УЎК: 616.36-002.2-022:578.891:615.065

СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ D НИНГ ФИБРОЗ БОСҚИЧЛАРИДА ЖИГАРНИ ДОРИ ВОСИТАЛАРДАН ЗАРАРЛАНИШ (DILI) ҲОЛАТЛАРИ




Осланов Абсамат Абдурахимович, Қодиров Жонибек Файзуллаевич
Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

СЛУЧАИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ НА ФИБРОЗНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D

Осланов Абсамат Абдурахимович, Кодиров Жонибек Файзуллаевич
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

CASES OF DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE IN THE FIBROUS STAGE OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS D

Oslanov Absamat Abdurahimovich, Kodirov Jonibek Fayzullaevich
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: jonibek1810@gmail.com

Резюме. *Жигарнинг дори воситалари таъсиридан зарарланиши (DILI) фармакологик препаратлар билан боғлиқ барча ножўя таъсирларнинг тахминан 10% ини ташкил қилади, сурункали вирусли гепатитларда эса эндоген интоксикация ва фиброз жигарга қўшимча юк бўлади. Мақсад: сурункали вирусли гепатит D (СВГD) нинг фиброзсиз ва фиброз босқичларида DILI ҳолатларини қиёсий ўрганиш. Материал ва усуллар: 2025 йилда Самарқанд вилоятида диспансер назоратида турган 20–75 ёшли (ўртача 47,5±10 ёш) СВГD билан оғриган 171 нафар бемор (99 эркак, 72 аёл) текширилди. Гепатит D ИФА ва ПЗР усулларида тасдиқланди, фиброз босқичи FibroScan 430 аппаратида аниқланди, DILI CIOMS бўйича R кўрсаткичи ва дори анамнези асосида ташхисланди. Натижалар: 85 нафар беморда фиброз аниқланмади (F0), 86 нафарида фиброз босқичлари ривожланган эди. DILI жами 35 нафар (20,47%) беморда аниқланди: фиброзсиз босқичда 2 нафарда (2,35%), фиброз босқичларида 33 нафарда (38,37%). DILI частотаси F3–4 босқичда 55,0% га, F4 дан юқори босқичда 78,57% га етди. Хулоса: СВГD да жигар фибрози ривожланиши DILI частотасининг кескин ортиши билан боғлиқ; бундай беморларда ҳаётий зарурат бўлмаган дори воситаларини қўллашни чеклаш ва далилларга асосланганлик даражаси юқори бўлган препаратларни танлаш тавсия этилади.*

Калит сўзлар: *сурункали вирусли гепатит D, жигарнинг фиброзсиз ва фиброз босқичлари, DILI, жигарнинг дори воситалари таъсиридан зарарланиши.*

Abstract. *Drug-induced liver injury (DILI) accounts for approximately 10% of all adverse reactions to pharmacological agents, while in chronic viral hepatitis endogenous intoxication and fibrosis place an additional burden on the liver. Aim: to compare the occurrence of DILI at the non-fibrotic and fibrotic stages of chronic viral hepatitis D (CHD). Materials and methods: in 2025, 171 patients with CHD aged 20–75 years (mean age 47.5±10 years; 99 men, 72 women) under outpatient follow-up in the Samarkand region were examined. Hepatitis D was confirmed by ELISA and PCR, the fibrosis stage was determined with FibroScan 430, and DILI was diagnosed using the CIOMS R ratio and a detailed drug history. Results: 85 patients had no fibrosis (F0) and 86 had fibrotic stages. DILI was detected in 35 patients (20.47%): in 2 (2.35%) without fibrosis and in 33 (38.37%) with fibrosis. The DILI rate reached 55.0% at stage F3–4 and 78.57% above F4. Conclusion: the development of liver fibrosis in CHD is associated with a sharp increase in DILI frequency; in such patients, non-vital drugs should be restricted and agents with a high level of evidence should be preferred.*

Keywords: *chronic viral hepatitis D, non-fibrotic and fibrotic stages of the liver, DILI, drug-induced liver injury.*

Сурункали вирусли гепатитларда вирус юкламасининг ўзи организмнинг эндоген интоксикациясига ва фиброз ривожланишига олиб келади. Гепатит вируслари гепатоцитларга бевосита ёки иммун воситачилигида билвосита зарарловчи таъсир кўрсатади ва эндоген интоксикация синдромини келтириб чиқаради [31]. Сурункали вирусли гепатитлардаги эндоген интоксикация синдроми клиник белгиларсиз кечиб, жигардаги ўзгаришларнинг кўлами ва чуқурлигини акс эттиради. Вирус юкламасининг миқдори жигарда фиброз босқичларининг ривожланиши билан бевосита боғлиқ [32].

Жигарнинг дори воситалари таъсиридан зарарланиши (DILI – Drug-Induced Liver Injury) фармакологик препаратларни қўллаш билан боғлиқ барча ножўя таъсирларнинг тахминан 10% ини ташкил қилади. ЖССТнинг расмий маълумотларига кўра, ўткир жигар етишмовчилиги ҳолатларининг 10–15% ида унинг сабаби дори воситалари ҳисобланади.

