”, “латент” ёки “оккульт” фазаси деб номлашган бўлиб, у жигарда гепатит В вирусининг ДНК бўлиши (қон зардобиди гепатит В вирусининг ДНК сини бўлиши ёки бўлмаслиги) билан бир қаторда, қон зардобиди HBsAg ни аниқланмаслиги, клиник симптомларни намаён бўлмаслиги, трансаминазалар фаоллигини меъёрий кўрсаткичларда бўлиши билан тарифланади.

2009- йилда EASL нинг тавсиясига биноан оккульт гепатит В, сурункали вирусли гепатит В нинг HBsAg-манфий фазаси (муस्ताқил нозологик шакли эмас) деб тан олинган. Оккульт HBV-инфекция тушунчаси 2008-йилда Италиядаги халқаро семинарда фанга киритилган.

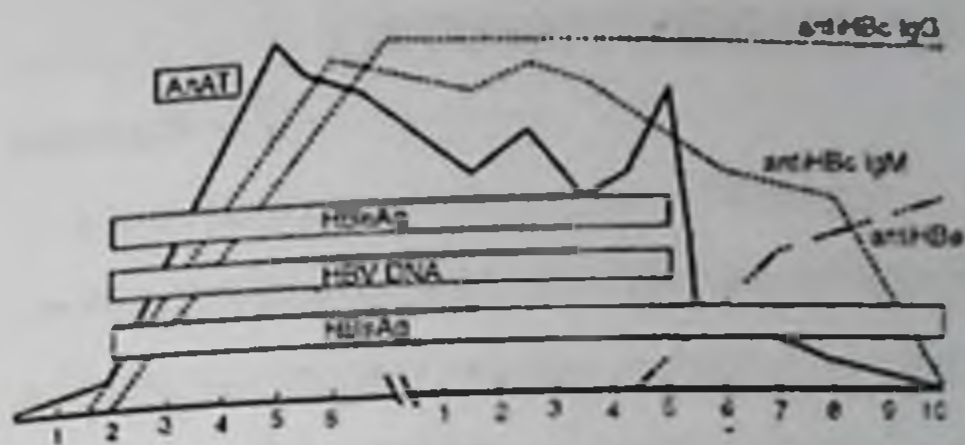
Сурункали вирусли гепатит В ни фазаларга ажратиш касаллик прогнозини аниқлашда ва вирусга қарши дори воситаларини белгилаш учун кўрсатмаларни аниқлашда муҳим аҳамиятга эгадир.

Гепатит В вирусининг ДНК си аниқланган ҳолатларда унинг юкламаси аниқланади ва вирус ДНК сининг миқдорий таҳлили кўйидагича шархланади.

Паст виремия: 10^4 нусхагача/мл (2000 ХБ/мл гача);

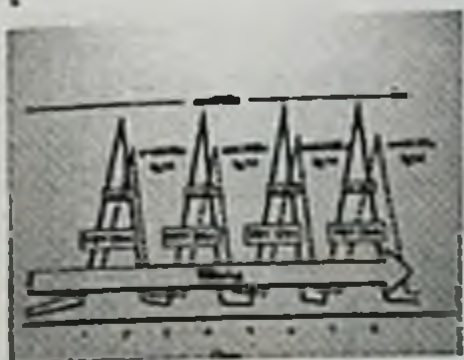
Ўртача виремия: 10^4 - 10^6 нусха/мл; (2×10^3 ХБ/мл- 2×10^5 ХБ /мл)

Юқори виремия: 10^6 нусхадан ортик/мл (2×10^5 ХБ /мл ортик).



38- расм. Ёввойи турдаги

вирус чақирган сурункали вирусли гепатит В учун хос бўлган серологик маркёрлар.



39-расм. Рге-соге-мутант вирус чақирган

сурункали вирусли гепатит В учун хос бўлган серологик маркёрлар.

Сурункали ВГВ нинг HBeAg “+” ва HBeAg “-” вариантлари.

24-жадвал

№	HBeAg +	HBeAg -
1	Ёшлар.	Нисбатан катта ёшдаги кишилар.
2	Кўпинча спонтан соғайиш.	Спонтан соғайиш камдан-кам ҳолатларда.
3	Вирус юкламаси юқори бўлиши.	Вирус юкламаси паст бўлиши ва жигарни оғир шикастланиши.
4	ВГВ нинг А, В, С генотипларида кўп учраши.	Кўпинча ВГВ нинг D генотида кўп учраши.

Маркёрлари	Инфекцион жараён давлари ва фазалари
HBsAg	Ўткир вирусли гепатит В, сарик олди даври, сариклик даври (чузилиб кечишида, эрта реконвалесценция). Сурункали гепатит В интеграция ва репликация фазаси.
anti-HBcorAg IgM	Ўткир гепатит В, авж олиш даври, юқори титрларда. Сурункали вирусли гепатит В паст титрларда.
anti-HBcor AgIgG	HBsAg (+) бўлганда, сурункали вирусли гепатит В.
HBeAg	HBsAg (-) бўлганда, аввал гепатит В ни ўтказганлиги.
anti-HBeAg	Ўткир вирусли гепатит В ни реконвалесценцияси. Сурункали вирусли гепатит В интеграция фазаси.
anti-HBsAg	Ўткир вирусли гепатит В ни кеч реконвалесценцияси, протектив иммунитет, Вакцинадан кейинги иммунитет.
ДНК-HBV	Ўткир ва сурункали вирусли гепатит В нинг репликацияси маркёри.

СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ D

Сурункали вирусли гепатит D бу жигарни оғир диффуз яллиғланиши бўлиб, фиброз жараёнлари жадал суратлар билан ривожланиши, жигар циррози декомпенсацияси эрта юз бериши ёки камдан кам ҳолатларда фиброз жараёнларини ўзгаришсиз қолиши ёки даволаниш таъсирида бирмунча регрессияланиши билан кечадиган сурункали вирусли юқумли касалликдир. Касалликни сурункали шаклини асосий мезони, гепатит D вирусларини ва жигардаги диффуз яллиғланиш жараёнларини 6 ойдан ортиқ муддатлар давомида сақланиб қолишидир.

Сурункали вирусли гепатит D сурункали вирусли гепатитларни энг оғир ва тез суратларда авж олиб бориши билан кечадиган шакли бўлиб, 70% ҳолатларда 5-10 йил ичида жигарда цирроз босқичи шаклланиши билан кечади. Ўткир гепатит D бошлангандан 1-2 йил утиб, 15% беморларда жигарда цирроз босқичи ривожланиши мумкинлиги тўғрисида маълумотлар ҳам мавжуд. Сурункали вирусли гепатит D да жигарда цирроз босқичи ривожланиш хавфи, сурункали вирусли гепатит B га нисбатан 3 марта кўп учрайди. Сурункали вирусли гепатит D касаллиги сезиларли даражада кам ҳолатларда (10-15%) енгил, симптомларсиз кечиши ҳам мумкин. (Т. В. Кожанова, Л. Ю. Ильченко, М. И. Михайлов. Гепатит Дельта, этиология, клиника, диагностика, терапия. ФГБУ.институт полиомелит и вирусных энцефалитов им М.П.Чумакова, отдел вирусных гепатитов. Г Москва 2014).

Гепатит D вирусининг РНК-сақловчи вирус бўлиб, Deltavirus оиласига мансубдир. У юқори даражада зарарловчи нуксонли (йўлдош, ёрдамчи вирус) вирус бўлиб, ўз қобиғини тўзиш ва хужайра ичига кириш ва хужайрадан секрецияланиши учун гепатит B вирусининг ташқи антигени (HBsAg) керак бўлади.

Гепатит D вирусининг геноми бир занжирли айлана РНК (барча РНК-сақловчи вируслар ичида улчами бўйича энг кичиги) ва унга боғланган дельта-антигендан (HDAg) иборат бўлади. Гепатит D

вируси гепатоцитга кириши учун гепатоцит мембранаси рецепторига сиртки оксил L-NBsAg ни ўзига бириктириб олиши керак бўлади. Гепатит D вирусининг 8 та генотиплари аниқланган бўлиб, шулардан I-генотип энг кенг тарқалган ва Европа ҳамда Шимолий Америкада доминантлик қилади. Вируснинг II-генотипи Осиё, Яқин Шарқ мамлакатларида ва Мисрда учрайди. Вируснинг III-генотипи Жанубий Америкадаги Амазонка хавзаси мамлакатларида, IV-генотип эса Япония, Хитой, Тайванда тарқалган. Вируснинг V-VIII-генотиплари Африка мамлакатларида тарқалган бўлиб, аҳоли миграцияси натижасида V-VII-генотиплар Европа мамлакатларида ҳам аниқланган.

Гепатит D вирусининг I-генотипи билан зарарланган кишиларда касаллик оғир ҳамда енгил даражаларда кечиши маълум қилинган бўлса, вируснинг II-генотипи билан зарарланган кишиларда сурункали вирусли гепатит D нинг нисбатан енгил кечиши маълум қилинган. Гепатит B вирусининг генотиплари ҳам ўз навбатида гепатит D ни клиник кечишига таъсир қилиши мумкинлиги маълум қилинган.

Гепатит D вирусининг энг вирулент генотипи бу III-генотипидир. Вируснинг I-генотипига ҳам касалликни оғир даражаларда кечиши, жигарда цирроз жараёнлари жадал равишда ривожланиши, гепатоцеллюляр карцинома бошланиши, интерферон билан даволашга жавоб бермаслик каби хусусиятлар хосдир. Вируснинг II-ва IV-генотиплари учун касалликни нисбатан енгил даражаларда кечиш ва жигар циррози ва ГЦК шаклланиши нисбатан кам учраши хосдир.

Сурункали вирусли гепатит D авваллари тасаввур қилинганга нисбатан популяцияда янада кенг тарқалган касаллик ҳисобланади. Тизимли мета-таҳлиллар натижаларига кўра, сурункали вирусли гепатит D билан дунёда 62-72 млн. киши (аввалги маълумотларга кўра 15-20 млн.) зарарланган бўлиб, ОИВ инфекциясига (37 млн киши зарарланган) нисбатан 2 марта кўп учрайди. Қон зардобида NBsAg мусбат бўлган беморлар ичида вирусли гепатит D га қарши

антитаначалар (anti HDVAg) 14,6% (аввалги маълумотларга кўра 5%) ҳолатда учраши аниқланган. Вирусли гепатит D билан зарарланиш ҳолатлари айниқса вена ичига наркотик моддалар қабул қиладиган (HBsAg-мусбат бўлган наркоманларни 38% да anti HDVAg учрайди) кишиларда нисбатан кўп учрайди. Тартибсиз жинсий ҳаёт кечирадиган кишиларда эса anti HDVAg 17% ҳолатларда учрайди. Ҳозирги кунда вирусли гепатит D нинг тарқалиши камаймасдан тўрғун ҳолатларда сақланаётганлиги ёки кўпайиши (эндемик ҳудудлардан эндемик бўлмаган ҳудудларга аҳоли миграцияси туфайли) кузатилмоқда. Сурункали вирусли гепатит В га чалинган кишилар ичида anti HDVAg ни аниқланиш ҳолатлари тўртта эндемик ҳудудларга; юқори (60%), ўртача (21-60%), паст (6-20%) ва ўта паст (0-5% кам) ҳудудларга бўлинган. Гепатит D ни аниқ глобал тарқалиши, амалда гепатит D ни аниқлашда қўлланиладиган тестларнинг сезгирлиги ва спецификлигининг ҳар хиллиги туфайли аниқ маълум эмас.

HBV ва HDV нинг турли клиник шакллари

26-жадвал

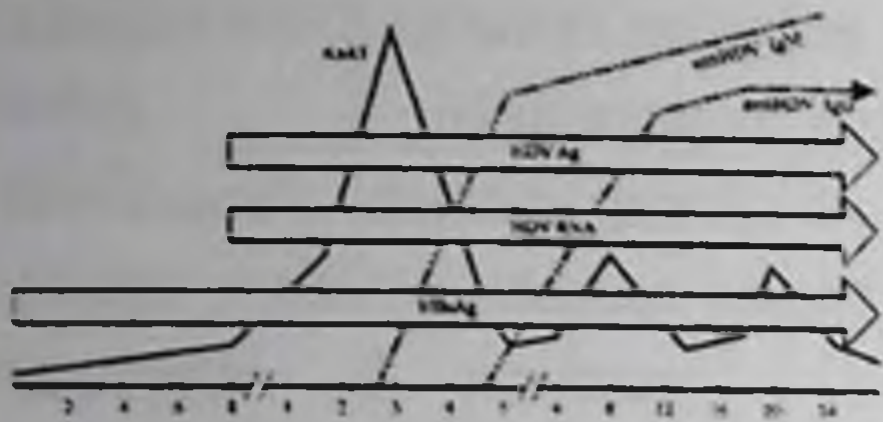
ГД клиник шакли	ВГД нинг маркёрлари			ВГВ нинг маркёрлари				
	antiH DV Ig M	antiH DV Ig G	HDV RNA Нусха/ .мл	HBs Ag	HBe Ag	anti HBe Ag	anti Hbc Ag Ig M	HBV DNA ХБ /мл
Қон зардобида								
HBV ва HDV коинфекцияси	+	+	+	+	+	-	+	+>20 000
СВГВ га HDV	+	+	+	+	-	+	-	+/- <200

суперинфекцияси								0
СВГD гепатит D вирусини репликация си билан	+	+	+ 10 ⁵ - 10 ⁷	+	-	+	-	+/- <200 0
СВГD гепатит B ва гепатит D репликация си билан	+	+	+ 10 ⁵ - 10 ⁷	+	-	+	-	+/- >200 0
HBV+ HDV Жигар циррози	+/-	+	+/- 10 ⁵ - 10 ⁷	+	-	+	-	+/- <200 0
HBV+ HDV коинфекция сидан соғайиш	-	+	-	+	-	+	-	-
Жигар тўқимасида								
	HDV Ag	HDV RNA	HBs Ag	HBcAg	HBV DNA			
Сурункали гепатит HBV+ HDV	+	+	+	-/+	-/+			

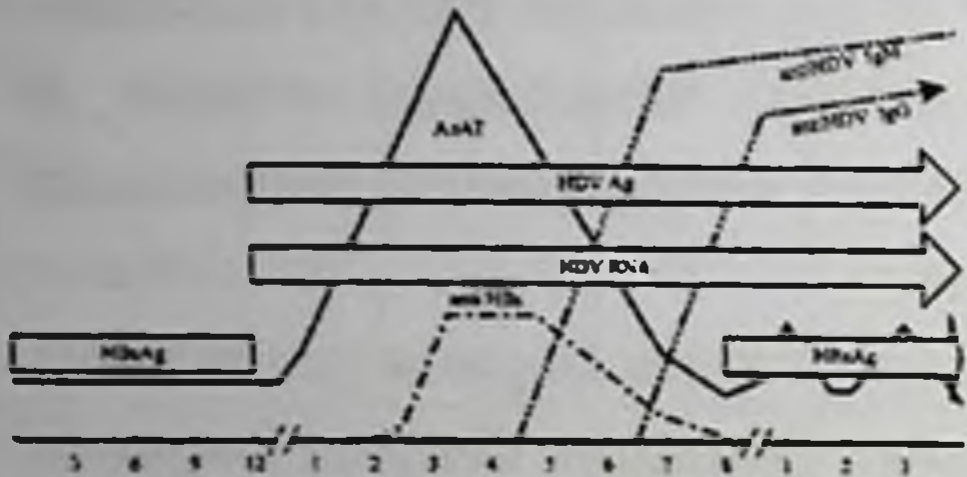
Бир гурух муаллифлар сурункали вирусли гепатит D ни клиник намаён бўлишини қуйидаги 3 та фазага ажратишган.

