



УДК 616.36-004-002.2-092

ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗЛИ БЕМОРЛАРДА ИЧАК ДИСБАКТЕРИОЗИ

Ахмедова М.Д¹., Султонова Г.Ю¹., Мирзажонова Д.Б.²

¹Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

²Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент,

✓ Резюме

Тадқиқот мақсади: Вирус этиологияли жигар циррози бўлган беморлар ичак микрофлораси холатини ўрганиши ва касалликнинг кечиши, даври ҳамда ўтказилган даволаши муолажасаларини хисобга олган холда даволаши тадбирларни патогенетик асослаши. Клиник текширишилар натижасида 68 (75,5%) нафар беморларда ичак дисбактериози аниқланди. Бу эса, метеоризмом ($p=0,01$), қорин дам бўлиши, ичнинг суюқ келиши, киндик атрофидаги ва қориннинг пастки қисмидаги оғриқ каби симптомлари билан намоён бўлди. Ўтказилган тадқиқотимизда, кузатувимиздаги 90 нафар вирус этиологияли ЖЦ ли беморларда ичак дисбактериози HBV-этиологияли ЖЦ 11(12,2%) нафар беморларда, HCV-ЖЦ 6(6,6%) нафар, HBV+HCV-ЖЦ 6(6,6%) нафар, HBV + HDV-ЖЦ 39(43,3%) нафар, HBV+HDV+HCV-ЖЦ 6(6,6%) нафар беморларда кузатилди.

Калим сўзлар: жигар циррози, ичак микрофлораси, пробиотик.

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ахмедова М.Д¹., Султонова Г.Ю¹., Мирзажонова Д.Б.²

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, Ташкент,

✓ Резюме

Цель: изучить состояние микрофлоры кишечника у больных циррозом печени вирусной этиологии и патогенетический обосновать терапевтические мероприятия с учетом тяжести течения болезни, периода, проводимой терапии. В ходе клинического обследования кишечный дисбиоз был обнаружен 68 (75,5%) больных. Она проявлялось метеоризмом ($p=0,01$), вздутиями, неустойчивость стула, ноющими болями в околопупочной области и нижней части живота. Частота выявления нарушений кишечной микрофлоры зависели от стадии компенсации ЦП. Кишечной дисбиоз выявлялся с частотой при ЦП класса В и С составлялся 35(51,4%) и 21(30,8%), и у 12(17,6%) при ЦП класса А. В проведенных нами исследованиях дисбиоза кишечника была выявлена при HBV-ЦП у 11(12,2%), HCV-ЦП у 6(6,6%), HBV+HCV-ЦП у 6(6,6%), HBV + HDV-ЦП у 39(43,3%), HBV+ HDV+HCV-ЦП у 6(6,6%) из 90 наблюдаемых пациентов ЦП вирусной этиологии.

Ключевые слова: цирроз печени, микрофлора кишечника, пробиотик.

INTESTINAL DYSBACTERIOSIS IN PATIENTS WITH VIRAL ETIOLOGICAL LIVER CIRRHOSIS

Akhmedova M.D¹., Sultonova G.Yu¹., Mirzajonova D.B.²

¹Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent,



✓ *Resume*

Purpose: to study the state of the intestinal microflora in patients with liver cirrhosis of viral etiology and pathogenetic justify therapeutic measures, taking into account the severity of the course of the disease, the period of therapy. During the clinical examination, intestinal dysbiosis was found in 68 (75.5%) patients. It was manifested by flatulence ($p=0.01$), swelling, stool instability, aching pains in the umbilical region and lower abdomen. The frequency of detection of disorders of the intestinal microflora depended on the stage of cirrhosis compensation. Intestinal dysbiosis was detected with a frequency in class B and C cirrhosis was 35 (51.4%) and 21 (30.8%), and in 12 (17.6%) in class A cirrhosis. In our studies, intestinal dysbiosis was identified with HBV cirrhosis in 11 (12.2%), HCV cirrhosis in 6 (6.6%), HBV+HCV cirrhosis in 6 (6.6%), HBV + HDV cirrhosis in 39 (43.3 %), HBV+ HDV+HCV-LC in 6 (6.6%) out of 90 observed patients with cirrhosis of viral etiology.