Бутун дунёда доривор ўсимлик препаратлари ва биологик фаол қўшимчалар (БФҚ) қабул қилиш натижасида жигарнинг дори воситалари таъсиридан зарарланиши ортиб бораётгани кузатилмоқда. АҚШда ҳар йили DILI туфайли 2 мингга яқин жигар трансплантацияси амалга оширилади. DILI частотаси йилига 100 000 аҳолига 1–19 ҳолатни ташкил қилади, бошқа маълумотларга кўра эса дори воситалари қўлланилган барча ҳолатларнинг 3–6% ида кузатилади. Жигар патологияси билан шифохонага ётқизилган беморлар орасида дори воситалари таъсирида келиб чиққан сариқлик (холестаз) 2–5% ни, дори гепатити эса 10% ни ташкил қилади.

E.S. Björnsson ва ҳаммуаллифлар маълумотларига кўра, DILI дори воситаларини қабул қилувчи 100 000 бемордан 10–20 тасида кузатилади, касалхонага ётқизилган беморларда 2–5% ҳолатда сариқлик келтириб чиқаради, ўткир гепатитлар барча ҳолатларининг тахминан 10% ини ташкил этади ва ўткир жигар етишмовчилигининг 11% ҳолатида унинг сабаби бўлади; йилига 40 000 тагача ўлим DILI туфайли юзага келади [33]. Дори воситалари жигарнинг сурункали зарарланишига ва яққол фиброз ёки цирроз шаклланишига сабаб бўлиши мумкин [24–26].

1968 йилдан бери дори воситаларининг ножўя таъсирларини қайд этиб келаётган ЖССТ маълумотлар базаси таҳлилига кўра, 1990-йиллардан бошлаб DILI ҳолатлари сезиларли даражада кўпайган. DILI туфайли ўлим ҳолатлари асосан парацетамол, ОИВ инфекциясини даволашда қўлланиладиган препаратлар, эпилепсияга қарши препаратлар (вальпроат кислотаси), анальгетиклар, тизимли антибактериал препаратлар ва ўсмага қарши дори воситаларини қабул қилиш билан боғлиқ экани маълум қилинган [7, 8].

Инглиз тилидаги адабиётларда бундай касалликларни ифодалаш учун DILI (Drug-Induced Liver Injury), ўзбек тилидаги адабиётларда эса «жигарнинг дори воситалари таъсиридан зарарланиши» атамаси қўлланилади. DILI – рецепт бўйича ёки рецептсиз бериладиган барча турдаги дори воситалари (жумладан, кичик кимёвий молекулалар, биологик агентлар, фитопрепаратлар, парҳез қўшимчалари ва БФҚ) туфайли келиб чиқадиган ва уларни қабул қилиш бошланганидан сўнг ўртача 5 кундан 90 кунгача бўлган даврда ривожланадиган жигар зарарланишидир [3, 28].

Халқаро тиббиёт фанлари ташкилотлари кенгаши (CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences) томонидан дори воситаларига ножўя реакцияларни тавсифлаш учун алоҳида атамалар қабул қилинган [36]. Сарғайган беморларда R кўрсаткичини аниқлаш тавсия этилган:

R = АЛТ (МЮЧ карралиги) / ИФ (МЮЧ карралиги),

бу ерда АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИФ – ишқорий фосфатаза, МЮЧ – меъёрнинг юқори чегараси. CIOMS R кўрсаткичига кўра DILI нинг учта типини ажратишни таклиф этган (жадвал 1).

Бундан ташқари, CIOMS «жигарнинг ўткир шикастланиши» атамасини касаллик давомийлиги 3 ойдан кам бўлганда, «сурункали» атамасини эса 3 ойдан ортиқ бўлганда қўллашни тавсия этган [36]. Бу тавсия жигар фибрози DILI нинг гепатоцеллюляр типи бошланганидан 3 ой ўтгач шаклланишига асосланган. W.C. Maddrey ва J.K. Boitnott фикрича, DILI нинг холестатик типида «сурункали» атамаси касаллик давомийлиги 6 ой ва ундан ортиқ бўлганда қўлланилади [37]. Сурункали DILI диагнози жигарнинг прогрессив шикастланишини англатмайди.

DILI бўйича халқаро экспертлар ишчи гуруҳи тавсиясига кўра, дори воситаси (жумладан, БФҚ) қабул қилиш фонида АЛТ фаоллиги >2 МЮЧ бўлса, ёки боғланган билирубин даражаси >2 МЮЧ бўлса, ёки АСТ, ИФ фаоллиги ва умумий билирубин даражаси биргаликда ошган бўлса (кўрсаткичлардан бири ≥2 МЮЧ), беморда DILI мавжуд бўлиши мумкин (тавсиянинг ишончлилик даражаси – B, далилларнинг ишончлилик даражаси – 3). Бунда жигарнинг ёндош касалликлари мавжудлигини ҳисобга олиш зарур [28].