- I. Сурункали вирусли гепатит D ни ўткир фазаси. Гепатит D вирусининг репликациясини ёрқин намаён бўлиши, АлАТ фаоллигини юқори бўлиши, гепатит В вирусини супрессияланиши билан намаён бўлади.
- II. Сурункали вирусли гепатит D ни сурункали фазаси. Гепатит D вируси репликациясини пасайиши, АлАТ фаоллигини ўртача бўлиши ва гепатит В вирусининг репликациясини қайта фаоллашиши (реактивация) натижасида гепатит В вируси ДНК сини қон зардобида юқори концентрацияларда бўлиши билан намаён бўлади.
- III. Гепатит D ёки гепатит В вируслардан бирини репликация бериши ёки иккала вируснинг ремиссия бериши туфайли иккала вируснинг сезиларли даражада фаоллигини пасайиши натижасида жигарда цирроз жараёнлари ёки ГЦК ривожланиши билан намаён бўлади.

Сурункали вирусли гепатит D га чалинган беморларнинг сезиларли қисмида (27-82%) касалликга клиник диагноз қуйиш вақтида жигарда цирроз босқичи аниқланади. Бу ҳолатлар гепатит D вируси гепатит В ва С вирусларига нисбатан оғир даражаларда ва жадал суратларда утишини кўрсатади. (К. И. Есинбаева, Д. Т. Абдурахманов, А. В. Одинцов, Н. А. Мухин. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия). ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. УЖД616.36-002.2-022:578.891-092).



40-расм. Гепатит В инфекциясига гепатит D нинг 8- ойда ва 5- хафтада юқишини серологик маркёрлари.



41-расм. Гепатит В инфекциясига гепатит D нинг 12- ва 8- ойларда юқишини типик бўлмаган серологик маркёрлари.

Бошқа муаллифлар гепатит D вирусларининг репликация бериш даражасига қараб сурункали вирусли гепатит D ни қуйидаги 3 та вариантда кечишини маълум қилишган.

I. Қон зардобида гепатит D вирус РНК сининг юқори миқдорларда ва гепатит В вирус ДНК сининг паст, ҳатто аниқлаб бўлмайдиган миқдорларда бўлиши (одатда HBeAg манфий бўлган гепатитларда гепатит D вирус гепатит В вирус репликациясини 69% ҳолатларда пасайтириб қуяди).

II. Гепатит D вирус РНК сининг ва гепатит В вирус ДНК сининг (28% ҳолатларда) бир хил миқдорларда бўлиши (асосан HBeAg мусбат бўлган гепатитларда).

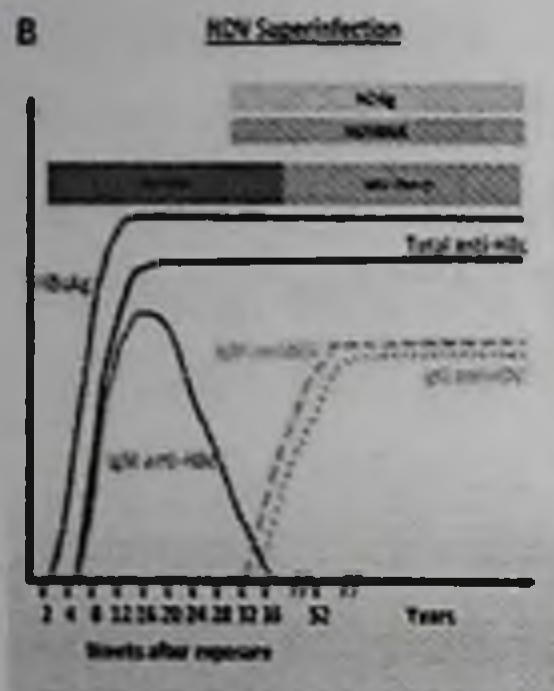
III. Гепатит D вирус РНК сининг паст, гепатит В вирус ДНК сининг юқори миқдорларда (3% ҳолатларда) бўлиши. (С. Ф. Галимова. Хронический гепатит D. Доказательная гастроэнтерология. 2015; 4(4):32-42.).

Бир гуруҳ Россиялик муаллифлар ўткир вирусли гепатит D да одатда anti-HDV IgM синфи титрлари унча юқори бўлмаслиги ва

бир неча ойдан кейин кон зардобидан йўқолиб кетишини маълум қилишган. Сурункали вирусли гепатит D да эса одатда anti-HDV IgM синфи титрлари жуда юқори бўлиши ва узок муддатлар давомида кон зардобида сақланиб қолишини маълум қилишган. Anti-HDV IgG синфи эса ўткир вирусли гепатит D да ҳам (утиб кетувчи anti-HDV IgM синфи билан бирга) ва сурункали вирусли гепатит D да ҳам мусбат бўлади. HBsAg сероконверсиясидан кейин ҳам бир неча йиллар давомида anti-HDV IgG синфи сақланиб қолганлиги маълум қилинган. Ҳозирги кунда ўткир ва сурункали вирусли гепатит D нинг асосий диагностик маркери сифатида кон зардобида гепатит D вирусининг РНК сини ПЗР усулида аниқлаш қабул қилинган. Гепатит D вирусининг РНК сини ПЗР усулида аниқлаш қўлланила бошлагандан сўнг anti-HDV IgM синфининг роли сезиларли даражада камайди. Бироқ гепатит D геномини ўзгарувчанлиги ва гепатит D вирусининг РНК сини аниқлаш бўйича стандарт тест тизими йўқлиги сабабли, ПЗР таҳлилида сохта мусбат натижалар гумон қилинган ҳолатларда anti-HDV IgM синфига тест утказиш ўзини оқлайди. (К.И. Есинбаева, Д. Т. Абдурахманов, А. В. Одинцов, Н. А. Мухин. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия). ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. УДК616.36-002.2-022:578.891-092).

Вирусли гепатит D суперинфекциясида сурункали вирусли гепатит D нинг клиник кечиши, мавжуд сурункали вирусли гепатит В нинг клиник шакли билан боғлиқ бўлади. Гепатит В инфекциясига (гепатит В нинг интегратив фазасида) гепатит D нинг қушилиб келиши (суперинфекция) гепатит В ни интеграция фазасидан клиник намаён бўлган ёки кам намаён бўлган “минимал” вирусли гепатит В га айланишига олиб келади ва беморларнинг умумий аҳволида сезиларли ўзгаришлар кузатилмаслиги, касалликни субклиник шаклда кечиши кузатилади.

Сурункали вирусли гепатит В га гепатит D вирус кушилиб келган ҳолатларда, гепатит D вирусларига қарши антитаначаларнинг IgM синфи ишлаб чиқарилиши ва кейинчалик IgG синфига алмашинши кузатилади. Бироқ бир неча муддатлар давомида қон зардобида IgM ва IgG синфларнинг бир вақтда мавжуд бўлиши кузатилади. Гепатит D суперинфекциясида қон зардобида anti-HBcAg нинг IgM синфи аниқланмайди (42- расм).



42-расм.Суперинфекцияда гепатит В ва D маркёрлари.

Сурункали вирусли гепатит D беморлар ҳаётига жиддий хавф соладиган сурункали вирусли гепатитларнинг энг оғир шакли бўлиб, касалликни жадал суратларда ривожланиб бориши, вирусли гепатит С (10-20% беморларда 20 йил давомида) ва гепатит В га (20% беморларда 5 йил давомида) нисбатан сезиларли равишда тез суратлар билан жигарда цирроз босқичлари шаклланиши (15% беморларда 1-2 йил ичида, 70% беморларда эса 5-10 йил ичида), сурункали жигар етишмовчилиги оқибатида юқори ўлим (49% да 5 йил, 40% да 10 йил яшаши) бериши, сурункали гепатит В га нисбатан сезиларли равишда жигар саратони (3-6 марта кўп) ривожланиб, 2 марта кўп жигар трансплантацияси операцияси утказиш талаб этиладиган сурункали вирусли касалликдир. Жигарда гепатоцеллюляр карцинома ривожлангунга қадар аксарият беморлар жигар циррози асоратлари оқибатидан нобуд бўлишади.

Сурункали вирусли гепатит D нинг секин ривожланиш билан кечадиган нисбатан енгил шакли, сезиларли равишда (10-15%) кам учрайди. Сурункали вирусли гепатит D нинг клиник намаён бўлиши чарчаш, холсизлик, иштаҳанинг бўлмаслиги, унғ қобирға равогида нохушлик, мушакларда кучсизлик, сарғайиш ва сийдикни тўқлашиши билан тавсифланади. Сурункали вирусли гепатит D га чалинган кўпчилик беморларда АлАТ ва АсАТ фаоллигининг доимо юқори бўлиши, гепатит D вирусини юқори даражаларда репликация бериши ва гепатит В вирусининг паст репликация беришидан далолат беради. Сурункали вирусли гепатит D да қон зардобида турли туман аутоантитаначаларни (антинуклеар, силлик мушакларга, жигар ва буйрак микросомаларига) пайдо бўлиши кузатилиб, аутоиммун бўзилишлар билан бирга кечиши ҳам мумкин.

Яширин (латент) сурункали вирусли гепатит D да гепатит D вирусининг фаол репликация маркёрлари фақат жигар тўқимасида (гепатит D нинг РНК си, HDVAg) аниқланиб, қон зардобида anti HDV аниқланиб, HBsAg ва гепатит В вирусининг ДНК си аниқланмайди.

Сурункали вирусли гепатит D да клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар ва касалликни клиник белгилар асосида қуйилиб, қуйидаги специфик лаборатор таҳлиллар орқали тасдиқланади;

- HBsAg мусбат бўлиши,
- anti HDV-IgM ва IgG синфини ёки улар жамламасини мусбат бўлиши,
- anti HBcAg-IgG синфини аниқланиши,
- гепатит В вирусини ДНК +/- (агар мусбат бўлса ҳам вирус юкламаси жуда паст бўлади) бўлиши,
- гепатит D вирусининг РНК сини (одатда доимо) аниқланиши,
- жигар тўқимасида гепатит D вирусининг HDVAg аниқланиши.

СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С

Сурункали вирусли гепатит С бу ўзоқ муддатлар давомида бирор-бир клиник симптомлар бермасдан кечадиган, асосан жигар шикастланиши ва жигардан ташқари куринишлар билан ҳам намаён бўладиган, жигар тўқимасида морфологик жиҳатдан турли даражалардаги некротик, яллиғланиш ва фиброз жараёнлари ривожланиши, ёки жигарни ўзгаришсиз қолиши ёки даволаниш таъсирида регрессияланиши билан кечадиган сурункали вирусли касалликдир. Вирусли гепатит С нинг сурункали шаклини асосий мезони жигарни гепатит С вируслари томонидан зарарланиш жараёнларини ва жигарда диффуз яллиғланиш жараёнларини 6 ойдан ортиқ муддатлар давомида давом этишидир.

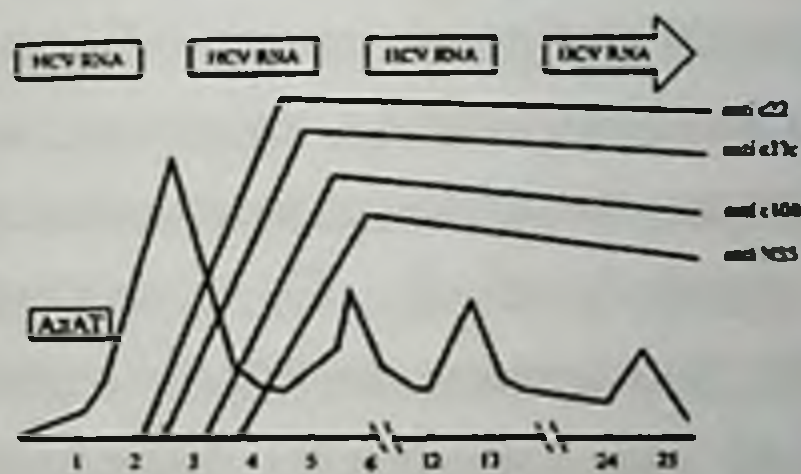
ЖССТ нинг расмий маълумотларига кўра гепатит С вирусини билан Ўрта ер денгизининг Шарқий ва Европа худудлари мамлакатларида 12 миллион, Жанубий Шарқий Осиё ва Тинч океанинг Ғарбий қисмида 10 миллион, Африка мамлакатларида 9 миллион, Америка мамлакатларида 5 миллион киши зарарланган (ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом С в мире. 9 июля 2021 г).

Гепатит С вирусини геноми 1988-йил М. Houghton ва Q. Choo бошчилигидаги бир гуруҳ америкалик тадқиқотчилар томонидан идентификация қилинган. Бу вирусология тарихида электрон микроскоп билан визуализация қилинишидан олдин вирус нуклеотидларини кетма-кетлиги кодини аниқлаш орқали очилган илк вирусдир. Таксономик жиҳатдан гепатит С вирусини Flaviviridae оиласига мансуб бўлиб, алоҳида Heparavirus авлодига ажратилган. Гепатит С вирусини РНК-сакловчи вирус бўлиб, юқори генетик вариабелликга (нуклеотидларини тезда урин алмаштириши) эгадир. Бунинг оқибатида бир-биридан нуклеотидлар кетма-кетлиги билан фарқ қиладиган кўп сонли турли-туман генотиплар ва субтиплар ҳосил бўлади. Ҳозирги кунда гепатит С вирусининг 8 та генотипи ва кўп сонли субтиплари аниқланган. Гепатит С вирусининг

генотиплари бир-биридан нуклотидлар кетма-кетлиги бўйича 30%, субтиплар бўйича эса 20% фарқ қилади.

Гепатит С вируси геномининг вариабеллиги туфайли, вирусга қарши специфик антитаначалар ишлаб чиқарилишини белгилаб берувчи антиген детерменант тузилишида турли ўзгаришлар бўлиши оқибатида, организмдан вирусларни элиминация қилиниш жараёнлари қийинлашиб қолади ва гепатит С вирусига қарши вакцина ишлаб чиқариш жараёнларида турли тусиқлар пайдо бўлмоқда.

Гепатит С вируси атроф муҳитнинг турли омиллари таъсирига нисбатан юқори бўлмаган чидамлилиқка эга бўлиб, 50°С ҳароратгача қиздирилишга дош беради. Вируснинг тўлиқ инактивацияси 60°С ҳароратда 30 минутдан кейин ва 100°С да 2 минутдан кейин содир бўлади. Вирус ультрабинафша нурланишга ва липидли эритувчилар таъсирига сезгирдир.



43-расм. Сурункали гепатит С учун хос бўлган серологик маркёрлар.

Сурункали гепатит С ни патогенезида иммун тизим ҳужайралари билан таркибида вируси бор гепатацитларни ўзаро таъсирлашиш жараёнини бўзилишини етакчилик қилишидир. Бу жараёнларда иммунитетнинг Т звеносини танқислиги, макрофаглар депрессияси, интерферонлар ишлаб чиқарилишини сусайиши, вирус антигенларига қарши специфик антитаначалар ишлаб чиқарилмаслиги натижасида иммун тизим томонидан гепатоцитлар юзасидаги вирус антигенларини таниш жараёнлари ва уларни

организмдан элиминация қилиш жараёнлари бўзилади. Натижада гепатит С вируси билан қайта касалланиш ҳолатлари кузатилиши ҳам мумкин.

Гепатит С вирусини организмда узок муддатлар давомида сақланиб қолишининг муҳим жиҳати, вируснинг мультивариантли ўзлуксиз ўзгариб туришлиги бўлиб, унинг иммун тизим гуморал ва ҳужайравий звенолари назоратидан қочишидир. Гепатит С вируси эпителининг мутацияга учраб туриши, цитотоксик Т-лимфоцитлар учун нишон вазифасини бажаради ва антигенни тақдим қилиниши ва вирус эпителини таниб олиш жараёнларининг бўзилиши кузатилади. Гепатит С вирусининг 1-генотипига юқори тезлик билан мутацияланиш хос бўлиб, интерферон билан даволанишда бирмунча мураккабликларни келтириб чиқаради.