Keywords: *liver cirrhosis, intestinal microflora, probiotic.*

Долзарбилиги

Жигар циррози (ЖЦ) – замонавий тиббиётнинг асосий муаммоларидан бири ҳисобланади. Жозирги кунда ЖЦ билан оғриган беморлар бутун дунё бўйича 100 минг аҳолига 20 – 40 атрофидаги ҳолатни ташкил этади [3,4]. Бироқ бу кўрматгичлар йилдан йилга ортиб бормоқда. Йилига ЖЦ дан 2 млн. атрофида одамлар ҳалок бўлади. Жигар циррозига олиб келувчи сабабларнинг етакчилари вирусли гепатитлардир [1].

Охирги йилларда ЖЦ нинг ривожланиши ва орқага қайтмас жараёнларнинг турғунлашиб боришига олиб келувчи бир қатор хавф омиллари ўрганилмоқда. ЖЦ ривожланиши ва шаклланиши патогенизи ўз ичига бир нечта омилларни олади; улардан асосийси гепатоцитлар некрози ва фиброз тўқималарининг ривожланиб боришидир. Бир қатор таникли ва хорижий олимларнинг фикрига кўра ушбу омиллардан бири, ичак дисбактериози мавжудлиги [2,6].

Одам организмиди нормал ичак микрофлораси кўп вазифаларни бажарувчи тўлиқ бир экологик тизимни ташкил қиласди. Ички ва ташки ҳар хил омиллар таъсирида ичак микрофлорасининг сифат ва микдор таркиби ўзгариши мумкин. Бунинг натижасида ичак баръери бузилади ва ичак бўшлиғидаги бактериялар ҳамда уларнинг маҳсулотлари қон айланиш тизимиға ўтиб яллиғланиш жараёнларини келтириб чиқаради [7]. Нормал ичак микрофлорасининг сифат ва микдорини ўзгариши, шартли–патоген бўлган қўзғатувчиларни кўпайишига олиб келади. Вирус этиологияли ЖЦ беморлар йўғон ичагида шартли–патоген микрофлораларнинг кўпайиши некротик–яллиғланиш жараёнини кучайтиради ва натижада гепатоцитлар некрозини тезлаштиради, яллиғланиш реакциялари ва жигардаги фиброз ўзгаришлар ортади [5,6,7,8].

Шунга кўра, вирус этиологияли ЖЦ беморларда ичак дисбактериози ҳолати очиқ қолмоқда, ичак нормал микрофлорасини тиклашга шу билан бир қаторда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган даволаш чора тадбирларини ишлаб чиқиш замонавий гепатологиянинг муҳим бир муаммоларидан бири ҳисобланади.

Тадқиқот мақсади: вирус этиологияли жигар циррози бўлган беморлар ичак микрофлораси ҳолатини ўрганиш ва касалликнинг кечиши, даври ҳамда ўтказилган даволаш муолажаларини ҳисобга олган ҳолда даволаш тадбирларни патогенетик асослаш.

Материал ва усуллар

Тадқиқотга вирус этиологияли ЖЦ бўлган 90 та бемор олинган, улардан 54 (60%) нафари эркаклар ва 36 (40%) нафари аёлларни ташкил қилиб, 23 ёшдан 65 ёшгача бўлганларни ўз ичига олди (ўртacha ёши $35\pm11,7$ йил).