Жадвал 1. CIOMS бўйича DILI типлари

Зарарланиш типи	АЛТ фаоллиги	ИФ фаоллиги	R
Гепатоцеллюляр	>2 МЮЧ	<МЮЧ	≥5
Холестатик	<МЮЧ	>2 МЮЧ	≤2
Аралаш	>2 МЮЧ	>2 МЮЧ	2–5

Изоҳ: АЛТ – аланинаминотрансфераза; ИФ – ишқорий фосфатаза; МЮЧ – меъёрнинг юқори чегараси.

Қўлланилаётган дори воситаси бемор учун ҳаётий зарурат бўлса ҳам, қон зардобида АЛТ ёки АСТ >8 МЮЧ бўлганда; АЛТ ёки АСТ >5 МЮЧ даражаси 2 ҳафта ва ундан ортиқ сақланганда; АЛТ ёки АСТ >3 МЮЧ билан бирга билирубин >2 МЮЧ ёки халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН) >1,5 бўлганда; АЛТ ёки АСТ >3 МЮЧ цитолиз, аста-секин кучайиб борувчи ҳолсизлик, чарчоқ, диспепсия симптомлари ва/ёки эозинофилия (>5%) билан бирга кечганда у бекор қилиниши керак [28].

БФҚнинг гепатотоксиклиги одатда беморлар ва шифокорлар томонидан етарлича баҳоланмайди. Шу билан бирга, аҳолининг ушбу воситалардан фойдаланиш частотаси анча юқори: фақат АҚШда аҳолининг 50–70% и улардан соғлиқни сақлаш, қоматни сақлаш ёки турли касалликларни даволаш учун қўшимча восита сифатида фойдаланади.

DILI нинг ҳақиқий тарқалганлиги номаълумлигича қолмоқда, чунки клиник амалиётда бундай диагноз асоссиз равишда кам қўйилади. Бу бир нечта омиллар билан боғлиқ бўлиб, улардан энг муҳимлари беморларнинг баъзи дори воситаларини (антидепрессантлар, нейролептиклар, потенцияни оширувчи воситалар ва бошқалар) қабул қилаётгани ҳақида маълумот беришни истамаслиги, шифокорларнинг ятроген касалликларни ҳужжатлаштиришни истамаслиги ҳамда хилма-хил симптомларнинг нотўғри талқин қилинишидир.

Сурункали вирусли гепатитларда DILI сабабларига гепатотоксик препаратларни истеъмол қилиш ва турли дори воситаларини биргаликда қабул қилиш киради: бир вақтнинг ўзида 2–3 хил дори воситасини қабул қилиш DILI хавфини оширади, 6 ва ундан ортиқ турдаги дори воситасини қабул қилиш эса бу хавфни 80% гача оширади. Дори дозаси ва қабул қилиш тартибининг бузилиши ҳамда жигар касалликларининг мавжудлиги (сурункали вирусли гепатитларда дори воситаларини доимий қабул қилишнинг ўзи жигарга ортиқча юк бўлади) DILI хавфини янада оширади.

Ҳозирги вақтда DILI клиник диагнози жигар шикастланишининг клиник белгилари, биохимик таҳлиллардаги динамик ўзгаришлар ва дори воситаларининг ҳақиқий ёки идиосинкразик (организмнинг баъзи дори воситаларини кўтара олмаслиги) гепатотоксиклигини баҳолаш (агар бунинг имконияти бўлса) асосида [19–23, 35], жигар зарарланишининг бошқа сабаблари инкор этилгандан ва беморнинг «дори» анамнези ҳар томонлама таҳлил қилингандан сўнг, истисно тариқасида қўйилади.

Жигарда фиброз ва цирроз босқичлари мавжуд бўлган беморларда DILI жигардаги фиброз ва цирроз жараёнларининг ўткир яллиғланиш билан зўрайишига олиб келиши маълум қилинган. DILI АҚШ ва Европада ўткир жигар етишмовчилигининг энг кенг тарқалган сабабларидан бири ҳисобланади. Франция ва Исландияда ўтказилган популяцион тадқиқотларга кўра, DILI ҳар 100 000 аҳолига тахминан 14–19 ҳолатда учрайди [33, 34].

G. Ostapowicz ва ҳаммуаллифлар тадқиқотига кўра, DILI аёлларда эркакларга нисбатан кўп учрайди: парацетамол келтириб чиқарадиган реакцияларнинг 79% и ва дори воситаларига идиосинкразик реакцияларнинг 73% и аёлларга тўғри келган [18].

Жигарнинг сурункали вирусли касалликларини даволаш бўйича кенг кўламли илмий изланишлар олиб борилаётгани ва улар сезиларли самара бераётганига қарамай, сурункали вирусли гепатитлар кечишига таъсир қилувчи бошқа омиллар, хусусан, жигарда фиброз босқичлари ривожланган ҳолатларда DILI масаласи тўлиқ ўрганилган деб бўлмайди. DILI бўйича мавжуд илмий мақолалар ва клиник тавсияларни таҳлил қилганимизда, ушбу масала бўйича олиб борилган тадқиқотлар ҳақида маълумот топа олмадик.