Гепатит С патогенези замирида вирусни гепатоцитларга тўғридан-тўғри цитопатик таъсир қилиши ётиб, вирус келтириб чақарган иммун бўзилишлар оқибатида нафақат жигар, балки бошқа орган ва тўқималарда ҳам шикастланишлар кузатилади. Сурункали гепатит С да кузатиладиган тизимли шикастланиш концепциси илк бор 1981-йилда профессор З. Г. Апросин томонидан ишлаб чиқилган эди. Вирус жигардан ташқари бошқа барча органларда, айниқса лимфоид ва лимфоид бўлмаган тўқималарда ҳам репликация бериши аниқланган. Гепатит С да бу ходисани вируснинг жигардан ташқари намаён бўлиши деб номлашган. Вирусни иммун тизим ҳужайраларида (лимфоцитларда) репликация бериши натижасида иммунологик бўзилишлар келиб чиқади. Гепатит С да моноцитларда вирусларни сақланиб қолиши, жигар трансплантациясидан кейин ҳам гепатит С билан қайта касалланиш имкониятини яратади.

Сурункали вирусли гепатит С да жигарда фиброз жараёнлари бошқа сурункали вирусли гепатитларга нисбатан секин ривожланади ва қуйидаги босқичлардан иборат бўлади;

0 - фиброзсиз босқичи,

- 1 - кам намаён бўлган фиброз босқичи,
- 2 - ўртача намаён бўлган фиброз босқичи,
- 3 - яққол намаён бўлган фиброз босқичи,
- 4 - циррози босқичи.

Сурункали вирусли гепатит С да гарчи касалликни клиник симптомлари кузатилмаса ҳам вирусемия кузатилади. Гепатит С да яширин давр бир неча ун йиллар давом этиши мумкин. Бу даврда вирус билан зарарланган кишилар ўзларини мутлоқо соғлом деб ҳис қиладилар. Уларнинг ягона шикоятлари қийин ҳазм бўладиган озиқ-овқат махсулотларини истемол қилганда ва жисмоний зуриқишдан кейин келиб чиқадиган ун қобирға равоғидаги оғирлик ҳиссининг бўлишидир. Гепатит С га чалинганлар объектив текширилганда яққол намаён бўлмаган жигар катталашиши ва уни консистенциясини биров қаттиқлашиши аниқланади. Гепатит С да спленомегалия ҳолатлари кўпинча фақат УТТ орқали аниқланади. Трансаминазалар фаоллиги меъёрнинг юқори чегарасидан юқори бўлиши ёки меъёрий кўрсаткичларда бўлиши мумкин. Айрим ҳолатларда АлАТ фаоллиги даврий равишда кутарилиб туриши, касалликни тўлқинсимон кечиши ҳам кузатилади.

Сурункали гепатит С да қон зардобида гепатит С вирусини РНК си, anti-HCVcore, anti-HCVNS аниқланади. АлАТ фаоллигининг меъёрий кўрсаткичларда бўлиши жигар тўқимасида ўзгаришлар йўқлигидан гувоҳлик бермайди. Шу сабабли бундай беморларга соғлом ташувчи деб қаралмаслиги керак. Гепатит С да 30-50% ҳолатларда жигарда цирроз босқичи аниқланиши мумкин. Том маънода сурункали вирусли гепатит С га чалинган кишиларнинг 25-35% да жигарда цирроз жараёнлари шаклланади. Йилига жигар циррози ривожланиш эҳтимоли гепатит С да 7,3% (5,1-9,5%) ни ташкил қилади. Жигар циррози кўп йиллар давомида компенсацияланган ҳолатда бўлиши ёки айрим ҳолатларда эса аниқланмаслиги ҳам мумкин. Сурункали гепатит С га чалинган кўпчилик беморларда жигар циррози, жигар биоптатини гистологик текшириш орқали бирламчи аниқланади. Гепатит С га

чалинганларда жигар циррозини декомпенсация бериш жадаллиги йилига 5,5% ташкил қилади. Компенсацияланган жигар циррозида портал гипертензия синдромини ривожланиш эҳтимоли йилига 3,6% ни, жигар энцефалопатияси эса 0,4% ни, ГЦК (гепатоцеллюляр карцинома) ривожланиш эҳтимоли эса 1,5% ни ташкил қилади.

Сурункали вирусли гепатит С да касалликни ривожланиш вариантыдан қатий назар, жигарда фиброз жараёнлари ўзлуксиз ривожланиб бориши ёки ўзоқ муддатли ремиссия даврлари билан алмашилиб туриши ҳам мумкин. Жигар циррози ривожланишини бошланғич компенсация босқичида кўпчилик беморларларда фақат метеоризм ёки қориннинг юқори қисмида оғирлик ҳисси, озиш, астенизация, иш қобилиятини пасайиши каби белгилар кузатилиши мумкин. Бироқ гепатит С да 20% беморларда жигар циррозини бошланғич босқичлари латент шаклда кечади ва у профилактик текширишлар давомида ёки бошқа касалликларга текшириш давомида ногоҳон аниқланади. Сурункали вирусли гепатит С нинг цирроз босқичида бўлган беморларни 5-7% да ГЦК ривожланади. Жигар циррози ривожланмаган ҳолатларда жигарда ГЦК ривожланиш эҳтимоли гепатит С да йилига 0,1% ни ташкил қилади. Сурункали гепатит С билан ассоциацияланган ГЦК, секин ривожланиши ва жигарни мультифолкал характердаги шикастланиши билан тавсифланади.

Айрим муаллифлар гепатит С тўлқинсимон кечиши ва унда қуйидаги учта фаза (ўткир, латент, қайта фаоллашиш) фарк қилинишини маълум қилишган.

I. Гепатит С нинг ўткир фазаси. Бу фаза учун қон зардобидида anti-HCV IgM ва anti core IgG синфи титрларини ошиши, anti HCV Ig G синфини титрларини ошиши, гепатит С вируси РНК сининг аниқланиши, АлАТ ва АсАТ фаоллигини ошиши хосдир.

II. Гепатит С нинг латент фазаси. Ушбу фаза учун қон зардобидида anti-HCV IgG синфини юқори титрларда бўлиши, anti HCV IgG core, anti NS3 IgG, anti NS4IgG, anti NS5IgG синфини

аниқланиши, антитаначалар IgM синфи ва гепатит С вируси РНК сининг қон зардобида аниқланмаслиги, ёки АлАТ ва АсАТ фаоллигини меъёрий кўрсаткичларда ёки паст концентрацияларда аниқланиши хосдир.

III. Гепатит С нинг қайта фаоллашиш фазаси. Бу фаза учун қон зардобида anti core IgG синфини аниқланиши ва структурасиз оксилларга (NS) қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни юқори титрларда бўлиши, HCV нинг РНК сининг аниқланиши ва anti HCV IgM синфи титрларини динамикада ошиб бориши, ҳамда АлАТ ва АсАТ фаоллигини ошиши билан бирга қўшилиб келиши хосдир.

Сурункали вирусли гепатит С да қон зардобида anti-HCV-total (IgG+IgM) ва anti-HCVIgG синфини аниқланиши касалликга клиник диагноз қуйиш учун етарли асос бўлади деб бўлмайди. Гепатит С вирусини РНК сини аниқлаш учун ПЗР таҳлиллари ўтказиш зарур бўлади ёки вирус антигенларига (нуклеокапсидли core оксил ва структурага эга бўлмаган оксилларга NS1, NS2, NS3, NS4, NS5) ишлаб чиқарилган антитаначалар иммуноблот усули орқали аниқланиши керак. Агар 2 ёки ундан ортиқ вирус антигенларига антитаначалар ишлаб чиқарилган бўлса иммуноблот натижалари мусбат деб ҳисобланади.

Сурункали вирусли гепатит С диагностикасида антитаначалар IgM синфи манфий натижа берган ҳолатларда ва иммуноблот ва ПЗР таҳлилинини ўтказиш имкони бўлмаган ҳолатларда, IgG синфининг авидлигига мулжал олса бўлади. Авидлик индексини 37% дан кам бўлиши бирламчи инфекциядан билвоста гувоҳлик беради. Авидлик индексини 37-72% бўлиши инфекцияни бошдан кечирганлигидан далолат беради. Авидлик индексини 66% юқори бўлиши сурункали жараённи зуриқишидан далолат беради.

Гепатит С да вирус РНК сини қон зардобида касалликни илк 1-2 ҳафталарида ПЗР усули орқали аниқлаш мумкин бўлади. Гепатит С диагностикасида вирус РНК си ПЗР орқали миқдорий аниқлаш ўтказилмайди.

Сурункали гепатит С да вирус РНК сани ПЗР орқали сифатий текшириш тестининг маълум бир сезгирлиги мавжуд. Вирус қон зардобида жуда кам концентрацияларда бўлса (сезгирлик оstonаси остида), “аниқланмади” деган натижа олиниши ҳам мумкин. Шунинг учун ПЗР да сифатий таҳлил ўтказилаётганда тест тизимнинг сезгирлигини билиш (айниқса вирусга қарши терапия ўтказилганда) муҳимдир. Вирусга қарши терапия ўтказилганда вирусологик жавобни назорат қилиш учун сезгирлиги 50 ХБ/мл дан паст бўлмаган диагностик тест тизимдан фойдаланиш керак бўлади.

Сурункали гепатит С да anti HCV доимо юқори титрларда сақланади. Даволаш давомида антитаначалар титрини пасайиши даволашни самара берганлигидан далолат беради. Агар anti-HCV аниқланса, бошқа парентерал инфекция маркёрларини (ВГВ, ВГД, ОИВ, ВГА ва ВГЕ) ҳам аниқлаш керак бўлади.

Сурункали гепатит С га клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар ва касалликни клиник симптомлари асосида қўйилиб, специфик лаборатор текширишлар асосида (гепатит С вирусининг РНК си паст лимитли (6-10 ХБ/мл) ёпиқ типдаги автоматик анализаторда реал вақтда юқори сезгирликда ПЗР орқали сифатий аниқлаш) тасдиқланади. Вирусологик диагностика қўйидаги тамайиллар асосида ўтказилади;

-anti-HCV ни аниқлаш,

-ўткир гепатит С га гумон қилинганда ёки иммуносупрессия ҳолати бор беморларда гепатит С вирусининг РНК си аниқланиш,

-anti-HCV мусбат бўлган ҳолатларда, сезгир молекуляр биологик усулларда гепатит С вирусининг РНК сани аниқлаш,

-anti-HCV мусбат ва молекуляр биологик тест (гепатит С вирусининг РНК) манфий бўлган ҳолатларда 3 ойдан кейин вирус элиминациясини тасдиқлаш учун гепатит С вирусининг РНК сига қайта текшириш ўтказиш.

№	Маркёрлар	Шархи	Кейинги тактика
1	anti-HCV (+) HCV RNA (+)	ВГС	Касалликни фаоллик даражаси ва боскичини аниқлаш, ВҚТ ўтказиш учун сифатий ПЗР ва генотипини аниқлаш
2	anti-HCV(-)) HCV RNA (+)	-Лаборатор хатолик -Ўткир гепатит С (илк хафталарда) -50% ўткир гепатит С да ИФТ (+), шу туфайли ўткир гепатит С га гумон қилинган барча ҳолатларда, жумладан ИФТ (-) да ПЗР ўтказиш, -Иммуносупрессияси бўлган беморларда ГС -Иммуносупрессияловчи дори воситалар олган беморлар -Гемодиализда бўлган беморлар -Трансплантациядан кейин -ВИЧ-инфекцияли беморлар	Динамикада ИФТ ва ПЗР ўтказиш
	anti-HCV (+)	-Гепатит С ни ўтказгандан кейинги тузалиш -Сохта мусбат ИФТ натижа -Гемотрансфузия вақтида ортирилган антитанача	3 ойдн кейин вирус элиминациясини тасдиқлаш учун ПЗР ўтказиш

3	HCV RNA (-)	-Бола томонидан она антитаначаларини орттириб олиш -Интермиттирловчи виремия -Паст вирус юкламаси	
---	----------------	---	--

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСЛИ ГЕПАТИТ

Цитомегаловирусли инфекция бўйича ҳозирги кунгача тўпланган клиник, морфологик, биохимик ва вирусологик тадқиқотлар натижалари цитомегаловирусли инфекцияда ўткир ёки сурункали цитомегаловирусли гепатит ривожланиши мумкинлигини кўрсатмоқда. Бироқ жигарни цитомегаловируслар таъсиридан шикастланишининг эпидемиологик, клиник, иммунопатогенетик жиҳатлари ҳозирча етарли даражада урганилмаган. Ҳозирги кунда цитомегаловирусли гепатитнинг ҳамма тан олган ягона таснифи қабул қилинмаган бўлиб, уни турли клиник шакллариини диагностик мезонлари ишлаб чиқилмаган. Цитомегаловирусли гепатитни у ёки бу клиник шакллариини учраш ҳолати, клиник намаён бўлиши, кечишини ўзига хос хусусиятлари бўйича илмий маълумотлар етарли даражада эмас.

ЖССТ нинг расмий маълумотларига кўра цитомегаловирусли инфекция, XXI-аср юқумли касаллиги бўлиб, охирги йилларда ОИВ билан зарарланган кишиларда цитомегаловирусли инфекцияни авж олиб кетиши долзарб муаммоладан бири бўлиб бормоқда.

Цитомегаловирусли гепатит цитомегаловирусли инфекциянинг асосий маҳаллий клиник шаклларииндан бири бўлиб ҳисобланади. Цитомегаловирусли инфекция (син-цитомегалия, сўлак безларининг вирусли касаллиги, инклюзияли цитомегалия, кўшимчали касаллик, salivary gland virus disease, нем-speicheldrusen virus krankheit) бу ички органлар ва марказий асаб тизимининг турли хил кўринишлардаги симптомларсиз кечишидан тортиб, то

оғир тарқалган шаклда шикастланиши билан кечадиган кенг тарқалган вирусли юкумли касаллигидир.

Цитомегаловируслар (*Cytomegalovirus hominis*) ДНК сакловчи вируслар бўлиб, герпес вируслари оиласига (*Herpesviridae*) киради. Вирион диаметри 180 нм бўлиб, вирус репликациясида зарарланган хужайра ядросида инклюзиялар (кўшимчалар) ҳосил бўлади. Вирус одам фибробластларида ҳам ривожланиши мумкин. Вирус таъсирида одатдаги хужайралар цитомегал, яъни диаметри 25-40 мкм га эга бўлган катта хужайраларга айланади. Вирусни тўқималарда ривожланишида хромосомада сезиларли даражадаги ўзгаришлар кузатилмайди. Цитомегаловирусларнинг онкоген таъсир қилиши масаласи етарли даражада урганилмаган. Вируснинг алоҳида штаммлари ўртасида фарқлар мавжуд бўлсада, бироқ унда герпес вируслар гуруҳига хос бўлган умумийлик мавжуд. Цитомегаловируслар ҳомила ичи инфекцияларининг энг кўп ва тез-тез учраб турадиган кўзғатувчисидир.

Цитомегаловирусни 3 та штамми (Davis, AD169, Кепт ва Towne) ажратиб олинган бўлиб. улар термолабил бўлишиб, 56°C ҳароратда фаоллигини йўқотишади, хона ҳароратида узок муддат сакланиб, музлатилганда тезда юкумлилигини йўқотишади.



44- расм. ЦМВ нинг тузилиши.

Цитомегаловирусли инфекцияда касаллик манбаи ва резервуари фақат одам бўлиб, вирус сулак, кўкрак сути, сийдик, ахлат, уруғ суюқлиги, бачадон бўйни суюқликларида бўлиши мумкин. Касаллик ҳаво-томчи, мулоқот, жинсий ва трансплацентар йўллар орқали ҳам юқиши мумкин. Буйрак трансплантацияси ва вирус

билан зарарланган кишилар конини куйиш орқали юкиши мумкинлиги аниқланган.