Ушбу тадқиқотда 30 нафар амалий соғломлар эса ўз хошишларига кўра иштирок этишди ва улар контрол гурухни ташкил этишди: 17 (56,6%) эркаклар ва 13 (43,3%) аёллар бўлиб, 19 дан 50 ёшгача, ўртacha ($33,6\pm1,4$) йил. Барча 90 та беморлар 2 та гурухга ажратилди: 1-гурух – 30 та беморлар жигар циррози бўйича симптоматик ва патогенетик даволаш муолажаларини олишган ва ушбу гурух назорат гурухини ташкил этишди (НГ). 2-гурух 38 та беморлар эса даволаш муолажаларига қўшимча ичак микрофлораси нормал ҳолатини тиклашга ёрдам берувчи пробиотик (Бактримсубтил 1 та капсуладан 3 маҳал кунига) бир ой давомида қабул қилди ва булар асосий гурухни (АГ) ташкил этишди.

Тадқиқотга беморларни киритиш мезонлари: вирус этиологияли ЖЦ; тадқиқотда иштирок этишга розилик билдириган беморлар. Бошқа этиологияли ЖЦ бўлган беморлар тадқиқотда

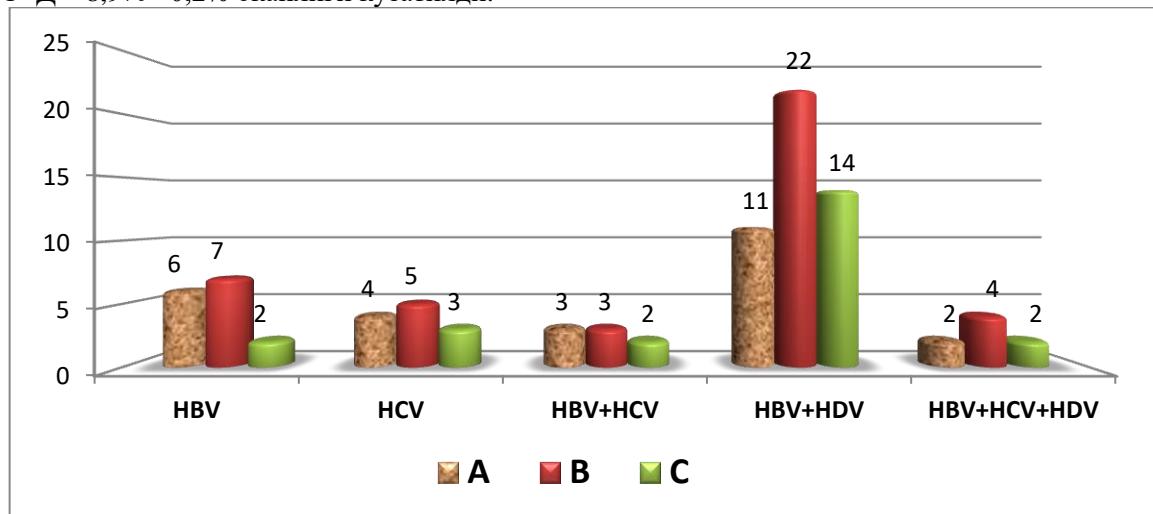
иштирок этмади (алкогольни, дори воситаларидан кейинги ва х.к.), ичак яллигланиш касалликлари, онкологик касалликлар, ошқозон ости бези касалликлари мавжуд беморлар ҳам тадқиқот учун олинмади.

ЖЦ ташхиси мавжуд анамнез, клиник, лаборатор (умумий оқсил, умумий билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевина, ПТИ микдори), иммунофермент таҳлил (этиологик агент anti-HbsAg, anti-HDV, anti-HCV аниқлаш диагностик түплам «Диагностические системы» тест-систем кўллаш орқали) ва молекуляр-генетик текширишлар қоннинг ПЗР (ДНК HBV, РНК-HDV, РНК- HCV ларни аниқлаш учун, использовали на приборе Rotor-Gene Q мосламаси QIAGEN (Германия)) текширишлар ёрдамида, инструментал текширишлар (қорин бўшлиғи УТТ, эластометрия FibroScan аппарати ёрдамида) кўйилди. ЖЦ оғирлик даражасини аниқлаш учун Child-Turcotte-Pugh таснифидан фойдаланилди. Ичак микрофлорасининг сифат ва микдорининг ўзгарган кўрсатгичларини аниқлаш нажасни дисбактериозга бактериологик текшириш орқали амалга оширилди.