Е.Ю. Еремина DILI га бағишланган мақоласида ушбу муаммо бўйича замонавий маълумотлар ва бир қатор клиник кузатувларни келтирган: DILI диагностикаси ва даволаш масалалари, унинг ўзига хос хусусиятлари, ҳомиладорларда ҳомиладорлик муддати узайиши билан ривожланиши, биохимик кўрсаткичлар ўзгаришларининг оғирлиги билан клиник белгилар ўртасида қатъий боғлиқлик (корреляция) йўқлиги ва коагулопатия хавфининг юқорилиги ёритилган [15]. Е.В. Онучина ва ҳаммуаллифлар мақоласида DILI муаммоси бўйича адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган ва сурункали дори гепатити ҳолати баён этилган [16].

J.G. Stine ва N. Chalasani тизимли шарҳида DILI илгари тахмин қилинганидан кўпроқ учраши, йирик миллий реестрлар маълумотларига кўра унинг улуши 18% гача етиши, жигарнинг дори воситалари таъсиридан холестатик зарарланиши хавфи ≤65 ёшлиларда юқори бўлиши ва узоқ яширин давр (>365 кун) билан кечиши кўрсатилган [17]. М.Г. Авдеева ва ҳаммуаллифлар DILI клиник кўринишининг ўзига хос хусусиятлари сифатида касалликнинг бошланишини, ўртача ифодаланган холестазни, АЛТ фаоллигининг меъёрдан 22 бараваргача, АСТ фаоллигининг 9 бараваргача ошишини ва ГГТП фаоллиги ортишини қайд этишган.

Л.Б. Лазебник ва ҳаммуаллифлар DILI бўйича атама ва тушунчаларга аниқлик киритиб, унинг этиопатогенези, эпидемиологияси, таснифи, клиник кўриниши, диагностикаси, даволаш ва профилактикаси ҳамда ҳомиладор аёлларда

кечиши масалаларини атрофлича баён этишган [3]. В.М. Чернова жигарнинг токсик зарарланишига бағишланган мақоласида дунё бўйича йилига 1 млн киши дори воситаларининг ножўя таъсиридан жабрланиши ва 180 000 ўлим ҳолати қайд этилишини келтириб, бевосита гепатотоксиклик деганда модданинг ўзи, билвосита гепатотоксиклик деганда эса унинг метаболитлари заҳарлилиги тушунилишини таъкидлаган ва DILI бўйича замонавий қарашлар ҳамда ёндашувларни баён этган [27].

С.Ф. Галимова мақоласида DILI механизмлари, таснифи, диагностикаси ва даволаш ҳақидаги замонавий ғоялар ёритилган: DILI жигарнинг маълум бўлган барча ўткир ва сурункали касалликлари ниқоби остида кечиши мумкин, дори воситалари дунёнинг кўплаб мамлакатларида фулминант жигар етишмовчилиги ривожланишининг етакчи сабабларидан бири ҳисобланади, диагностика эса дори анамнезини синчковлик билан йиғиш, бошқа мумкин бўлган сабабларни истисно қилиш ва диагностик шкалаларни (CIOMS/RUCAM) қўллашга асосланади [4].

А.А. Писарев DILI жигардаги морфологик ва функционал бузилишлар билан тавсифланишини, у фармакологик препаратларнинг кенг доираси туфайли юзага келиши мумкинлигини, ҳозирги вақтда кеч ташхисланиши нохуш кечишга ва жигар шикастланишининг оғир шакллари ривожланишига олиб келиб, даволаш самарадорлигини пасайтиришини кўрсатган; муаллиф айрим дори воситалари ва уларнинг комбинациялари таъсирини, диагностика, антидот ва гепатопротекторлар билан даволашга ёндашувларни ҳамда муаммони ҳал қилишнинг долзарб йўналишларини ёритган [5].

А.Ф. Молоствова ва ҳаммуаллифлар маълумотларига кўра, DILI биохимик кўрсаткичларнинг енгил оғишидан тортиб ўткир жигар етишмовчилигигача бўлган кенг кўламли клиник ҳолатларни ўз ичига олади, жигарнинг аксарият ножўя реакциялари индуктор препарат охирги марта қабул қилингандан сўнг 5–90 кун оралиғида бошланади. Шифокорлар амалиётида DILI ни тўғри ташхислаш ва даволаш билан боғлиқ кўплаб ҳал этилмаган масалалар сақланиб қолмоқда; бунга, биринчи навбатда, фармацевтик препаратлар ва БФҚни назоратсиз тайинлаш ва қабул қилиш, оқибатда полипрагмазия ривожланиши ва препаратлар гепатотоксиклигининг кучайиши сабаб бўлади [2].