Катта ёшдаги аҳолининг 50-80% да цитомегаловирусларга қарши специфик антитаначаларни аниқланиши, аҳоли ўртасида касаллик кенг тарқалганлигидан далолат беради. Цитомегаловируслар билан зарарланган одам бутун ҳаёти давомида вирус ташувчиси бўлиб қолиши, кўпинча бу ҳолатлар вируснинг яширин (латент) шаклда мавжуд бўлишидан далолат беради. АҚШ да янги тўғилган чақалоқларнинг 1% цитомегаловируслар билан зарарланганлиги маълум қилинган бўлиб, ривожланиб бораётган давлатларда бу кўрсаткич бирмунча юқори бўлиши мумкин. Умумий утказилган текшириш натижаларига кўра ўлган болаларнинг (янги тўғилган ва эрта ёшдаги болалар) 5-15% да цитомегаловирусли инфекциянинг тарқалган шакли ва 10-30% да эса маҳаллий шакли аниқланганлиги маълум қилинган.

Цитомегаловируслар юқори нафас йўллари, овқат ҳазм қилиш ва жинсий органлар шиллик пардалари орқали организмга киради ва кириш дарвозасида бирор-бир ўзига хос ўзгаришлар кузатилмайди ҳамда касалликнинг клиник кўриниши ҳамда кечишига кириш дарвозасини локализацияси таъсир қилмайди. Цитомегаловирусларни сулак безлари тўқимасига троплиги (грекча. tropos-бурилиш, йўналиш) аниқланган бўлиб, касалликни маҳаллий шаклларида вирус фақат шу безларда аниқланади. Бирламчи цитомегаловирусли инфекцияда организм иммун тизимининг қайта қурилиши кузатилади. Цитомегаловирусли инфекцияни латент шаклдан клиник намаён бўлган шаклига утишида исталган турдаги заифлаштирувчи омиллар (масалан, интеркуррент касалликлар, цитостатиклар ва бошқа иммунодепрессантларни қабул қилиш) асосий сабаб бўлади.

Ҳомиладор аёллардаги латент цитомегаловирусли инфекцияда ҳамма вақт ҳам ҳомилани цитомегаловируслар билан зарарланиши кузатилмайди. Ҳомила зарарланиши учун зарур шарт-шароитлар бўлиши, онадаги яширин инфекция кучайиши ва вирусемия

ривожланиши керак бўлади. Ҳомиладорлик даврида онани цитомегаловируслар билан зарарланиши, ҳомилани цитомегаловируслар билан зарарланиш эҳтимолини сезиларли даражада оширади. Цитомегаловирусли инфекциянинг вирусемия фазасида она қонида цитомегаловирусларга қарши антитаначаларни бўлмаслиги (жумладан ҳомилада ҳам), аввал цитомегаловируслар билан зарарланган оналарга нисбатан ҳомилани цитомегаловируслар билан зарарланиш эҳтимолини янада оширади.

Цитомегаловирусли инфекциянинг инкубацион даври номаълум бўлиб, аксарият ҳолатларда касаллик латент шаклда кечади, касалликни клиник намаён бўлган шакли эса турли хил заифлаштирувчи омиллар таъсиридан кейин келиб чиқади.

Касалликларни № X-марта қайта куриб чиқилган халқаро таснифи бўйича тўғма ва орттирилган (ЦМВ пневмония, ЦМВ гепатит, ЦМВ панкреатит, ЦМВ инфекцион моноклеоз, ЦМВ хориоретинит, ЦМВ тромбоцитопения ва бошқа клиник шаклларда намаён бўладиган) цитомегаловирусли инфекциялар фарқ қилинган бўлса, касалликларни № XI-марта қайта куриб чиқилган халқаро таснифи бўйича цитомегаловирусли гепатит ID82.0 код билан алоҳида назологик бирлик сифатида қабул қилинган.

Цитомегаловирусли инфекция клиник намаён бўлишига қараб қуйидаги шаклларда бўлади;

- латент,
- субклиник,
- клиник намаён бўлган (манифест) шакли.

Цитомегаловирусли инфекция клиник кечишига қараб қуйидаги шаклларда утади;

- ўткир,
- ўткир ости,
- сурункали цитомегаловирусли инфекция.

Цитомегаловирусли инфекция оғирлик даражасига кўра қуйидаги даражаларда бўлади;

-енгил (ички органлар шикастланиши сезиларсиз ва функционал ўзгаришларсиз),

-ўрта оғир (ички органлар шикастланиши ва функционал ўзгаришлар билан),

-оғир (кучли намаён бўлган интоксикация, тарқалган ички органлар шикастланиши, оғир функционлар ўзгаришлар билан) даражада кечади.

Цитомегаловирусларга қарши антитаначаларни соғлом одамларда мавжуд бўлиши цитомегаловирусли инфекцияни латент шаклини популяцияда кенг тарқалганлигини кўрсатади. Умумий утказилган текширишлар натижаларига кўра донорларнинг 63-68% да цитомегаловирусларга қарши антитаначалар мавжудлиги аниқланган. Латент цитомегаловирусли инфекция умр бўйи давом этиши, клиник намаён бўлмаслиги, бироқ бирор-бир омиллар таъсирида инфекцияни фаоллашиши ва клиник намаён бўлган шаклга утиши мумкин. Кўпчилик ҳолатларда цитомегаловирусли инфекцияни бирламчи латент шакли кузатилсада, бироқ зарарланганларни бир қисмида клиник намаён бўлган ўткир фаза ривожланади ва клиник белгилар пасайгач цитомегаловирусли инфекция иккиламчи латент шаклга утади.

Орттирилган цитомегаловирусли инфекциянинг ўткир фазаси, ўткир инфекцион моноклөз каби утсада, бироқ гетерогемагглютинация реакциялари (Паул-Буннел, ХД/ПБД, Ловрик, Гофф ва Бауэр, Ли-Давидсон) манфий бўлади. Цитомегаловирусли инфекцияни инфекцион моноклөз шакли қон қуйишдан кейин ёки сексуал фаол ёш кишиларда ривожланиши мумкин. Цитомегаловирусли инфекцияни ўткир фазасини инкубацион даври узок (20-60кун) бўлиб, касаллик 2 ҳафтадан 6 ҳафтагача давом этади.

Цитомегаловирусли инфекцияни ўткир манфест шакли тана ҳароратини кутарилиши ва умумий интоксикация белгилари билан намаён бўлади. Ҳарорат чизиги нотўғри шаклда бўлиб, ваража, дармонсизлик, бош оғриғи, мушакларда оғрик кузатилиб,

талокнинг катталашиши кузатилиши мумкин. Периферик контекширилганда нисбий лимфоцитоз, атипик мононуклеарлар миқдори 10% дан юқори бўлиши, лейкоцитлар сони меъерий кўрсаткичларда ёки пасайган ёки бироз кутарилган бўлиши ҳам мумкин. Цитомегаловирусли инфекцияда инфекцион мононуклеоздан фарқли равишда тонзиллит ҳамда тарқалган лимфаденопатия синдромлари кузатилмайди.

Цитомегаловирусли инфекцияни тарқалган шакли кам учрасада, бироқ оғир кечади ва одатда бошқа бирор-бир иммун тизимни сусайтирувчи касалликлар (усма, лейкокемия) фонида ривожланади. Бундай ҳолатларда асосий касаллик ва тарқалган цитомегаловирусли инфекциядан ташқари, септик бактериал инфекциялар ҳам қушилиб келиши кузатилади. Бу ҳолатларда фақат цитомегаловирусли инфекция учун хос бўлган симптомларни ажратиш олиш бирмунча қийинчиликлар тўғдиради. Цитомегаловирусли инфекция учун умумий интоксикация, иситма, жигарни катталашиши хос белгилар ҳисобланади. Ўзига хос суст кечувчи пневмония цитомегаловирусли инфекцияни типик намайён бўлиши бўлиб, балғамда цитомегаловирусларга хос бўлган ҳужайралар аниқланади.

Тўғма цитомегаловирусли инфекцияда эмбрион ва ҳомилани шикастланиш характери цитомегаловируслар билан зарарланиш муддатларига боғлиқ бўлади. Ҳомиладорликни эрта муддатларида цитомегаловируслар билан зарарланиш ҳомилани ўлимига ёки ҳомилани ўз-ўзидан тушишига олиб келиши мумкин. Ҳомиладорликни биринчи триместрда зарарланиш кузатилган ҳолатларда цитомегаловируслар эмбрионга тератоген таъсир қилиши ҳам мумкин. Ҳомиладорликни сунги муддатларида цитомегаловируслар билан зарарланиш ҳолатлари кузатилганда нуқсонсиз тўғма цитомегаловируслар инфекция кузатилиши мумкин. Бундай ҳолатларда бола тўғилишининг биринчи кунлариданоқ клиник симптомларни пайдо бўлиши шак шубҳасиз тўғма цитомегаловирусли инфекциядан далолат беради.

Цитомегаловируслар билан тўғрик вақтида ҳам зарарланиш кузатилиши мумкин. Янги тўғилган чақолоқлар 40-60% ҳолатларда цитомегаловирусларни серологик жиҳатдан мусбат бўлган онадан кукрак сути орқали юқтириб олади. Янги тўғилган чақолоқлар цитомегаловирусли инфекцияни қон қўйиш орқали ҳам юқтириб олиши мумкин. Бундай ҳолатларда касаллик симптомлари дарҳол кузатилмаслиги, болада аста-секин анемия ривожланиши, лимфоцитоз, жигарнинг катталаниши кузатилиб, улар интерстициал пневмонияга мойил бўлиб қолиши ва уларни озгин бўлишга олиб келади.

Тўғма цитомегаловирусли инфекцияга сарғайиш, жигар ва талок катталаниши, тромбогеморрагик синдром, тромбоцитопения, авж олиб боровчи анемия, ретикулоцитоз каби белгилар ҳосилдир. Тўғма цитомегаловирусли инфекцияда кўпинча энцефалит ривожланиши ҳам мумкин (катта ёшли болалардаги ортирилган цитомегаловирусли инфекцияларда энцефалит синдроми учрамайди). Цитомегаловирусли энцефалитда патологик жараён катта ярим шарларнинг периваскуляр ҳудудларида жойлашиб, некроз учоқлари пайдо бўлади ва кейинчалик кальцинатлар ҳосил бўлиши ҳам мумкин. Ҳомила ичи инфекция, цитомегаловирусли энцефалит оқибатларига микроцефалия, гидроцефалия ва бошқа оқибатлар киради. Цитомегаловирусли инфекцияда марказий асаб тизимидаги ўзгаришлар кўпинча кўз шикастланиши (хориоретинит, катаракта, қуриш нервининг атрофияси) билан бирга келади. Тўғма цитомегаловирусли инфекцияда кўпинча пневмония ва буйрак шикастланиши кузатилиб, қон томир тизимида эса сезиларли ўзгаришлар ҳам кузатилади. Шунини такидлаш муҳимки цитомегаловирусли инфекцияда сулак безларининг шикастланиши кузатилсада, тўғма цитомегаловирусли инфекция доимо тарқалган шаклда кечади. Ортирилган цитомегаловирусли инфекция сулак безларининг шикастланиши билан кечадиган локализацияланган шаклда кечиши ҳам мумкин.



45-расм. Цитомегаловирусли инфекцияда сулак безларини шикастланиши.

Цитомегаловирусли инфекция орттирилган иммун танқислиги синдромининг (ОИТС) муҳим патогенетик омили ҳисобланади. Айрим муаллифлар цитомегаловирусли инфекцияни орттирилган иммун танқислиги синдромининг доимий йўлдоши деб ҳисоблашиб, кўпинча цитомегаловирусли инфекцияни тарқалган шакли ривожланишини ва ўлимга асосий сабаб бўлишини маълум қилишган. Орттирилган иммун танқислиги синдромида цитомегаловирусли инфекция давомли иситма, ҳолсизлик, анорексия, кечки терлаш, миалгия ва артралгия белгилари билан бошланиб, тромбоцитопения, лейкопения ривожланади, атипик моноклеарлар пайдо бўлади, жигар функциясини бўзилиши кузатилади. Нафас органларида доимо шикастланиш кузатилиб, нафас қисиши, гипоксия, қуруқ йўтал каби белгилар безовта қилади. Рентгенологик текширишларда интерстициал, кам ҳолатларда эса инфилтратив ўзгаришлар кузатилиб, патологик жараён одатда икки томонлама, кўпинча пастки бўлақларда локализациялашган бўлади. Бироқ бундай ҳолатларда цитомегаловирусларни этиологик ролини фақат упкадан олинган биоптатни лаборатор текшириш орқали тасдиқлаш мумкин бўлади.

Нимжон кишиларда цитомегаловируслар ошқозон ичак йўлини шикастлаши, ошқозон, қизилунган ва ичакларда яралар ривожланиши, яралардан қон кетиши, перфорация, перитонит ҳолатлари кузатилиши ҳам мумкин. Кўпчилик ҳолатларда эса

цитомегаловирусли инфекцияни локал шакли бўлган
цитомегаловирусли гепатит ривожланиши кузатилади.

Цитомегаловирусли гепатит. Цитомегаловируслар организмга тушгандан сунг, тезда конда пайдо бўлишиб, лейкоцитлар ва моноклеар ҳужайраларда репликация беради ва ўзоқ муддатлар давомида уларда сақланиб қолади. Цитомегаловируслар билан зарарланган ҳужайралар нобуд бўлмайди ва вирусларнинг резервуари бўлиб қолади. Иммун танқислиги кузатиладиган ҳолатларда цитомегаловирусларни қайта фаоллашиши ва организм бўйлаб тарқалиши кузатилади. Цитомегаловирусларни юқори эпителиотроплиги уларни ўт йўллари ҳужайраларида, гепатоцитлар ва қон томир эндотелий ҳужайраларида репликация беришига ва цитомегалик трансформация ва моноклеар инфилтратлар ҳосил бўлишига олиб келади. Оқибатда жигар ичи холестази ривожланиши кузатилиши ҳам мумкин. Цитомегаловирусли гепатитда зарарланган гепатоцитларда деструкция, цитоллиз, фиброз ва склероз жараёнлари ривожланиши мумкин.

Цитомегаловирусли ўткир гепатит интоксикация синдромининг яққол намаён бўлиши, гепатомегалия, сариқлик, жигар соҳасида оғриқ каби синдромларни тез ривожланиши ва лаборатор кўрсаткичларни яққол намаён бўлиши билан кечади. Цитомегаловирусли сурункали гепатит бирламчи бўлиши ёки фиброз, цирроз жараёнлари устуворлик қиладиган ўткир гепатит оқибати ҳам бўлиши мумкин.

Цитомегаловирусли ўткир гепатитда касалликни клиник намаён бўлишининг асосий белгиларига, унғ қобирға равоғида оғриқ ҳисси, сарғайиш хос бўлиб, оғриқ интенсив, овқат истемол қилиш билан боғлиқ бўлмайди ва бир марталик қусиш билан бирга келиши ҳам мумкин. Тери ва шиллик пардалардаги сарғайиш ўртача интенсивликда бўлиб, касаллик бошланишини биринчи куниданок пайдо бўлади. Цитомегаловирусли ўткир гепатит учун сийдик рангини тўқ бўлиши (қора пиво рангида) ва ахлатни оқ бўлиши хос клиник белгилар ҳисобланиб, беморларнинг умумий

аҳволида (эмоционал лабиллик, иш қобилиятини пасайиши, субфибрилитет ёки фибрил иситма) ўзгаришлар кузатилиши билан намаён бўлади.

CMV ва EBV этиологияли моноклеозга ухшаш касалликларни асосий фарқлари.