Тадқиқотдан олинган натижаларни математик таҳлили учун «EXCEL» ва «STATISTICA» программалари статистик пакетидан фойдаланилди. Статистик таҳлиллар Стыодент ишончлилик мезонидан фойдаланиб ўтказилди. Ушбу тадқиқот ЎзРЭМЮКИТИ сурункали гепатитлар бўлимида даволаниб ётган bemorларда ўтказилди.

Натижা ва таҳлиллар

Тадқиқотга киритилган 90 та bemorлар клиник-лаборатор кўрсатгичларига кўра, 26 (28,8%) нафари ЖЦ А синфи, 41 (45,5%) – В синфи ва 23 (25,5%) нафари эса – С синфини ташкил этди. Касалликнинг этиологик омилларига кўра эса: HBV (23%/17%/8,6%), HCV (15,3%/12%/13%), HBV+HCV (11,5%/7,3%/8,6%), HBV+HDV (42,3%/53,6%/60,8%), HBV+HCV+HDV (7,6%/9,7%/8,7%). Таққослама таҳлиллардан шу аниқландиди, яъни асосий қисмни $52,2\% \pm 29,4\%$ - (ЖЦ) ВГВ+Д натижасида келиб чиқкан bemorлар ташкил қилди, ВГВ дан кейин келиб чиқканлар эса фақатгина $16,6\% \pm 1,9\%$, С- $13,3\% \pm 0,86\%$, энг кам кўрсатгичлар эса В+C ва В+C+D – $8,9\% \pm 0,2\%$ эканлиги кузатилди.



Расм 1 – ЖЦ билан касалланишнинг этиологик омилларига боғлиқ ҳолдаги кўрсаткичи(n).

ЖЦ эркакларда кўпроқ учраши кузатилди, ёш жиҳатдан эса 35-64 ёшларни кўрсатди. Беморлар ёш жиҳатдан куйидагича тақсимланди: 1- гурӯҳ - 20 дан 40 ёшгача бўлганлар – 16 (17,7%) нафар bemorлар, 2-гурӯҳ 41 ёшдан 60 ёшгача бўлганлар – 61 (66,6%), 3-гурӯҳ 60 ёшдан катталарап – 13(14,4%) нафар bemorлар. Улардан аёллар – 32(40%), эркаклар – 58 (60%).

1- жадвал

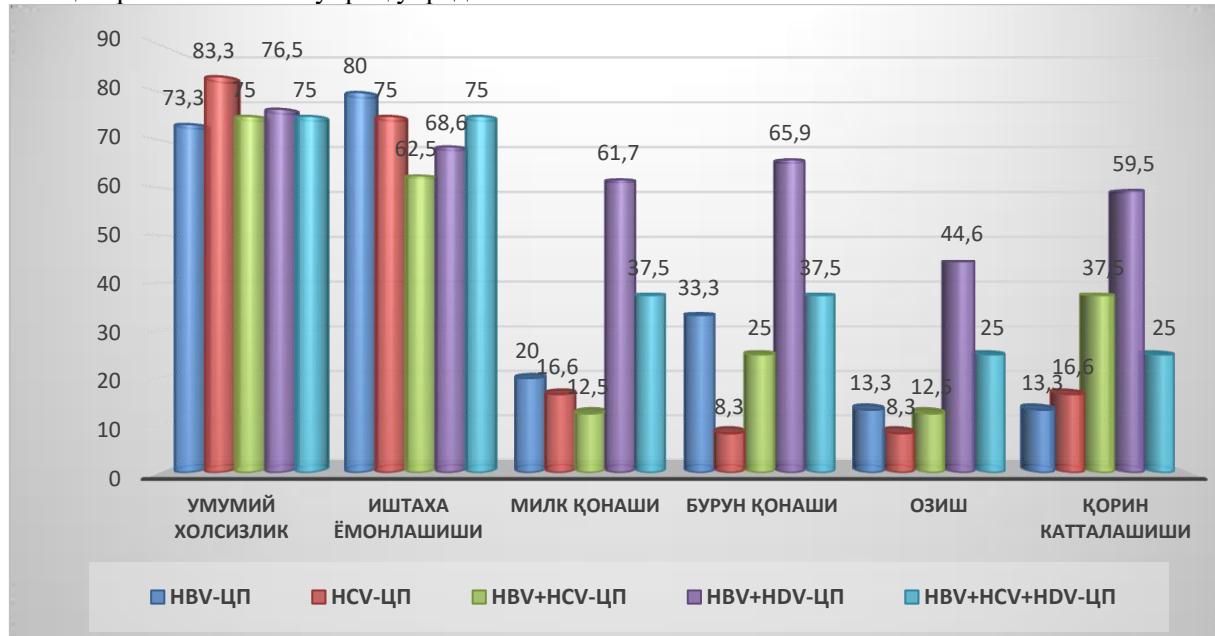
ЖЦ билан касалланишнинг жинс ва ёш кўрсатгичлари(абс, %)