Россия терапевтлар илмий тиббиёт жамияти ва Россия гастроэнтерологлари илмий жамияти томонидан ишлаб чиқилган ҳамда Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий кенгаши томонидан 2022 йилда тасдиқланган катталарда DILI бўйича клиник тавсияномада тушунча ва атамаларга аниқлик киритилган, DILI этиопатогенези, эпидемиологияси, таснифи, клиник кўринишлари, диагностикаси, диагноз мезонлари, даволаш ва профилактикаси батафсил ёритилган [28].

В.Т. Ивашкин ва ҳаммуаллифлар клиник тавсияларида эпидемиологик маълумотлар, атамалар, диагностик тамойиллар, тасниф, прогноз ва DILI билан оғриган беморларни олиб бориш тартиби, DILI ни, жумладан ўлимга олиб келиши мумкин бўлган шаклларини келтириб чиқарувчи фармакологик воситалар, дозага боғлиқ ва башорат қилинадиган ҳамда дозага боғлиқ бўлмаган ва башорат қилинмайдиган (идиосинкразик) DILI, энг ишончли диагностик ва прогностик шкалалар ва индекслар, DILI патогенези, хавф омиллари ва клиник-морфологик шакллари атрофлича баён этилган [6]. О.М. Драпкина ва ҳаммуаллифлар томонидан ишлаб чиқилган клиник тавсияномада DILI таърифи, этиопатогенези, эпидемиологияси, таснифи, клиникаси, диагностикаси, диагностик мезонлари, даволаш ва профилактикаси атрофлича баён этилган [1].

Хитойлик муаллифлар Y. Deng ва ҳаммуаллифлар 2022 йил ноябрда чоп этилган мақоласида жигарнинг дори воситалари таъсиридан сурункали зарарланишида жигардаги фиброз босқичлари ортиб бориши ҳақида маълумот беришган [9]. D.M. Kozielewicz ва P. Stalke 2025 йилда чоп этилган мақоласида бошқа ксенобиотиклар билан ўзаро таъсири тўлиқ ўрганилмаган дори воситалари ва БФҚ истеъмолининг кўпайиши DILI ҳолатлари ортишига олиб келганини, дори воситаларининг ўзаро таъсири билан боғлиқ ножўя таъсирлар тобора муҳим аҳамият касб этаётганини кўрсатишган. Беморлар ўсимликдан олинган дори воситаларини зарарсиз деб ҳисоблайди ва уларни истеъмол қилиш ҳақида шифокорга хабар бермайди. Ножўя таъсирларнинг клиник манзараси полиморф бўлиб, баъзи ҳолларда жигарнинг турли интенсивликдаги шикастланиши кузатилади ва баъзан кўп йиллардан сўнг жигар циррози ва гепатоцеллюляр карциномага олиб келади [10].

T. Khoury ва ҳаммуаллифлар DILI кам учрайдиган, аммо ҳаёт учун хавфли ҳолат эканини, у ўткир ёки сурункали жигар касаллигининг ҳар қандай морфологик кўринишига тақлид қилиши мумкинлигини ва унинг гистопатологик хусусиятлари ўткир вирусли гепатит каби жигар шикастланишининг бошқа сабабларидан фарқ қилмаслигини таъкидлаб, DILI нинг клиник хусусиятлари, патогенези, ташхис усуллари ва оқибатларини ёритишган [11]. M. Ghabril DILI глобал муаммо экани, уни ташхислаш клиник жиҳатдан мураккаблиги, жигар шикастланиши

оғир кечиб, жигар етишмовчилиги, ўлим ёки жигар трансплантациясига олиб келиши мумкинлиги ва сурункали жигар касалликлари бўлган беморларда DILI юқори хавф туғдиришини кўрсатган [29].

P.H. Hayashi ва E.S. Björnsson «DILI дан кейинги узоқ муддатли натижалар» мақоласида DILI оқибатлари енгил сурункали зарарланишдан тортиб кечки жигар етишмовчилиги ва ўлимгача бўлиши мумкинлигини, DILI ҳолатларининг кичик, аммо муҳим қисмида тузалиш кузатилмай, сурункали шикастланиш ва ҳатто жигар етишмовчилиги ривожланишини, бундай ҳолатларни аниқлаш қийинлигини ва сурункали шикастланиш DILI нинг ўзидан ҳам кам учрашини кўрсатишган [12].

P.H. Hayashi ва R.J. Fontana маълумотларига кўра, идиосинкразик DILI билан оғриган беморлар гастроэнтеролог учун диагностик, прогностик ва терапевтик муаммоларни келтириб чиқаради. DILI нинг намоён бўлиши жигар ферментларининг асимптоматик ошишидан тортиб ўткир жигар етишмовчилигигача ўзгариши мумкин, аксарият ҳолларда дори тўхтатилгандан сўнг ўтиб кетади, аммо беморларнинг 20% ида сурункали кечади. Баъзи дори воситалари фиброз ва энцефалопатияга олиб келиши мумкин. DILI ни аниқ ташхислаш учун объектив тестлар йўқ, сабабий боғлиқликни баҳолаш воситалари мавжуд бўлса-да, уларнинг ҳеч бири клиник амалиётда кенг қўлланилмайди, шу боис клиник диагноз тўлиқ ва аниқ анамнез йиғиш, касаллик кечишини кузатиш ва жигар шикастланишининг кенг тарқалган сабабларини истисно қилишга асосланади [13, 30].