28-жадвал

Симптомлари	CMV	EBV
Учраш ҳолати%	21	79
Ёши, йили	30 ёшдан юқори	(15-25) кичик
Касаллик давомийлиги	7-8 ҳафта, максимал 32 ҳафта	Қисқа (3-4 ҳафта)
Эксудатив фарингит	Кам ҳолатларда	Тез -тез
Лимфоаденопатия	Кам ҳолатларда	Тез -тез
Лейкоцитоз	Кам ҳолатларда	Тез -тез
Вироцитлар	Кеч пайдо бўлиши мумкин ва даволангандан кейин қолиши мумкин	Эрта пайдо бўлади
Клиник кўринишдаги гепатит	Кам, аммо 69% беморларда АЛТ ошади ва 10% да гемолитик сариқлик	Тез -тез

Цитомегаловирусли гепатитнинг сурункали сариқсиз шакли сезиларли даражада кам учраб, аста-секин ривожланади ва аниқ намаён бўлмаган клиник кўринишларда намаён бўлади. Цитомегаловирусли гепатитнинг сурункали сариқсиз шаклида жигар шикастланишини умумий специфик бўлмаган симптомлари (эпигастриал соҳада ва унғ қобирға равоғидаги нохушлик ҳисси, тез чарчаш, астеник ҳолат) биринчи уринга чиқади. Барча беморларда

диспепсик бўзилишлар (кунгил айниши, оғиздаги аччиқлик, иштаҳани пасайиши) кузатилади.

Цитомегаловирусли инфекциянинг изоляцияланган цитомегаловирусли гепатит шакли нисбатан кам учрайди. Одатда у бошқа орган ва тизимлар шикастланиши билан бирга кечади. Иммуни тизим фаоллиги пасайган кишиларда цитомегаловирусли инфекция тарқалган шаклда кечиб, суст кечувчи атипик пневмония, ошқозон ичак тизимини тотал шикастланиши, қонда атипик мононукляр ҳужайраларнинг устунлик қилиши билан характерланади. Куриш анализаторларини шикастлаши билан кечадиган цитомегаловирусли хориоретинит ривожланиши ёки ўткир ости цитомегаловирусли энцефалит кузатилиши ҳам мумкин.

Цитомегаловирусли гепатитни тез-тез учрайдиган асоратларидан бири, бу ўт йўлларида некротик массали тиқин ҳосил бўлиши оқибатида облитерацияли (лотинча *obliteratio*-йўқ қилиниш, беркилиб қолиш) холангит синдромини ривожланишидир. Кейинчалик холангитни узок муддатлар давомида давом этиши натижасида жигарда биллиар цирроз ривожланиши ҳам мумкин. Цитомегаловирусли гепатитда жигарни зарарсизлантириш функциясини пасайиши ва қонда азотли бирикмаларни тўпланиши, эс ҳушни бўзилишига, учоқли неврологик симптомли жигар энцефалопатиясининг шакланишига олиб келади.

Тўғма цитомегаловирусли гепатитда касалликни биринчи кунларданок тери рангини сарғайиши, геморрагик тошмалар (геморрагик бинафша), шиллик пардаларга қон қўйилиши, қон қусиш, ахлатда қон бўлиши, киндикдан қон кетиш ҳолатлари кузатилиши мумкин. Бош мияга ва бошқа органларга қон қўйилишлар цитомегаловирусли гепатитда кам учрайди. Тромбоцитлар сони сезиларли ($50 \cdot 10^9$ /л гача) даражада камайиши кузатилади. Жигар катталашиши, асосан талокни катталашиши бир йилгача давом этади. Геморрагик синдром ва тромбоцитопения белгилари 2-3 ҳафтадан кейин йўқолади. Сарғайиш интенсивлиги биринчи 2 ҳафта давомида кутарилиб, сунгра аста-секин пасаяди,

гохида тўлқинсимон кечиб, 2-6 ой ҳам давом этиши мумкин. Саргайиш ва жигар катталашидан ташқари, ферментлар фаоллигини ошиши (аминотрансферазалар, ишқорий фосфатазалар) кузатилиб, жигар биоптатада хос цитомегалик хужайралар аниқлананади.

Цитомегаловирусли инфекцияда ИФТ нинг шархи

29-жадвал

Кўрсаткичлар	Шархи
Ig M - IgG -	Вирусга нисбатан иммунитетни йўқлиги. Бирламчи зарарланиш хавфи мавжуд.
Ig M - IgG +	Иммунитет мавжуд. Бирламчи зарарланиш хавфи йўқ. Иккиламчи зуриқиш хавфи иммун тизими ҳолатига боғлиқ. Олдини олиш мумкин.
Ig M+ IgG -	Бирламчи зарарланиш. Даво чоралари утказилиши зарур. Ҳомиладорликни режалаштириш вақтида кечиктирилган контрацепсия талаб этилади
Ig M+ IgG +	Иккиламчи қайталаниш. Даво чоралари утказилиши зарур.

ЦМВ инфекцияни турли вариантларини кечишини лаборатор мезонлари ва ҳомилани зарарланиш хавфи.

30-жадвал

ЦМВ варианты	Виремия ДНК емия	Антигенемия	anti ЦМ В	Ҳомила зарарланиш хавфи	Намаён бўлган шакли
Латент	-	-	Ig G	Исботланмаган	Исботланмаган
Доимий	-+	-+	Ig G	2% гача	Исботланмаган

Қайта фаоллашган	+	+	IgG +- IgM	8 % гача	Исботланмаган
Бирламчи	+	+	IgG +- IgM	50% гача	10-15%

Транспланцетар, жигар трансплантацияси ва гемотрансфузия орқали цитомегаловирусли гепатит билан зарарланиш ҳолатлари кузатилганда, патологик жараёнларга кўпинча ўт йўлларини шикастланиш белгиларини кўшилиши, касалликни енгил клиник шаклда кечиши кузатилади. Склерозли (skleros-қаттиқ- органларни қаттиқ бириктирувчи тўқима билан урин алмашиши) холангит ривожланган ҳолатларда эса қоринни юқори қисмида оғрик бўлиши, кунгил айниши, диарея, жигар соҳасини оғрикли бўлиши, ишқорий фосфатаза ва гамма глютамилтранспептидаза фаоллигини ошиши, холестаза синдроми каби белгилар кузатилиши мумкин. Цитомегаловирусли гепатитда жигарда гранулематозли гепатит, кам ҳолатларда жигар фибрози ва жигар циррози ривожланиши ҳам мумкин (Инфекционные болезни. Национальное руководство акад РАМН Н.Д. Юшук, акад РАМН Ю. Я. Венгеров Москва 2009).

Цитомегаловирусли гепатитга чалинган беморлар қон зардоби ПЗР усулида текширилганда уларнинг барчасида цитомегаловирус ДНК сининг аниқланиши ва моноклонал антитаначалар иштирокида ўтказилган иммуногистохимик текширишларда вирус антигенини гепатоцитларда кеч муддатларда аниқланиши, цитомегаловирусларни жигарга гепатотроп таъсир кўрсатишидан далолат беради.

Ўткир цитомегаловирусли гепатит тана ҳароратини кутарилиши, интоксикация симптомлари, сарғайиш, гепатоспленомегалия, билирубин ва трансаминазалар фаоллигини ошиши билан намаён бўлади. Сурункали цитомегаловирусли гепатит эса сарғайиш, гепатоспленомегалия, жигардан ташқари белгилар, геморрагик

синдром, трансаминазалар ва билирубин миқдорини ошириши, умумий оксиллар, альбумин, протромбин индексини пасайиши, жигарда морфологик ўзгаришлар намаён бўлиши билан кечади.

Цитомегаловирусли гепатит 69,3% ҳолатларда тўғма, 30,7% ҳолатларда ортирилган шаклда кечади. Болалар ўртасида ортирилган цитомегаловирусли гепатит 42,9% ҳолатларда бирламчи сурункали, 57,1% ҳолатларда бирламчи манфест шаклда кечиб, 2/3 беморларда эса касалликни сурункали тус олиши кузатилади. Тўғма цитомегаловирусли гепатит 100% ҳолатларда бирламчи сурункали жараён сифатида кечади. Тўғма сурункали цитомегаловирусли гепатит 72,2% ҳолатларда ўт йўлларининг нуқсонли (91,2% ўт йўллари атрезияси, 8,8% ўт йўллари кистаси, кўбтиς-юнонча халта, пуфак) билан кўшилиб келиши ҳам мумкин. (Цитомегаловирусный гепатит у детей. В. Ф. Учайкин, А. В. Смирнов, С. Б. Чуелов, И. Б. Брюсова, Ю. Н. Иванова, Г. И. Волкова, Л. М. Карпина, А. Э. Степанов, Ю. В. Аверьянова, А. Л. Россин А 2007. Иванова Юлия Николаевна. Цитомегаловирусный гепатит у детей 14.01.08-педиатрия Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 904604895. Москва-2010).

Цитомегаловирусли гепатит барча вирусли гепатитлар ичида моноинфекция сифатида 3,4% ҳолатлардагина диагностика қилинади. Цитомегаловирусли гепатит 4,3% ҳолатларда бошқа кўзгатувчилар билан қўшилиб ҳам келади. Цитомегаловирусли гепатит билан касалланган беморларнинг барчасида ҳам сариклик синдроми қайд этилмайди.

Цитомегаловирусли гепатит ўткир шаклда кечиши ва сурункали цитомегаловирусли гепатит фонида қайта фаоллашиши, бирламчи сурункали шаклда ҳам утиши мумкин. Цитомегаловирусли гепатит зарарланиш вақтига кўра тўғма ва ортирилган шаклларда бўлиши мумкин. (Цитомегаловирусный гепатит у детей. Л.А. Ходак, В. И. Браилко, Н.Г. Дейнека. Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина 2017).

Цитомегаловирусли гепатитда клиник диагноз қуйиш масаласи анча мураккаб масаладир. Цитомегаловирусларни верификация қилиш масаласи қийин иш бўлиб, серологик белгилар билан жигар шикастланиши ўртасидаги аълоқани далиллар билан исботлаб бериш ҳамма вақт ҳам осон кечмайди. Цитомегаловирусли гепатитда клиник диагноз қуйиш учун аввало бошқа барча вирусли гепатитлар (вирусли гепатит А, Е, В, С, D) специфик лаборатор текшириш усуллари орқали инкор этилиши шарт. Цитомегаловирусли гепатит диагностикаси лаборатор, УТТ, фиброэластометрия, жигар биопсияси каби комплекс текширишлар утказишни тақозо қилади.

Цитомегаловирусли гепатитда клиник диагноз эпидемиологик маълумотлар ва касалликни клиник белгилари асосида қуйилиб, специфик лаборатор таҳлиллар орқали тасдиқланади. Жигарни цитомегаловируслар билан зарарланишини тасдиқлаш учун иммунофермент таҳлили (ИФТ) орқали цитомегаловирусларга қарши организм ишлаб чиқарган специфик антитаначаларни қон зардобида аниқлаш керак бўлади. Цитомегаловирусли гепатитни ўткир даврида юқори титрларда антитаначаларни М (IgM) синфи ва паст авидликдаги кам сезиларли антитаначаларни G (IgG) синфи динамикада (IgG титрини ортиб боришини кузатиш учун) аниқланади. Она қонида цитомегаловирусларга қарши паст авидликдаги anti-ЦМВ IgG нинг аниқланиши ва амниотик суюқликда ПЗР ёрдамида вирус юкламаси реал вақтда аниқланиши цитомегаловирусли гепатитда клиник диагноз қуйиш учун олтин стандарт ҳисобланади.

Жигар тўқимаси гистологик текширилганда катта ядроли ва тор цитоплазмали (“бойкуш кўзи”) хужайралар аниқланади. Ўт йўллари атрофида лимфоцитар инфилтрация кузатилади. Касалликни ўткир даврда қонда лейкоцитоз, мононукляр хужайралар сонини ошиши кузатилади.

ТЎҒМА ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ВА С

Тўғма вирусли гепатитлар ҳомила ичи инфекциялари гуруҳига кириб, популяцияда тарқалиши бўйича (тўғма гепатит В 1-2 %, тўғма гепатит С 1,2%) ва касалликни жадал тарзда ривожланиши ҳамда аксарият ҳолатларда касалликни сурункали шаклда кечиши билан бошқа орттирилган вирусли гепатитлардан фарқ қилади. Россияда 2000-йилгача ўткир вирусли гепатит В ҳар 100 минг аҳолига 5,26 ҳолатда учраб келган бўлса, ҳомиладор аёллар орасида HBsAg мусбат бўлган аёллар 6,3 % ни ташкил қилган. Миллий эмлаш календарига 2000-йилдан бошлаб гепатит В га қарши юқори самарали вакцина жорий этилгандан бошлаб болалар ўртасида гепатит В билан касалланиш ҳолатлари учрамаслигига қарамадан, тўғиш ёшидаги аёлларда вирусли гепатит В билан касалланиш ҳолатлари сақланиб қолмоқда. (Врожденные гепатиты В и С у детей М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева, Л. В. Погорелова Ставропольская государственная медицинская академия. 2009).

Тўғма ёки ҳомила ичи инфекциялари бу эмбрион, ҳомила ва янги туғилган чақолоқларни юқумли касалликлари бўлиб, макроорганизми микроорганизмлар билан зарарланиши ҳомиладорлик даврида ёки тўғрик вақтида юз беришидир. Ҳомила ичи инфекциясининг асосий шарти бу она организмнинг инфекция манбаи бўлиб хизмат қилишидир. Эмбрион, ҳомила ва янги туғилган чақолоқларни юқумли касалликлар кўзгатувчилари билан зарарланиши, ҳомиладор аёлларни ўткир юқумли касалликларга чалиниши ёки ҳомиладор аёллардаги мавжуд сурункали юқумли касалликларни фаоллашиши билан боғлиқ бўлади.

Айрим муаллифлар ҳомила ичи инфекциясини тўғма ва перинатал инфекцияларга бўлишган. Тўғма инфекция тушунчаси эмбрион ёки ҳомилани юқумли касаллик кўзгатувчилари билан зарарланиши ва касалликни клиник намаён бўлиши ҳомила ичи даврида юз беради деб талқин қилсалар, перинатал инфекцияни эса ҳомилани юқумли

касаллик кўзгатувчилари билан зарарланиши тўғриқ давридан бироз олдин ёки тўғриқ вақтида юз бериб, касалликни клиник намаён бўлиши эса постнатал даврда содир бўлади (доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой Э.Н. Симованьян) деб ҳисоблашади.

Ҳомила ичи инфекцияси ва ҳомила ичи зарарланиши каби тушунчалар бир- биридан фарк қилади. Ҳомила ичи зарарланиши бу микроорганизмни эмбрион ҳомила ёки янги тўғилган чақолоқлар организмига кириш бўлиб, вақтинчалик эпидемиологик жараён дур. Бунда юқумли касалликни клиник белгилари кузатилмайди. Ҳомила ичи инфекцияси эса бу динамик клиник ва лаборатор тушунча бўлиб, эмбрион, ҳомила организмига нафақат юқумли касалликлар кўзгатувчиларини кириши ва тарқалиши, балки инфекцион агент таъсирида эмбрион ва хомиланинг турли орган ва тизимларида юқумли касалликларга хос бўлган патофизиологик ўзгаришларни анте ва интранатал даврларда ривожланиб бориши ҳамда пренатал ва тўғриқдан кейинги даврларда уни аниқланиши тушунилади.

Ҳомиладорлардаги ҳомила ичи инфекцияларни аксарият қисми латент ёки субклиник шаклда кечади. Ҳомиладор аёлларда сурункали касалликлар исталган гомеостаз бузилиши (ЎРИ, стресс, совуқда қолиш) кузатилган ҳолатларда фаоллашади.