	20-40 ёш		41-60 ёш		60 ва катталарап		ҳаммаси	
	абс.с	%	абс.с	%	абс.с	%	абс.с	%
Эркаклар.	13	22,4	39	67,2	6	10,3	58	64,4
Аёллар.	3	9,4	22	68,7	7	21,9	32	35,5
Ҳаммаси	16	17,8	61	67,8	13	14,4	90	100



Анамнестик маълумотларни ўрганиш, яъни вирусли гепатитларни бошланишидан то жигар циррозини яққол ПГ шаклланишигача бўлган давр ўртача $17,5 \pm 1,4$ йилни ташкил этганлигини кўрсатди. Гепатит HBV ва HDV фонида касаллик бошлангандан ЖЦ ривожланишигача бўлган вақт эса $12,3 \pm 1,6$ йилни ташкил этди. Бу эса шуни кўрсатадики, HDV инфекцияни қўшилиши HBV сурункали жараёнини кечишини ёмонлаштиради ва унинг асоратини ривожланишини тезлаштиради.

Олинган натижалар, энг кўп кузатилган симптомлар қуйидаги; ҳолсизлик, тез чарчаш, дармонсизлик, иштахани пасайиши каби умумий симптомлардан иборат эканлигини кўрсатди. Ушбу симптомлар HBV-ЦП HCV-ЦП, HBV + HDV-ЦП этиологияли беморларда деярли бир хил кўрсатгичда кузатилди. Милкларни қонаши, бурун қонаши, озиш, қорин ҳажмининг катталashiши каби клиник симптомлар эса, ЦП HBV + HDV этиологияли беморларда бошқаларига нисбатан кўпроқ учради.



Расм 2 – Этиологик омиллар фонидаги ЖЦ симптомлари (%).

Клиник текширишлар натижасида 68 (75,5%) нафар беморларда ичак дисбактериози аниқланди. Бу эса, метеоризмом ($p=0,01$), қорин дам бўлиши, ичнинг суюқ келиши, киндик атрофидаги ва қориннинг пастки қисмидаги оғриқ каби симптомлари билан намоён бўлди. Ичак микрофлорасининг бузилиши ЖЦ оғирлик даражасига боғлиқ бўлди. Ичак дисбактериози ЖЦ В ва С синфидали 35 (51,4%) ва 21(30,8%), ҳамда ЖЦ А синфидали 12(17,6%) нафар беморларда кузатилди. Ўтказилган тадқиқотимизда, кузатувимиздаги 90 нафар вирус этиологияли ЖЦ ли беморларда ичак дисбактериози HBV-этиологияли ЖЦ 11(12,2%) нафар беморларда, HCV-ЖЦ 6(6,6%) нафар, HBV+HCV-ЖЦ 6(6,6%) нафар, HBV + HDV-ЖЦ 39(43,3%) нафар, HBV+ HDV+HCV-ЖЦ 6(6,6%) нафар беморларда кузатилди.