H.C. Devarbhavi ва C.A. Philips маълумотларига кўра, жигарнинг асосий касаллиги (жигарнинг ёғли касаллиги, стеатогепатит, сурункали холестатик касалликлар ва жигар циррози) бўлган беморларда DILI нинг дастлабки белгиси жигар ферментларининг ошиши, цирроз босқичида эса билирубин миқдорининг ошиши, халқаро меъёрлаштирилган нисбатнинг узайиши ёки MELD (Model for End-Stage Liver Disease) шкаласи бўйича жигар функциясининг глобал бузилиши бўлиши мумкин. Муаллифлар бундай беморларда DILI ни аниқлаш, баҳолаш ва бошқариш бўйича консенсус кўрсатмаларни ишлаб чиқишга ҳаракат қилишган ҳамда дори воситаларининг цитохром P450 ферментларига таъсири гепатоцитлар ичида дори таъсирининг кучайиши ва ножўя таъсирларнинг ортишига олиб келишини кўрсатишган [14].

Хитойлик бошқа бир гуруҳ тадқиқотчилар Хитойдаги клиник шароитлардан келиб чиққан ҳолда ишлаб чиқилган қўлланмада сурункали жигар касалликларида DILI унинг қайта фаоллашувига олиб келишига алоҳида эътибор қаратишган [38].

Юқорида келтирилган тадқиқотларда DILI бўйича атрофлича илмий маълумотлар, диагностик мезонлар ва даволаш бўйича тавсиялар берилган бўлса-да, сурункали вирусли гепатитларнинг (вирус юкламасининг ўзи жигарга ортиқча юк бўлиб, фиброз ривожланишига олиб келади) фиброзсиз ва фиброз босқичларида DILI ҳолатларини қиёсий ўрганишга бағишланган тадқиқотларни топа олмадик.

Тадқиқот мақсади: сурункали вирусли гепатит D нинг фиброзсиз ва фиброз босқичларида DILI ҳолатларини аниқлаш ва қиёсий ўрганиш.

Материал ва усуллар. 2025 йилда Самарқанд вилоятининг турли туманларида диспансер («Д») назоратида турган, сурункали вирусли гепатит D (СВГD) нинг фиброзсиз ва фиброз босқичлари аниқланган беморларда DILI ҳолатлари қиёсий ўрганилди. Гепатит D ИФА ва ПЗР усулларида тасдиқланди. Жигардаги фиброз босқичлари FibroScan 430 (Франция) аппарати ёрдамида аниқланди. DILI CIOMS тавсия этган R кўрсаткичи (R = АЛТ (МЮЧ карралиги) / ИФ (МЮЧ карралиги)) ва синчковлик билан йиғилган дори анамнези асосида аниқланди.

Тадқиқотга 20 ёшдан 75 ёшгача бўлган СВГD билан оғриган 171 нафар бемор киритилди, уларнинг ўртача ёши 47,5±10 ёшни ташкил қилди. 40 ёшгача бўлган беморлар 79 нафар (46,2%), 40 ёшдан катталар 92 нафар (53,8%) бўлди; эркаклар 99 нафар (57,9%), аёллар 72 нафар (42,1%) ни ташкил қилди. Сурункали гепатит B билан оғриган беморларнинг 44,07% ида гепатит D аниқланган. Беморларнинг 85 нафарида (49,7%) жигар фибрози аниқланмади (F0), 86 нафарида (50,3%) эса фиброз босқичлари ривожланган эди.

Натижалар. СВГD билан оғриган 171 нафар бемордан 35 нафарида (20,47%) DILI аниқланди (жадвал 2). Фиброзсиз (F0) босқичдаги 85 нафар беморда DILI атиги 2 ҳолатда (2,35%) қайд этилган бўлса, фиброз босқичлари ривожланган 86 нафар беморда 33 ҳолатда (38,37%) кузатилди, яъни фиброз мавжуд бўлганда DILI частотаси тахминан 16 баравар юқори бўлди. Фиброз босқичлари бўйича DILI частотаси F0–2 гуруҳида 24,32%, F2–3 гуруҳида 13,33%, F3–4 гуруҳида 55,0% ва F4 дан юқори гуруҳда 78,57% ни ташкил этди; фибрознинг энг оғир босқичларида (F3–4 ва ундан юқори) DILI 34 нафар бемордан 22 нафарида (64,7%) қайд этилди. DILI аниқланган беморлар орасида аёллар 15 нафар (42,86%) бўлди: фиброзсиз босқичда 1 нафар (50,0%), фиброз босқичларида 14 нафар (42,42%).