Ҳомила иммун тизимининг шаклланиши

31- жадвал

	Ҳомиладорлик муддатлари	Иммун тизим
1	3-8 ҳафта	Иммун тизим ҳужайраларини пайдо бўлиш
2	5 -ҳафта	Айрисимон без, жигар, талок шаклланиши, қон томирларида лимфацитларни тўпланиши

3	3 –ҳафтада сарик халтада ривожланиш, 5-ҳафтадан жигарда	Лимфацитлар, тромбоцитлар, гранулоцитлар ва моноцитлар такомиллашиб қонга, органларга. тўқималарга. айрисимон безга ва суяк илигига миграцияланиши.
4	13-14 -ҳафтада	Айрисимон безга етилмаган лимфоцитлар келиши ва 6-7 ҳафталарда улар етилиши.
5	20-22 ҳафталарда	Иммун хужайраларни тўлик антигенга боғлиқ равишда такомиллашиши

Перинатал гепатитлар жадал ривожланиши билан бошқа вирусли гепатитлардан фарқ қилади. Ҳомилани она қорнида гепатит вируслари билан зарарланишида касалликни бирламчи сурункали шаклда ривожланиши 90% ни ташкил қилади. Сурункали вирусли гепатитларга чалинган катта ёшдаги кишиларнинг 42%, касалликни перинатал даврда юқтириб олганлиги аниқланган бўлиб, бу катта ёшли кишиларни сурункали вирусли гепатитларга кўп чалинишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Масалан, АҚШ да 20-30%, Осиёда 23%, Африкада 8% катта ёшаги кишилар гепатит В вирусни перинатал даврда юқтириб олганликлари аниқланган. Перинатал даврда гепатит В вирусини юқтириб олганларда бирламчи жигар карциномаси ривожланиши бошқа орттирилган вирусли гепатитларга нисбатан кўп учраши аниқланган.

Ўткир вирусли гепатит В га чалинган ҳомиладор аёллар ичида ҳомилани гепатит В вирусини билан зарарланиши, сурункали гепатит В га чалинган ҳомиладор аёллар ичида ҳомилани вируслар билан зараланишига нисбатан кўп учрайди. Ҳомиладор аёлларни ўткир вирусли гепатит В билан касалланишида ҳомилани гепатит В вирусини билан зарарланиши 40-50% ташкил қилса, сурункали

гепатит В га чалинган ҳомиладор аёлларда ҳомилани вирус билан зарарланиши 10% ни ташкил қилади. Ўткир вирусли гепатит В ҳомиладорликни I ва II-триместрларида ривожланган бўлса, янги туғилган чақолоқларни вирусли гепатит В билан зарарланиши нисбатан кам учрайди (31-жадвал). Ўткир вирусли гепатит В ҳомиладорликни III-триместрида ривожланган ҳолатларда, янги туғилган чақолоқларни вирусли гепатит В билан зарарланиши 25%-76% ни ташкил қилади.

Ҳомиладор аёллардаги вирусли гепатит В нинг исталган клиник шаклида, ҳомилани гепатит В вирусини билан зарарланиши вируснинг репликация бериш фаоллигига боғлиқ бўлади. Ҳомиладор аёлларда гепатит В вирусини фаол репликация маркёрлари мавжуд бўлган ҳолатларда, болани вирус билан зарарланиши 70%-90% ташкил қилади (32-жадвал). Янги туғилган чақолоқларни 90% гепатит В вирусини HBeAg мусбат бўлган ҳомиладор онадан туғриқ вақтида юктириб олади. Сурункали В инфекцияга чалинган (HBsAg ташувчиси) ҳомиладор аёлларда вирусни вертикал йўл билан эмбрионга, ҳомилага ва янги туғилган болага туғриқ вақтида юқиши анча паст бўлсада, бироқ болани кукрак сути билан боқиш даврида вирусни юктириб олиш эҳтимоли сақланиб қолади.

Гепатит В ва С вирусларини вертикал юқишни белгиловчи омиллар.

32- жадвал

Гепатит В	
Онада вирусли гепатит В нинг ДНК сини вирусемияси бўлса	>90%
HBsAg + ва HBeAg +	>70-90%

HBsAg+ va anti HBeAg+	10-20%
Гепатит С	
Юкори вирус юкламаси (10^6 дан юкори)	5-10%
Паст вирус юкламаси	2%
HCV бўлганда вирус ДНК сини бўлмаслиги	<1%

Сурункали В инфекцияси бор ҳомиладор аёллардан вирусни болага юқиши 90-95% ҳолатларда тўғриқ вақтида кузатилади. Болани вирус билан зарарланиш жуда кам ҳолатларда бола тўғилган вақтда она билан болани ўта яқин мулоқотда бўлиш натижасида (микро жароҳатлар орқали ёки болани эмизиш жараёнида сут беидаги ёриқлар орқали) кузатилади. Сурункали В инфекцияда перинатал зарарланиш хавфи барча юқиш йўллари кушиб ҳисобланганда 40% ташкил қилади.

HBV va HCV инфекцияни вертикал юқиш хавфи.

33- жадвал

Юқиш йўли	ВГВ	ВГС
Транспланцтар	2-3%	10% гача
Интранатал	95%	60-85%
Постнатал, горизантал трансмиссия (кўкрак сути билан боқиш)	<2%	5% гача

Ҳозирги кунда ёш болаларни гепатит С билан зарарланишини асосий манбаи гепатит С га чалинган ҳомиладор аёллар ҳисобланиб, вирус ҳомилага вертикал йўл орқали юқади. Сурункали вирусли гепатит С га чалинган ҳомиладор аёлларда ҳомилани гепатит С вируслари билан зарарланиш хавфи ўртача 5-6% ни (тўғриқ вақтида она қонида гепатит С вирусини РНК си бўлган ҳолатларда) ташкил қилади. Сурункали вирусли гепатит С

га чалинган ҳомиладор аёлларда ҳомилани вирус билан зарарланиш хавфи вирус юкламасига боғлиқ бўлади.

Сурункали гепатит С га чалинган ҳомиладор аёллардан болага вирусни юқиши асосан тўғриқ вақтида кўзатилиб, 60-80% ни ташкил қилади. Ҳомиладорлик даврида турли асбоб ускуналар билан утказиладиган текшириш жараёнларини 6 соатдан кўпроқ вақт давом этиши, ҳомила пардасини йиртилишига, оқибатда гепатит С вирусини юқишига олиб келиши мумкин. Бундан ташқари кукрак сути билан болани озиқлантириш муддатини чузилиб кетиши ҳам вирусларни болага юқиш хавфини ошишига олиб келиши мумкин.

Ҳомилани гепатит С вирусини билан зарарланиши вируснинг генотипига боғлиқ бўлмайди. ОИВ инфекцияси бор бўлган ҳомиладор аёлларда гепатит С вирусини юқиш эҳтимоли 32-60% ни ташкил қилади.

Тўғма вирусли гепатитлар клиник кечиши, касаллик клиник симптомларини фавқулотда ўзгариб туриши, касалликни вирус репликацияси фаоллиги билан боғлиқ равишда турли даражаларда жадал суратлар билан ривожланиб бориши, жигар циррози, гепатоцеллюляр карцинома ривожланиши ҳамда касаллик оқибатларини олдиндан айтиш қийинлиги билан бошқа вирусли гепатитлардан фарқ қилади.

Тўғма вирусли гепатитларда қуйидаги клиник шакллар фарқ қилинади.

I.Транзитор вирусемия шакли (кам ҳолатларда учрайди). Касалликларни клиник белгилар аниқланмаган, бироқ гепатит В нинг ДНК си ёки гепатит С нинг РНК си аниқланган ҳолатларда кузатилади. Тўғма вирусли гепатитларни ушбу транзитор вирусемия шакли бир йил давомида бола организмни вирусдан холос бўлиши билан яқунланади.

II.Тўғма вирусли гепатитларни ўткир шакли. Болаларда тўғма вирусли гепатит В нинг ўткир шакли 5-10% ҳолатларда учраб, сарғайиш, ферментлар фаоллигини ошиши, боғланган билирибин

ҳисобига билурубин миқдорини кутарилиши ва гепатоспленомегалия билан кечади. Саргайиш жадал суратларда ошиб бориб, 2-3 ҳафтадан 2-3 ойгача давом этади. Бола ҳаётини 3-4 -ойларига бориб ўткир жигар етишмовчилиги, ўткир жигар энцефалопатияси билан кечадиган фульминант гепатит ривожланиши ҳам мумкин. Яшин тезлигидаги неонатал гепатит (кам ҳолатларда учрайди) В, ҳомиладор аёллардаги гепатит В вирусининг ргесогe ҳудудида мутация юз берган ҳолатларда кузатилади.

III.Зуриқиш ва ремиссия билан кечадиган тўғма бирламчи сурункали вирусли гепатит шакли. Болаларда тўғма бирламчи сурункали гепатит 90% ҳолатларда кузатилиб, касалликни минимал клиник шаклларда намаён бўлиши, трансaminaзаларни биров фаоллашиши, ўртача вирусемия ва кам намаён бўлган гистологик ўзгаришлар билан характерланади. Болаларда тўғма бирламчи сурункали вирусли гепатитлар қуйидаги клиник белгилар билан намаён бўлади;

- интоксикацияни ўртача бўлиши,
- жисмоний ривожланишдан ортда қолиш,
- сарикликни бўлмаслиги,
- гепатомегалия (2-5 см),
- спленомегалия (1-3 см),
- АлАТ ва АсАТ фаоллигини (2,5- 5 марта) ошиши,
- холестерин, β лиопропротеидлар миқдорини ошиши,
- УТТ да гепатомегалия ва паренхима эхогенлигини ошиши,
- фиброз белгиларини динамикада жадал суратларда намаён бўлиши

Болалардаги тўғма бирламчи сурункали вирусли гепатитларга кўп йиллар давомида цитолит синдроми ва вирусемияни сақланиб қолиши, касалликни зуриқиб туриши ва жигар циррози томон турғун ривожланиб бориши хосдир.

Тўғма вирусли гепатит В ни оқибати 3,8% болаларда 15-27 ёшга бориб гепатокарцинома ривожланиши билан яқунланади. Бундай

болаларда жигардаги йиллик фиброз ривожланиш индекси 0,142 баллга тенг бўлиб, болаларнинг 50-70% да 20-30 ёшга бориб ёрқин намаён бўлган фиброз шаклланади. Тўғма вирусли гепатит В да кўпчилик ҳолатларда ўт йўлларининг атрезияси ҳолати кузатилиши ҳақида илмий фикрлар мавжуд. Тўғма вирусли гепатит С оқибатида ривожланпдиган жигар циррози ва жигар карциномасини учраш ҳолати бўйича илмий маълумотлар етарли даражада эмас.

Болаларда тўғма вирусли гепатит В нинг специфик диагностикаси.

Тўғма вирусли гепатит В да клиник диагноз эпидемиологик, анамнестик маълумотлар ва касалликни клиник белгилари асосида қўйилиб, специфик лаборатор таҳлиллар орқали тасдиқланади. Вирусли гепатит В маркёрлари (HBsAg, HBeAg, antiHBcAg, Ig M синфи, antiHBcAg IgG синфи) ва гепатит В вируси ДНК сини ПЗР усулида қон зардобида аниқланиши болаларда тўғма вирусли гепатит В клиник диагнозини тасдиқлайди. Сурункали В инфекцияга ва ўткир вирусли гепатит В га чалинган ҳомиладор аёллардан тўғилган болаларда 1 ойдан 3 ойгача бўлган муддатларда кўпчилик ҳолатларда HBsAg манфий бола тўғилади.

Тўғма вирусли гепатит В га шубҳа бўлган ҳолатларда HBsAg ни ва гепатит В вируси ДНК сини 6 ойгача бўлган муддатларда ҳар 3 ойда текшириб туриш зарур бўлади. Сурункали гепатит В га чалинган ҳомиладор аёллардан тўғилган болаларда гепатит В га қарши қилинган вакцина туфайли ҳосил бўлган антитаначалар титрлари бола ҳаётини 8-ойига бориб назорат қилинади.

Тўғма вирусли гепатит В да вирус репликация беришини кўрсатувчи лаборатор маркёрларига қон зардобида HBsAg, HBeAg, antiHBcAg, Ig M синфи ва вирус ДНК сини аниқланиши киради. Гепатит В вируси ДНК сини миқдорий натижалари кўйидагича шархланади;

- паст виемия 10⁴ мл. нусхагача,
- ўртача виемия 10⁴-10⁶ мл. нусха,
- юқори виемия 10⁶ мл. нусхадан юқори.

Вирусли гепатит В билан зарарланган онадан тўғилган чақалокларни гепатит В га қарши эмлаш календари (Россия).

34- жадвал

Эмлаш схемаси	Эмлаш муддатлари
Биринчи эмлаш	Янги тўғилган чақалокларга биринчи соатларда
Иккинчи эмлаш	1- ойликда
Учинчи эмлаш	2 –ойликда
Туртинчи эмлаш	12- ойликда

Қон зардобида anti HBsAg миқдорига қараб эмлаш ўтказиш тавсия этилган муддатлар (ЖССТ тавсияси).

35-жадвал

№	анти-HBsAg, Бр/л	Эмлашнинг тавсия этилган муддатлари
1	< 10	Тезликда
2	11-100	3-6 ойдан кейин
3	101-1000	1 йилдан кейин
4	1001-1000	3,5 йилдан кейин
5	> 10000	7 йилдан кейин

Болаларда тўғма вирусли гепатит С нинг специфик диагностикаси.

Тўғма вирусли гепатит С касаллиги ҳам тўғма вирусли гепатит В каби болаларда асосан сурункали клиник шаклда кечиб (80% ҳолатларда), 3 ёшгача бўлган болаларда 33 % ҳолатларда бирор

бир клиник симптомларсиз жигарда I-даражали фиброз жараёнлари ривожланиши билан характерланади.

Бола ҳаётининг биринчи йилига бориб гепатит С вирусларини бола организмидан чиқиб кетиши мумкинлиги тўғрисидаги эҳтимолларни мавжудлиги ва гепатит С вируси билан зарарланган ҳомиладор онадан тўғилган кукрак ёшидаги болаларда гепатит С вирусларига қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни (anti HCV) мавдуд бўлиши муносабати билан ва ушбу ҳолатлар ота-оналарда юқори даражадаги ташвишланишларни юзага келтириши мумкинлиги туфайли, болаларда 1,5 ёшгача бўлган муддатларда қон зардобида anti HCV ва гепатит С вирусини РНК сини ПЗР усулида аниқлаш бўйича специфик лаборатор текширишлар ўтказиш тавсия этилмайди. Болалар қон зардобида 18 ойгача бўлган муддатларда онадан ўтган антитаначалар бўлиши муносабати билан болаларда гепатит С га antiHCV га текшириш 18 ойликдан кейин ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Болаларда вирусли гепатит С га хос бўлган симптомлар кузатилган ҳолатларда ёки қон зардобида трансаминазалар фаоллигини ошиши кузатиладиган ҳолатларда қон зардобидан ПЗР усулида гепатит С вируси РНК сини сифатий аниқлаш тавсия этилади. Тўғма гепатит С диагнозини эрта қуйиш зарурати тўғилган ҳолатларда ПЗР орқали гепатит С вируси РНК сини сифатий аниқлаш бола ҳаётининг 1-2 ойларида ўтказиш мумкин. Тўғма гепатит С клиник диагнозини қуйиш учун қайта текширишлар ўтказиш керак бўлади ва бу болани кукрак сути билан боқиш муддатларига ҳам боғлиқ бўлиб, у қуйидаги муддатларда ўтказилади;

-қисқа муддатли эмизишда (3 ойгача) бола ҳаётининг 12 ойлигида,
-ўзоқ муддатли эмизишда (6 ойдан ортиқ) бола ҳаётининг 14-18 ойлигида.

Тўғма гепатит С ни клиник диагнози анамнестик, эпидемиологик маълумотлар ва клиник белгилар асосида қуйилиб, специфик

лаборатор таҳлиллар (гепатит С вируси геномини ПЗР усули орқали сифатий аниқлаш) орқали тасдиқланади.