ЖЦ беморларда дисбактериоз частотаси, н (%)

Дисбактериоз даражалари	I		II		III		IV	
	абс.с	%	абс.с	%	абс.с	%	абс.с	%
HBV	5	33,3	5	33,3	1	6,6		
HCV	4	33,3	2	16,6				
HBV+HCV			4	50			2	25
HBV+HDV			4	8,5	16	34	19	40,4
HBV+HCV+HDV			2	62,5	3	37,5	1	12,5

2 жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, 1–даражали дисбактериоз –9(13,2%) нафар беморларда, 2–даражаси –17(25%), 3–даражали дисбактериоз эса–20(29,4%) нафар беморларда ҳамда 4–даражали дисбактериоз–22(32,3%) беморларда ташхисланди. HBV+HDV-этиологияли ЖЦ билан оғриган беморларда (3-4) даражали дисбактериоз устунлик қилди ва умумий нисбати $51,4\% \pm 28,5\%$ атрофида бўлди.

Шундай қилиб, аралаш этиологияли ЖЦ да ичак микрофлораси бузилишининг учраш даражаси юқорилиги кузатилди. (3-4 даражада).

№ 3 Жадвал

**Асосий ва назорат гурухидаги беморлар орасидаги ичак микрофлораси кўрсаткичлари
(КХБ/г)**

Норма	Группа контр. n=30 КХБ/г	Дисбактериозли беморлар n=68 (КХБ/г)				P	
		I (n=9)	II (n=17)	III (n=20)	IV (n=22)		
Bifidobacteria	10^9-10^{10}	10^8	10^8	10^7	10^5	10^3	<0,05
Lactobacteria	10^7-10^8	10^7	10^6	10^5	10^4	10^3	<0,05
Enterococcus	10^5-10^8	10^7	10^6	10^4	10^4	10^4	<0,05
E.coli нормал фермент.актив	10^7-10^8	10^7	10^6	10^5	10^4	10^3	<0,05
Peptostreptococcus	10^9-10^{10}	10^9	10^8	10^7	10^4	10^4	<0,05
Klebsiella	< 10^4	0	10^4	10^5	10^7	10^7	<0,05
Proteus spp	< 10^4	0	10^4	10^5	10^6	10^7	<0,05
Дрожжсимон Candida	= 10^4	10^2	10^2	10^3	10^6	10^8	<0,05
Staphylococcus epidermidis	= 10^4	0	10^2	10^3	10^5	10^7	<0,05
Pseudomonas aerogenus	= 10^4	10^2	10^2	10^3	10^4	10^6	<0,05

1 даражали дисбактериоз 9 (13,2%) та беморларда аниқланди. Бифидобактерия деярли меёрда; лактобактерия эса, 10^6 КХБ/г гача камайган; ичак таёқчаларини нормал ферментатив активликка эга бўлган қисми камайган. 2 даражали дисбактериоз 17 (25%) нафар беморларда кузатилди. Микробиологик текширувлар натижасида бифидобактерия 10^7 ва ундан кам КХБ/г гача, лактобактерия 10^5 КХБ/г гача, *E.coli* нормал ферментатив активликка эга бўлган қисми 10^5 , шартли-патоген микроорганизмлар 10^4 КХБ/г аниқланди. 3 даражали ичак дисбактериози 20 (29,4%) нафар беморларда кузатилиб, нормал ичак микрофлорасининг асосий вакилларининг миқдори сезиларли даражада камайган, стафилакокклар 10^5 КХБ/г гача қўпайган, *Candida* 10^6 КХБ/г гача ошган. 4 даражали ичак дисбактериози 22 (32,3%) нафар беморларда аниқланди ва шартли-патоген микроорганизмлар концентрацияси 10^7-10^8 КХБ/г ни ташкил этди. HBV+HDV-этиологияли ЖЦ ли беморларда ичак нормафлорасини кўрсатгичи камлиги кузатилди ($p <0,05$). Ушбу беморларда *Klebsiella*, *Proteus spp*, *Staphylococcus epidermidis* каби шартли-патоген микроорганизмлар ва дрожсимон замбруғлар авлоди бўлган *Candida* кучли даражада ўстанлиги аниқланди ($p<0,05$).