Жадвал 2. Сурункали вирусли гепатит D да фиброз босқичларига кўра DILI ҳолатлари (n=171)

№	Фиброз босқичи	Кузатилган беморлар сони	DILI аниқланган беморлар, абс. (%)	Улардан аёллар, абс. (%)
1	F0 (фиброзсиз босқич)	85	2 (2,35)	1 (50,0)
2	F0–2	37	9 (24,32)	2
3	F2–3	15	2 (13,33)	4
4	F3–4	20	11 (55,00)	7
5	F4 дан юқори	14	11 (78,57)	1
	Фиброз босқичлари – жами	86	33 (38,37)	14 (42,42)
	Жами	171	35 (20,47)	15 (42,86)

Изоҳ: DILI фоизи тегишли гуруҳдаги беморлар сонига, аёллар улуши DILI аниқланган беморлар сонига нисбатан ҳисобланган.

Муҳокама. Олинган натижалар CBГD да жигар фибрози DILI ривожланишининг муҳим хавф омили эканини кўрсатади: фиброзсиз босқичда DILI кам (2,35%) учраган бўлса, фиброз ривожланган беморларда унинг частотаси 38,37% га етди ва F3–4 ҳамда ундан юқори босқичларда энг юқори бўлди (55,0–78,57%). Бу маълумотлар сурункали жигар касалликлари бўлган беморларда DILI хавфи юқорилиги [29] ва жигарнинг дори воситалари таъсиридан сурункали зарарланишида фиброз оғирлашиб бориши [9] ҳақидаги адабиёт маълумотларига мос келади. DILI аниқланган беморлар орасида аёллар улуши (42,86%) умумий гуруҳдаги аёллар улушига (42,1%) яқин бўлиб, G. Ostapowicz ва ҳаммуаллифлар қайд этган аёллар устунлиги [18] тадқиқотимизда кузатилмади.

Хулоса. Сурункали вирусли гепатит D нинг фиброз босқичлари ривожланмаган беморларда DILI ҳолатлари 2,35% ни, фиброз босқичлари ривожланган беморларда эса 38,37% ни ташкил қилди.

Сурункали вирусли гепатит D нинг фиброз босқичлари ривожланган беморларда ҳаётий зарурат бўлмаган ҳолларда патогенетик дори воситаларини қўллашни чеклаш ва далилларга асосланганлик даражаси юқори бўлган дори воситаларини қўллаш тавсия этилади.

Адабиётлар:

1. Буляев З.К., Ризаев Ж.А., Утепов П.Д. Особенности проявления эпидемического процесса вирусного гепатита «А» среди детского населения Республики Узбекистан // Проблемы биологии и медицины. 2024. № 1 (151). С. 72–77.
2. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I) // Трансплантология. 2012.
3. Драпкина О.М. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых: клинические рекомендации // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. № 12. С. 5–48.
4. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени // Практическая медицина. 2014. Т. 1, № 77.
5. Ивашкин В.Т. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. Т. 29, № 1. С. 101–131.
6. Лазебник Л.Б. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 174, № 2. С. 29–54.
7. Лазебник Л.Б. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых: клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. 2022.
8. Молоствова А.Ф. и др. Лекарственные поражения печени – современный взгляд на актуальную проблему // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15, № 5. С. 107–115.
9. Мухамедов Б.И., Мухамедов И.М., Ризаев Ж.А. и др. Оценка показателей системы иммунитета у пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом В // Дерматовенерология. Косметология. 2023. Т. 9, № 2. С. 197–202.
10. Мухамедов Б.И., Ризаев Ж.А. и др. Нарушения микробиоценоза и местных факторов защиты полости рта у больных, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, и пути их коррекции // Science and Innovation. 2023. С. 1720–1725.
11. Мухамедов Б.И., Ходжиметов А.А., Ризаев Ж.А. и др. Изменения системы транспорта цитокинов и липидов у больных вирусным гепатитом С и различными дерматологическими проявлениями // Universum: химия и биология. 2024. № 6 (120).
12. Онучина Е.В. и др. Лекарственные поражения печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007. № 3.
13. Писарев А.А. Лекарственное поражение печени // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2024. Т. 14, № 1. С. 61–70.
14. Плотникова Е.Ю. и др. Клинический случай цирроза печени на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов // Лечащий врач. 2020. № 2. С. 28–34.
15. Ризаев Ж.А. и др. Оценка эндогенной интоксикации у детей с герпетическим стоматитом по спектральному составу веществ низкой и средней молекулярной массы // Клиническая стоматология. 2017. № 4 (84). С. 15–17.