Тўғма гепатит С касаллигини мониторинг қилишда кейинчалик иммуноблотинг таҳлилларни ҳам қўллаш мумкин. Гепатит С вирусининг антигенларига нуклеокапсид оксил core ва структурага эга бўлмаган оксиллар NS1, NS2, NS3, NS4, NS5 киради. Қон зардобида гепатит С вирусининг 2 ва ундан ортиқ антигенларига қарши ишлаб чиқарилган антитанчаларни аниқланиши иммуноблотинг таҳлилини мусбат натижа берганлигини кўрсатади.

Тўғма гепатит С нинг ўткир фазасига қон зардобида anti HCV Ig G синфи титрларини юқори бўлиши, anti HCVcore Ig M синфи ва anti HCVcore Ig G синфи титрларини ошиб бориши ҳамда жигар ферментлари фаоллигини ошиши фонида гепатит С вируси РНКсини ПЗР усулида аниқланиши хосдир.

Тўғма гепатит С нинг латент фазасига қон зардобида anti HCV Ig G синфини юқори титрларда бўлиши, қонда зардобида anti HCVcore Ig M синфи ва гепатит С вирусини РНК сини аниқланмаслиги ёки паст миқдорларда аниқланиши, жигар ферментлари фаоллигини меъёрий кўрстгичларда бўлиши фонида anti HCVcore Ig G синфи, anti NS3 Ig G, anti NS4 Ig G, anti NS5 Ig G синфларини аниқланиши хосдир.

Тўғма гепатит С нинг реактивация фазасига anti HCVcore Ig G синфини бўлишлиги ва гепатит С вирусини структурага эга бўлмаган (NS) оксилларига қарши ишлаб чиқарилган антитаначаларни юқори титрларда бўлиши, қон зардобида гепатит С вирусининг РНК си бўлишлиги ҳамда жигар ферментлари фаоллигини ошиши билан anti HCV Ig M синфи титрларини ошиб бориши хосдир.

Тўғма гепатит С ни фазаларини аниқлашда Ig G нинг авидлик индексига мулжал олса ҳам бўлади. Ig G авидлик индексини 37% дан паст бўлиши билвосита бирламчи инфекциядан далолат беради. Авидлик индексини юқори бўлиши антитаначаларни болага онасидан утганлигидан гувоҳлик беради.

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИ СПЕЦИФИК ДИАГНОСТИКА МАРКЁРЛАРИ

36- жадвал

Нозология	Маркёрлар	Маркёрлар характеристикаси	Клиник аҳамияти
Гепатит А	IgM anti- HAV	ВГА га Ig M синф антитаначалар	Ўткир инфекцияни кўрсатади
	IgG anti- HAV	ВГА га IgG синф антитаначалар	Ўтказилган инфекциядан гувоҳлик беради, ёки HAV-пастинфекция қонда бир умр сақланади
Гепатит Е	IgM anti- HEV	ВГЕ га Ig M синф антитаначалар	Ўткир инфекцияни кўрсатади
	IgG anti - HEV	ВГЕ га IgG синф антитаначалар	Ўтказилган инфекциядан гувоҳлик беради, ёки HAV-пастинфекция
Гепатит В	HBsAg	HBV нинг юза антигени	HBV билан зарарланиш маркёри
	HBеAg	HBVнинг ядро "е"-антигени	HBV ни гепатоцитларда репликациясини, қонни юқори зарарлилигини ва вирусни перенатал утишини юқори хавфини кўрсатади.
	HBcAg	HBV нинг ядро "core" антигени	HBV ни гепатоцитларда репликацияси маркёри, фақат жигар биоптатини морфологик текшириш ва аутопсияда аниқланади,

		конда эркин холда аниқланмайди.
anti -HBc (total) (HBcAb)	HBcAg га суммар антитаначалар	Мухим диагностик маркёр, асосан HBsAg индикацияси натижалари манфий бўлганда, ГВ ни ретроспективдиagnostикас ида ва верификация қилинмаган гепатитларда ишлатилади, HBcAb ни синфларга бўлмасдан аниқлайди
IgM anti -HBc (HBcAb IgM)	ядро антигенига М синф антитаначалар	ГВ нинг зардобдаги илк маркёрларидан бири, уни конда бўлиши ўткир инфекцияни кўрсатади (касаллик фазасини), СГВ да HBV репликациясини маркёри ва жигардаги жараённинг фаоллигини кўрсатади
anti -HBe (HBeAb)	"e"- антигенга антитаначалар	реконвалесценция босқичини бошланишини кўрсатиши мумкин (HBV нинг мутант шаклдан бошқа)
anti -HBs (HBsAb)	HBV нинг юза антигенига протектив антитаначалар	Ўтказилган инфекциядан гувоҳлик беради, ёки поствакцинал антитаначалар борлигидан (уни HBV-инфекциядан ҳимоя титри 10МЕ/л); биринчи ҳафталарида

			аниқланиши фулминант ГВ нинггипериммун варианти ривожланишини прогнозлайди
	HBV- DNA	ГВ вирусни ДНК си	HBV борлиги ва репликацияси маркёри
Гепатит D	IgM anti - HDV	гепатит D вирусига IgM синфи антитаначалари	HDV ни организмда репликациясини маркёри
	IgG anti - HDV	гепатит D вирусига G синф антитаначалари	HDV билан зарарланиш имкониятини ёки ўтказилган инфекция
	HDAg	ГD вирусини антигени	HDV ни организмда борлиги маркёри
	HDV- RNA	ГD вирусини РНК си	HDV ни борлиги ва репликацияси маркёри
Гепатит C	anti -HCV IgG	гепатит C вирусига IgG син фи антитаначалари	HCV билан зарарланганлик эҳтимоли борлиги ёки ўтказилган инфекция (скрининг текширишда аниқланилади).
	anti -HCV core IgM	HCV ядро оқсилларига M синф антитаначалар	жорий инфекцияни кўрсатади (репликация фазасидаги ўткир ёки реактивация фазасидаги сурункали инфекция
	anti -HCV core IgG	HCV ядро оқсилларига G синф антитаначалар	HCV билан зарарланганликдан гувоҳлик беради ёки ўтказилган инфекциягувоҳлик беради

	anti -HCV NS	HCV структурасиз оксилларига антитаначалар	одатда ГС нинг сурункали босқичида аниқланади
	HCV- RNA	ГС вирусини РНК си	HCV борлиги ва репликацияси маркёри
Гепатит G	HGV- RNA	ГГ вирусини РНК си	HGV борлиги ва репликацияси маркёри

**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАР МАРКЁРЛАРИНИ
АНИҚЛАШДА ДИАГНОСТИК МАЪЛУМОТЛАРНИ
МУЛЖАЛ ШАРХИ**

37- жадвал

Аниқланган маркёрлар	Диагноз	Эслатма
anti -HAV IgM ва HBsAg	Вирусли гепатит А. хамроҳ : " HBsAg ташувчилик".	Типик белгилар бўлганда ўткир ГА. ЎВГВ ва СВГВ инкор этиш учун батафсил клиник-лаборатор текширишлар ўтказиш керак
IgM anti - HAV IgM, HBsAg, anti -HBc (total), anti-HBc IgG	Вирусли гепатит А. хамроҳ: сурункали гепатит В (репликациясиз фазаси).	Ўткир ГА га чалинган беморларда сурункали гепатит белгилари аниқланганда ва репликация маркёрлари бўлмаганда (HBV-DNA, HBeAg, IgM анти-HBc).
anti -HAV IgM, HBsAg, anti	Вирусли гепатит А. хамроҳ: сурункали гепатит В	ўткир ГА га чалинган беморларда сурункали гепатит белгилари

-HBc (total), anti -HBc IgG, anti HBc IgM, HBeAg, HBV-DNA	(репликация фазаси).	аниқланганда
HBsAg, HBeAg, IgM anti - HBc, IgM anti-HDV	ВГВ ва ВГД ўткир коинфекцияси.	анти-HBc, IgG ва СГВ зуриқиш аломатлари бўлмаганда
HDV-RNA, anti -HDV IgM, HBsAg	ВГД ўткир суперинфекцияси.	анти-HBV IgM манфий берган ҳолатларда (ёки бу антитаначаларни паст титри).
anti -HCV IgG	ВГС нинг реконволесценцияси (ёки ВГС- пастинфекция) - IgM анти-HCV ва HCV-RNA га текширилганд манфий натижа кузатилганда.	Жигар шикастланишини клиник лаборатор белгилари ва эпидемиологик маълумотлар бўлмаган амалдаги соғлом кишилар.
	Шунга ухшаш текширишлар ўтказишни имкони бўлмаганда	Диспансер кузатуви HBsAg ташувчилар каби
anti -HCV (total), anti - HCV core IgM,	Ўткир вирусли гепатит С.	Ўткир гепатитни эпидемиологик в клиник- лаборатор белгилари бўлганда ва бошқв ВГ

HCV-RNA		маркёрлари бўлмаганда . Диспансер кузатуви худди бошқа ЎВГ каби.
anti -HCV IgG, anti - HCV core IgM, anti - HCV core IgG, anti - HCV NS, HCV-RNA	Сурункали вирусли гепатит С (реактивация фазаси).	Жигарни сурункали шикастланишини клиник- биохимик белгилари мавжудлиги. Диспансер кузатуви худди СВГ каби.
anti -HCV IgG anti -HCV core IgG, anti - HCV NS	Сурункали вирусли гепатит С (латент фаза).	Қонда HCV-RNA, анти - HCV core IgM ва СВГС зуриқишини клиник- биохимик белгиларни бўлмаслиги
HBsAg, anti -HBc IgM, HBeAg, anti - HCV IgG, anti -HCV core IgM, anti - HCV core IgG, a anti - HCV NS, HCV-RNA	Ўткир вирусли гепатит В ҳамроҳ .: сурункали вирусли гепатит С (реактивация фазаси)	ЎВГ ни клиник-лаборатор белгиларини бўлишлиги. ГС ҳамроҳ диагнози батафсил клиник-лаборатор текширишлардан кейин қўйилади.
HBsAg, anti -HBc IgM, HBeAg,	Ўткир вирусли гепатит В ҳамроҳ: сурункали	ЎВГВ ни клиник-лаборатор белгиларини бўлиши. ГС ҳамроҳ диагнози батафсил

anti - HCV IgG, anti -HCV core IgG, anti - HCV NS	вируслигепатит С (латент фазаси)	клиник-лаборатор текширишлардан кейин қўйилади.
HBsAg, anti -HBc IgM, HBeAg, anti - HCV (total), anti -HCV core IgM, HCV-RNA	Ўткир ВГВ/ВГС коинфекцияси	Ўткир вирусли гепатитлар учун хос бўлган клиник- лаборатор ва эпидемиологик белгиларни бўлиши.
anti -HCV (total), anti - HCV core IgM, HCV-RNA, HBsAg, anti -HBc (total), anti и-HBc IgG	Ўткир вирусли гепатит С. ҳамроҳ.: сурункали гепатит В (репликациясиз фазаси).	Ўткир ГС ни эпидемиологик ва клиник- лаборатор белгилари бўлганда
anti -HCV (total), anti - HCV core IgM, HCV-RNA, HBsAg, anti -HBc (total), IgG	Ўткир вирусли гепатит С. ҳамроҳ.: сурункали гепатит В (репликация фазаси).	Ўткир ГС ва СВГВ ни эпидемиологик ва клиник- лаборатор белгилари бўлганда.

anti -HBc, IgM anti -HBc, HBeAg, HBV-DNA		
--	--	--

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИ КЛИНИК ЛАБОРАТОР ҚИЁСИЙ ДИАГНОСТИКАСИ

38- жадвал

Белгилар	ВГА	ВГВ	ВГС	ВГЕ	ВГД
Ёши	1 ёш ва ундан юқори	барча ёшдагил ар	барча ёшдагила р	1 ёш ва ундан юқори	барча ёшдагилар
Яширин давр	1-2 ой	2-6 ой	2 хафтадан 3 ойгача	1-2 ой	2 хафтадан 6 ойгача
Касалликн инг бошланиш и	Ўткир	секин- аста	секин- аста	Ўткир	Ўткир
Сарғайишд ан олдинги даврдаги интоксикац ия	ифодал ан- ган	кучсиз ифода- ланган	кучсиз ифода- ланган	Ифодалан ган	кўп холларда ифодаланг ан
Сарғайиш даврида интоксикац ия	кучсиз ифода- ланган	ифода- ланган	йўқ ёки кучсиз ифодалан ган	йўқ ёки кучсиз ифода- ланган.	Ифодалан ган

Аллергик тошма	Бўлмайд	бўлиши мумкин	бўлиши мумкин	Бўлмайд	бўлиши мумкин
Саргайишнинг давом этиши	1-2 ҳафта	3-5 ҳафта	1-2 ҳафта	1-2 ҳафта	2-8 ҳафта
Сурункали гепатитнинг шаклланиши	Йўқ	5-10%	80-90%	Йўқ	70-80%
Тимол синамаси	Юқори	Паст	Ўртача Юқори	Юқори	ўртача юқори
Серологик маркерлар	Anti- HAV IgM	HBsAg, HBeAg, anti- HBcAg IgM, DNA HBV	Anti- HCV, RNA HCV	Anti-HEV IgM	Anti-HDV IgM, RNA HDV

ИФТ УСУЛИДА АНИҚЛАНИЛАДИГАН ЎТКИР ВГВ МАРКЁРЛАРИ ВА УЛАРНИ ШАРХИ

39- жадвал

Маркерлар ва уни тарифи	Натижа	Натижалар шархи
HBsAg – вирусни юза антигени	Манфий	antiHBcIgM ёки IgG, anti-HBs. манфий бўлган тақдирда ВГВ инкор этилади
HBsAg – вирусни юза антигени	Мусбат	ВГВ билан зарарланган, инфекция бартараф этилганлиги ёки сурункали шаклга утганлигини аниқлаш учун 6 ойдан кейин тестни такрор ўтказиш.
Anti-HBc, IgM – ГВ вирусини ядро антигенига қарши антитаначаларни IgM синфи	Манфий	Ўткир ВГВ инкор этилади.
Anti-HBc, IgM – ГВ вирусини ядро антигенига қарши антитаначаларни IgM синфи	Мусбат	ўткир ВГВ кўрсатгичи.