Бактимсубтил препаратини қабул қилган асосий гурух беморларда, 1 ой давомида қабул қилган пробиотик фонида, касалликнинг клиник ва биохимик кўрсаткичларини сезиларли даражада ортга қайтганлиги кузатилди. Ишга қобилиятлик ўтказилган даволаш курсининг 4 хафтасидан кейин асосий гурухидаги беморларнинг 21(55,2%) тасида ва 14(46,6%) та назорат гурухидаги беморларда аниқланди ($p<0,01$). Бактимсубтил таъсири остида ичак микрофлорасининг нормал таркиби лактобактерия, бифидобактериялар миқдорининг ортиши ва шартли патоген микроорганизмалар (*Klebsiella*, *Proteus spp.*), дрожсимон замбруғлар авлоди бўлган *Candida* миқдорини эса камайиши хисобига тикланди ($p<0,05$).

Даволашдан кейин асосий гурух беморларида бифидобактерия миқдори 10^8 КХБ/г 34% (13,3% даволаш бошлидан олдин), лактобактерия 10^7 КХБ/г 22% (13,2%), дрожсимон замбруғлар авлоди бўлган *Candida* 10^2 КХБ/г 13,2% (28,9%), *Klebsiella* 10^3 КХБ/г 13,2% (30,8%) ҳолатларда кузатилди.

Назорат гурухидаги беморларда эса дисбиотик ўзгаришлар даволашдан олдин қандай ҳолатда бўлса, даволашдан кейин ҳам ўзгармади. Даволаш курси давомида препаратнинг ножӯя таъсирлари кузатилмади.

Хулоса

Дельта агент билан ассоциранган вирусли гепатит В дан кейин ривожланган ЖЦ беморлар орасида кўпроқ учради. Бундан ташқари, аралаш этиологияли ЖЦ беморларда ичак микрофлорасининг бузилиш ҳолатлари устунлик қилди. Бактримсубтил пробиотикни қабул қилиш, вирус этиологияли ЖЦ беморларда нормал ичак микрофлорасини тикланишида самарали натижа кўрсатди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Громова Н.И. Роль хронических вирусных гепатитов в формировании цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы //Журнал Инфектология. -2012-№1-С. 37-44
2. Жданов К.В., Гусев Д.А., Захаренко С. М. и др. Дисбиоз кишечника при циррозе печени // Экспериментальная и клиническая Гастроэнтерология. -2011-№6-С.38-44.
3. Тащполотова А.Ш., Суранбаева Г.С. Роль вирусных гепатитов в развитии цирроза печени // International journal of applied and fundamental research/-2019-№7-С. 68-72.
4. Тетерина Л.А., Чихачева Е.А., Селиверстов П.В. и др. Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии. // Журнал Лечащий врач. -2012-№ 9, www.lvrach.ru.-С.1-6.
5. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Балукова Е.В. Микрофлора кишечника и патология печени //Журнал Инфекционные болезни. Гастроэнтерология. -2017-№1(24)-С. 66-74
6. Hiroshi F. Gut Microbiome-based Therapeutics in Liver Cirrhosis: Basic Consideration for the Next Step //Journal of Clinical and Translational Hepatology. - 2017 vol. 5.-Pp 249–260.
7. Reiner W., Melissa., Markus G. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis //Journal of Hepatology. - 2014 -vol. 60 Pp. 197–209.
8. Obloqulov, A. R., Oblokulova, Z. I., & Elmurodova, A. A. (2020). Virologic response in the treatment of infection with antiviral drugs. //World Journal of Pharmaceutical Research, 9(9), 87-92.

Қабул қилинган сана 09.02.2022