16. Ризаев Ж.А., Буляев З.К., Утепов П.Д. Вирусные гепатиты в Узбекистане // Вестник врача (Doktor axborotnomasi). 2026. № 1 (122). С. 64–72.
17. Ризаев Ж.А., Курбаниязов З.Б., Рахманов К.Э., Махрамкулов З.М. Выбор хирургической тактики в зависимости от дооперационной топической диагностики эхинококкоза печени // Проблемы биологии и медицины. 2021. № 5.1 (131). С. 117–119.
18. Ризаев Ж.А. и др. Оптимизация диагностики различных морфологических форм эхинококкоза печени // Проблемы биологии и медицины. 2021. № 5.1 (131). С. 120–124.
19. Ризаев Ж.А., Утепов П.Д., Буляев З.К. Эпидемиологическая оценка заболеваемости детей до 14 лет вирусным гепатитом «А» // Научный альманах. 2023. № 11-3 (109). С. 77–81.
20. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // Gastroenterology. 2013. Vol. 144, № 7. P. 1419–1425.
21. DeLeve L.D., Shulman H., McDonald G.B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) // Seminars in Liver Disease. 2002. Vol. 22. P. 27–42.
22. Deng Y., Wang C., Fu Y., Li D., Ji D. A high relapse risk of chronic drug-induced liver injury is correlated with a greater severity of liver fibrosis // Journal of Southern Medical University. 2022. № 11.
23. Devarbhavi H.C., Philips C.A. Drug-induced liver injury in patients with underlying liver disease // Clinical Liver Disease.
24. Ghabril M. Drug-induced liver injury in patients with chronic liver disease // Liver International. 2025.
25. Hayashi P.H., Björnsson E.S. Long-term outcomes after drug-induced liver injury // Current Hepatology Reports. 2018. Vol. 17, № 3. P. 292–299.
26. Hayashi P.H., Fontana R.J. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury // Seminars in Liver Disease. 2014. Vol. 34, № 2.
27. Jaeschke H., et al. Mechanisms of hepatotoxicity // Toxicological Sciences. 2002. Vol. 66. P. 166–176.
28. Khoury T., et al. Drug-induced liver injury: review with a focus on genetic factors, tissue diagnosis, and treatment options // Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2015. Vol. 3. P. 99–108.
29. Kozielewicz D.M., Stalke P. Drug-induced liver injury. Part II: Late complications and hepatotoxicity monitoring // Clinical and Experimental Hepatology. 2025. Vol. 11, № 2. P. 89–96.
30. Leone A., Nie A., Brandon Parker J., et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants // Toxicology and Applied Pharmacology. 2014. Vol. 275, № 3. P. 189–197.
31. Maddrey W.C., Boitnott J.K. Drug-induced chronic liver disease // Gastroenterology. 1977. Vol. 72, № 6. P. 1348–1353.
32. Mao Y., et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update.
33. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiødt F.V., et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // Annals of Internal Medicine. 2002. Vol. 137. P. 947–954.
34. Rizayev J.A. et al. Role of endogenous intoxication in the development of herpes-associated exudative erythema multiforme // Journal of Biomedicine and Practice. 2024. Vol. 9, № 4.
35. Robin M.-A., et al. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis // Journal of Hepatology. 1997. Vol. 26, Suppl. 1. P. 23–30.
36. Sgro C. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // Hepatology. 2002. Vol. 36, № 2. P. 451–455.
37. Stine J.G., Chalasani N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review // Liver International. 2015. Vol. 35, № 11. P. 2343–2353.
38. Trauner M., Meier P.J., Boyer J.L. Molecular pathogenesis of cholestasis // New England Journal of Medicine. 1998. Vol. 339. P. 1217–1227.

СЛУЧАИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ НА ФИБРОЗНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D

Осланов А.А., Кодиров Ж.Ф.

Резюме. *Лекарственное поражение печени (DILI) составляет около 10% всех нежелательных реакций на фармакологические препараты, а при хронических вирусных гепатитах эндогенная интоксикация и фиброз создают дополнительную нагрузку на печень. Цель: сравнительное изучение случаев DILI на бесфиброзной и фиброзных стадиях хронического вирусного гепатита D (ХВГD). Материал и методы: в 2025 г. обследован 171 пациент с ХВГD в возрасте 20–75 лет (средний возраст 47,5±10 лет; 99 мужчин, 72 женщины), состоящий на диспансерном учёте в Самаркандской области. Гепатит D подтверждали методами ИФА и ПЦР, стадию фиброза определяли на аппарате FibroScan 430, DILI диагностировали по индексу R (CIOMS) и тщательно собранному лекарственному анамнезу. Результаты: у 85 пациентов фиброз не выявлен (F0), у 86 имелись фиброзные стадии. DILI выявлено у 35 пациентов (20,47%): у 2 (2,35%) без фиброза и у 33 (38,37%) с фиброзом. Частота DILI достигала 55,0% на стадии F3–4 и 78,57% при стадии выше F4. Заключение: развитие фиброза печени при ХВГD ассоциировано с резким ростом частоты DILI; у таких пациентов следует ограничивать применение не жизненно необходимых препаратов и отдавать предпочтение средствам с высоким уровнем доказательности.*

Ключевые слова: *хронический вирусный гепатит D, бесфиброзная и фиброзные стадии печени, DILI, лекарственное поражение печени.*