**ИФТ УСУЛИДА АНИҚЛАНИЛАДИГАН СУРУНКАЛИ ВГВ
МАРКЁРЛАРИ ВА УЛАРНИ ШАРХИ**

40- жадвал

Маркерлар ва уларни тарифи	Натижа	Натижалар шархи
HBsAg- гепатит В вирусини юза антигени	Манфий	antiHBcIgM ёки IgG, anti-HBs. манфий бўлган тақдирда ВГВ инкор этилади
	Мусбат	ВГВ билан зарарланган, инфекция бартараф этилганлиги ёки сурункали шаклга утганлигини аниқлаш учун 6 ойдан кейин тестни такрор ўтказиш.
HBeAg- ГВ вирусини ички нуклеокапсидли антигени	Манфий	ўткир ВГВ да – сероконверсия (anti- HBe IgM ишлаб чиқарилади)
	Мусбат	Вирусни репликатив фаоллигидан гувоҳлик беради, ўзоқ муддат бўлиши сурункали вирусли гепатит В га утган бўлиши мумкинлигини кўрсатади
Anti-HbcIgG - ГВ вирусини ядро	Мусбат	Сурункали вирусли гепатит В ёки ВГВ ни

антигенига қарши антитаначаларни IgG синфи		бошдан кечирганлик кўрсатгичи
Anti-HBe – ГВ вирусини нуклеокапсидли антигенига антитаначалар йиғиндиси	Манфий	Ўткир ВГВ даври ёен ГВ дан соғайиш даври
	Мусбат	Синтезланиши HBeAg элиминациясидан кейин бошланади, Улар организмда вирус репликациясини тухтаганлигидан далолат беради. Вирусни гоҳида мутант, нуқсонли HBeAg манфий шаклида пайдо бўлиши мумкин. . Бирок бу ҳолда ҳеч бўлмаса қонда anti-HBe аниқланади, вирусни юқори репликатив фаоллиги сақланади
Anti-HBs – ГВ вирусини юза антигенига антитаначалар йиғиндиси	Манфий	10мМе/мл –дан кам бўлиши ВГВ қарши вакцинадан кейинги иммунитетни йўқлиги.
	Мусбат	10мМе/мл – юқори бўлиши ВГВ қарши иммунитетни (вакцинадан ёки инфекциядан кейинги) мавжудлиги

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИ ЛАБАРАТОР ҚИЁСИЙ ДИАГНОСТИКАСИ

41- жадвал

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Ўткир инфекция	Anti-HAV IgM (+)	Anti-HBc IgM (+)	Anti-HCV (+)	Anti-HDV IgM (+)	Anti-HEV IgM (+)
	Blood PCR (+) ^[*]	HBsAg (+)	HCV RNA (+)	Blood PCR (+)	Blood PCR (+)
		Anti-HBs	(PCR)	HBsAg (+)	
		HBV DNA (+) (PCR)		Anti-HBs (-)	
Бошдан кечирилган инфекция	Anti-HAV IgG (+)	Anti-HBs (+)	Anti-HCV (-)	Anti-HDV IgG (+)	Anti-HEV IgG (+)
		Anti-HBc IgG (+)	Blood PCR (-)	Blood PCR (-)	Blood PCR (-)
Сурункали инфекция		Anti-HBc IgG (+)	Anti-HCV (+)	Anti-HDV IgG (+)	N/A
		HBsAg (+)	Blood PCR (+)	Blood PCR (-)	
		Anti-HBs		HBsAg (+)	
		PCR (+) or (-)			
Вакцинация	Anti-	Anti-HBs	N/A	N/A	N/A

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
ўтказилган	HAV IgG (+)	(+)			
		Anti-HBc (-)			

АДАБИЁТЛАР

1. О совершенствовании мер противодействия распространению некоторых актуальных вирусных инфекций. Постановление Президента Республики Узбекистан. № 243.16.05.2022 г.
2. Юкумли касалликлар бўйича клиник баённомаларни ташхислаш ва даволаш стандартлари. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021- йил 30- ноябрдаги 273- сонли бўйруғи.
3. О дополнительных мерах по предупреждению распространения инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан. Постановление кабинета министров Республики Узбекистан. г. Ташкент, 24 июля 2017 г., № 537.
4. Указ Президента Республики Узбекистан об утверждении Концепции развития науки до 2030 года за № 6097 от 29 октября 2020 года.
5. “Ўзбекистон республикаси олий таълим тизимини 2030-йилгача ривожлантириш концепциясини тасдиқлаш тўғрисида”. ПФ-5847-сон 08.10.19.
6. Инфекционные болезни с детскими инфекциями учебник Даминов Т.А. 2010.
7. Юкумли касаликлар. Ахмедов М.Т. 2012.
8. Юкумли касалликлар. дарслик Мажидов В.М. Т. 1993
9. Современные познания инфекционных болезней и их роль в патологии человека/ Мирзаев К. М.// МЗРУз. - 2004. - 58 стр.
10. Абдурахманов, Д. Т. Хронический гепатит В и D / Д. Т. Абдурахманов. - Москва:
11. Руководство по кишечным инфекциям / Мусабаев И., Т. 1980
12. Болезни печени по Шиффу. перевод с английского под редакцией Ивашкина В.Т., Климовой Е.А., Никитина И.Г., Широковой Е.Н. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2010.
13. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М. ГЭОТАР – Медиа, 2010;
14. Осланов А. А. Қодиров Ж.Ф. Самибоева У. Х. Ярмухаммедова М. Қ. Байжанов А. Қ. Ҳомиладорларда ўткир вирусли гепатитларни ташхислаш ва даволаш. Ўқув кўлланма. СамДТИ 2021.

15. Осланов А.А., Юлдашев С.Ж. Жигар касалликлариди биокимёвий тахлилларнинг клиник шарҳи. Услубий кўлланма. СамТИ, 2019 й.
16. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (гепатит D). Инфекционные болезни: Национальное руководство под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2009 г.
17. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. Санкт-Петербург, 2000. Часть 1,2,3.
18. Клинический протокол диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С у взрослых. Республики Казахстан. 10 декабря 2015 г.
19. Жданов К.Б., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. 308 с.
20. Вирусный гепатит Е. Причины, симптомы, лечение и профилактика Инфекционные болезни: Национальное руководство. Под ред. Н.Д.Ющука, Ю.Я.Венгерова. 2009 г.
21. ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом А в мире 9 июля 2021 г.
22. ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом Е в мире 9 июля 2021 г.
23. ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом В в мире 9 июля 2021 г.
24. ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом D в мире 9 июля 2021 г.
25. ВОЗ. Информационные бюллетени. Систематический обзор ситуации с гепатитом С в мире 9 июля 2021 г.
26. Под ред. акад. РАЕН Н.Д. Ющука, акад. РАЕН Ю.Я. Венгерова. Инфекционные болезни. Национальное руководство- 2-е изд., перераб. и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа, М.:ГЭОТАР-Медиа, 2019; 1104 с. (Серия «Национальные руководства»).
27. Диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В, С и D Клинические протоколы для всех уровней организации здравоохранения. Клинические протоколы по диагностике, лечению, профилактике вирусных гепатитов В, С и D приняты Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и

утверждены Приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР) № 42 от 18 января 2017г.

28. К.И. Есинбаева, Д. Т. Абдурахманов, А. В. Одинцов, Н. А. Мухин. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия). ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. УДК 616.36-002.2-022:578.891-092).

29. Т. В. Кожанова, Л. Ю. Ильченко, М. И. Михайлов. Гепатит Дельта, этиология, клиника, диагностика, терапия. ФГБУ институт полиомиелит и вирусных энцефалитов им М.П.Чумакова, отдел вирусных гепатитов. Г Москва 2014).

30. С. Ф. Галимова. Хронический гепатит D. Доказательная гастроэнтерология. 2015; 4(4):32-42.).

31. Иммунный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей А. Л. Коваленко, С. Ю. Голубев.; Под ред. Ф. И. Ершова, М. Г. Романцова.- 67 с.

32. Комкова, О. П. Механизмы серологических реакций: Методические указания для студентов медицинского факультета О.П. Комкова, А. М. Образцова, Н. А. Сидорова; ПетрГУ. -Петрозаводск, 2006.

33. Специфическая лабораторная диагностика вирусных гепатитов А. М. Сокурова ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России УДК: 616.36-002:578.891 Педиатр Том V № 3.

34. Острые и хронические вирусные гепатиты в практике участкового терапевта: пособие для студентов О. В. Дудник, С. Н. Орлова, Н. Н. Шибачева, Е. П. Калистратова, Е. Н. Копышева, С.А. Машин: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. – Иваново, 2015.- 108 с.

35. Инфекционная иммунология: лабораторный практикум Т. Р. Романовская, М. Ю. Юркевич. – Минск : ИВЦ Минфина, 2017.

36. Лабораторная диагностика инфекционных болезней : учеб.пособие для студентов / Н. В. Андропова, Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина. – Красноярск : КрасГМУ, 2012.-160 с.

37. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике заболеваний» УДК 616-006.488:616-01-079.3 Л. М.

- Анцилевич, Л. А. Ягудина. Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11
38. С. В. Жаворонок, Д. В. Тапальский Иммуноферментный анализ Учебное пособие для студентов 2-5 курсов Гомель 2004.
39. Покровский В. И., Творогова М. Г., Шипулин Г. А. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник / М. : БИНОМ. - 2013.
40. Сологуб Т. В., Ледванов М. Ю., Малый В. П., Стукова Н. Ю., Романцов М. Г., Бизенкова М. Н., Полякова Т. Д. Иммунный ответ при вирусных инфекциях // Успехи современного естествознания.-2009.- № 12.- С. 29-33;
41. Шкурба А. В. Голубовская О. А. Актуальные вопросы лабораторной диагностики гепатита С // Лабораторная диагностика. 2007.-№ 10. - С. 10-22.
42. Ярилин А. А. Иммунология.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 752 с.
43. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. М., 2001. 223 с.
44. Стефани Д. В., Виноградова Т. В., Ружицкая Е. А. и др. Иммунология. 2002; 23 (3): 164—6.
45. Мельников, В. Л. Энтеральные вирусные гепатиты : учеб. пособие / В. Л. Мельников, Л. Н. Афтаева, Н. Н. Митрофанова, Л. В. Мельников. □ Пенза : Изд-во ПГУ, 2015. □ 52 с. ISBN 978-5-906831-35-4
46. Иммунный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей / А. Л. Коваленко, С. Ю. Голубев и др.; Под ред. Ф. И. Ершова, М. Г. Романцова. - 67 с. ISBN 5-230-08852-4.
47. Кишкун А. А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике.- М.: ООО "МИА", 2006.- 471-476 с.
48. Острые и хронические вирусные гепатиты в практике участкового терапевта: пособие для студентов / О. В. Дудник, С. Н. Орлова, Н. Н. Шибачева, Е. П. Калистратова, Е. Н. Копышева, С.А. Машин: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России.- Иваново, 2015.-108 с.
49. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Н. Д. Ющук, В. Т. Ивашкин, К. В. Жданов . -М., 2014.- 92 с.
50. Специфическая лабораторная диагностика вирусных гепатитов. А. М. Сокурова ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный

педиатрический медицинский университет» Минздрава России УДК:
616.36-002:578.891

51. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учеб. пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 280 с. 3.

52. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник в 2 т. Т. 2. Под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко.-М.:ГЭОТАРМедиа, 2016.-480 с. 6.

53. Иммунология: учебник / Р. М. Хаитов. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. - 496 с.

54. Медицинская микробиология и иммунология: учебник Под ред. В.В, Зверева, А.С. Быкова.- М.: МИА, 2016 .- 816 с.

55. Основы клинической иммунологии и аллергологии: учеб. пос. для студентов медицинских вузов / Под редакцией Л. С. Намазова Баранова, Л. В. Ганковская, Н. Г. Астафьева.- М.: Педиатр, 2016. -154 с.

56. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О., Кареткина Г. Н., Максимов С. Л., Маев И. В. Москва, 2012.

57. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Главные редакторы акад РАМН Н. Д. Ющук, акад.РАЕН Ю. Я. Венгеров. Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2009, с 616-630.

58. Карандашова И. В., Чуланов В. П. Особенности лабораторной диагностики инфекций. Вирусные гепатиты. Гепатит В //Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник. Под. Ред. В. П. Покровского, М. Г. Твороговой, Г. А. Шипулина. М., БИНОМ, 2013, с. 62-74.

59. Лекции по инфекционным болезням. Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. М., «Медицина», 2007, с. 592-608.

60. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О., Кареткина Г. Н., Максимов С. Л., Мартынов Ю. В., Шухов В. С., Дудина К. Р., Маев И. В., Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Буеверов А. О., Федосьина Е. А., Малышев Н. А., Блохина Н. П., Никитин И. Г., Чжао А. В., Андрейцева О. И., Богомоллов П. О. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 6. С. 4-60).

61. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов 2015 / Кюрегян Карен Каренович, Дьяррассуба Абдулае, Михайлов Михаил Иванович
62. Распространенность скрытых и мутантных форм гепатита у пациентов гематологических отделений многопрофильного стационара 2016 / Семененко Татьяна Анатольевна, Никитина Г. Ю., Птушкин В. В., Ярош Л. В., Кожевникова Г. М., Полонский В. О., Суслов А. П.
63. Окультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики 2019 / Семенов Александр Владимирович, Останкова Юлия Владимировна
64. Эпидемиологическая оценка распространенности «Скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита у гематологических больных 2012 / Семененко Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И., Никитина Г. Ю., Клейменов Д. А., Эльгорт Д. А., Кожушный А. П., Фельдшерова А.А., Хац Ю. С., Годков М. А., Суслов А.П.
65. Латентная вирусная инфекция при хронических диффузных заболеваниях печени 2014 / Мироджов Г. К., Дустов А. Д., Сатторова М. И., Одинаев Р. И., Курбонов Б., Раджабова Н. И.
66. Инфекционные болезни: Национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - М. : ГЭО-ТАР-Медиа, 2009.- 1056 с.
67. Кареткина, Г. И. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем / Г. И. Кареткина // Инфекционные болезни.- 2014. - № 3.- С. 38-48.
68. Кареткина, Г. И. Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики / Г. И. Кареткина // Лечащий врач. – 2010.- № 10. - С. 20-24.
69. Малинникова, Е. Ю. Вирусный гепатит Е. Современные представления об этиологии, эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике / Е. Ю. Малинникова, М. И. Михайлов, К. К. Кюрегян // Инфекционные болезни. – 2014.- № 3.- С. 13-22.
70. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области / М. И. Михайлов, Е. Ю. Малинникова, К. К. Кюрегян □ и др. □. // Медицинская вирусология. - 2009. - Т. XXVI. - С. 239–245.

71. Михайлов, М. И. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) / М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян, Г. Г. Онищенко.- М. : ВУНМЦ Росздрава, 2007.-349 с. 60. Эпидемиологический надзор за гепатитом А : метод. указания. М., 2011.
72. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д. К. Львова.-М. : Медицинское информированное агентство, 2013.- 1200 с.
73. Ющук, Н. Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко □и др.□.- М. : ГЭО ТАР-Медиа, 2012. – 160 с.
74. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых: Профильная комиссия Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности "Инфекционные болезни" Профессиональные ассоциации Россия 2018
75. Хронический вирусный гепатит В(ХВГВ) у взрослых. Некоммерческое партнерство Клинические рекомендации «Национальное научное общество инфекционистов» (НОИ)Россия 2019.
76. Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых. Клинические рекомендации Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» Россия 2020.
77. М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева, Л.В. Погорелова. Врожденные гепатиты В и С у детей. Ставропольская государственная медицинская академия.2009.

МУНДАРИЖА

Қисқартмалар рўйхати	3
Кириш	4
Вирусли гепатитларда специфик лаборатор диагностика масаласининг долзарблиги	7
Вирусли гепатитларни специфик лаборатор диагностикаси тарихи	10
Лаборатор тушунчалар	17
Иммунофермент таҳлиллар.....	30
Полимераза занжири реакцияси.....	55
Вирусларга қарши иммунитет.....	68
Вирусли гепатитларнинг клиник ва специфик лаборатор диагностикаси	91
Ўткир гепатит А.....	96
Ўткир вирусли гепатит Е.....	106
Сурункали вирусли гепатит Е.....	112
Ўткир вирусли гепатит В	113
Ўткир вирусли гепатит D.....	140
Ўткир вирусли гепатит С.....	151
Сурункали вирусли гепатит В.....	159
Сурункали вирусли гепатит D	173
Сурункали вирусли гепатит С	182
Цитомегаловирусли гепатит.....	190
Тўғма вирусли гепатит В ва С.....	205
Вирусли гепатитларни специфик диагностик маркёрлари....	216
Адабиётлар руйхати.....	230

А.А.ОСЛАНОВ, Ж.Ф.КАДИРОВ

**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ КЛИНИК ВА
СПЕЦИФИК ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИ**

Ўқув қўлланма

Масъул муҳаррир

Мадина Мирзакаримова

Мусахҳих

Олим Рахимов

Техник муҳаррир

Нодир Исаев

Дизайнер ва саҳифаловчи

Шаҳобиддин Замонов

**“ТИББИЁТ КЎЗГУСИ” босмахонасида чоп этилди.
Почта индекси 140100. Самарқанд шаҳар,
Амир Темур кўчаси, 18-уй.**

Босишга 14.04.2023 йилда рухсат этилди.
Бичими 60x841/16. “Times New Roman” гарнитураси.
15,0 босма табоқ. Адади: 100 нусха. Буюртма рақами: 000034
Тел: (99) 448-80-19.

ISBN 978-9943-9393-4-9



9 789943 939349