



## ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗЛИ БЕМОРЛАРДА ИЧАК ДИСБАКТЕРИОЗИ

Ахмедова М.Д.<sup>1</sup>, Султонова Г.Ю.<sup>1</sup>, Мирзажонова Д.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

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

### ✓ Резюме

**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. **Клиник текширишлар натижасида** 68 (75,5%) нафар беморларда ичак дисбактериози аниқланди. Бу эса, метеоризм ( $p=0,01$ ), 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.

**Калит сўзлар:** жигар циррози, ичак микрофлораси, пробиотик.

## ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ахмедова М.Д.<sup>1</sup>, Султонова Г.Ю.<sup>1</sup>, Мирзажонова Д.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>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 проявлялась метеоризмом ( $p=0,01$ ), вздутиями, неустойчивость стула, ноющими болями в околопупочной области и нижней части живота. Частота выявления нарушений кишечной микрофлоры зависела 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.D.<sup>1</sup>, Sultonova G.Yu.<sup>1</sup>, Mirzajonova D.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Republican 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.

## Долзарблиги

Жигар циррози (ЖЦ) – замонавий тиббиётнинг асосий муаммоларидан бири ҳисобланади. Ҳозирги 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 таниқли ва хорижий олимларнинг фикрига кўра ушбу омиллардан бири, ичак дисбактериози мавжудлиги [2,6].

Одам организмида нормал ичак микрофлораси кўп вазибаларни бажарувчи тўлиқ бир экологик тизимни ташкил қилади. Ички ва ташқи ҳар хил омиллар таъсирида ичак микрофлорасининг сифат ва миқдор таркиби ўзгариши мумкин. Бунинг натижасида ичак баръери бузилади ва ичак бўшлиғидаги бактериялар ҳамда уларнинг маҳсулотлари қон айланиш тизимига ўтиб яллиғланиш жараёнларини келтириб чиқаради [7]. Нормал ичак микрофлорасининг сифат ва миқдорини 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 очик 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 эркаklar ва 36 (40%) нафари аёлларни ташкил қилиб, 23 ёшдан 65 ёшгача бўлганларни ўз ичига олди (ўртача ёши  $35\pm 11,7$  йил).

Ушбу тадқиқотда 30 нафар амалий соғломлар эса ўз хохишларига кўра иштирок этишди ва улар контрол гуруҳни ташкил этишди: 17 (56,6%) эркаklar ва 13 (43,3%) аёллар бўлиб, 19 дан 50 ёшгача, ўртача ( $33,6\pm 1,4$ ) йил. Барча 90 та беморлар 2 та гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – 30 та беморлар жигар циррози бўйича симптоматик ва патогенетик даволаш муолажаларини олишган ва ушбу гуруҳ назорат гуруҳини ташкил этишди (НГ). 2-гуруҳ 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 гуруҳни (АГ) ташкил этишди.

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

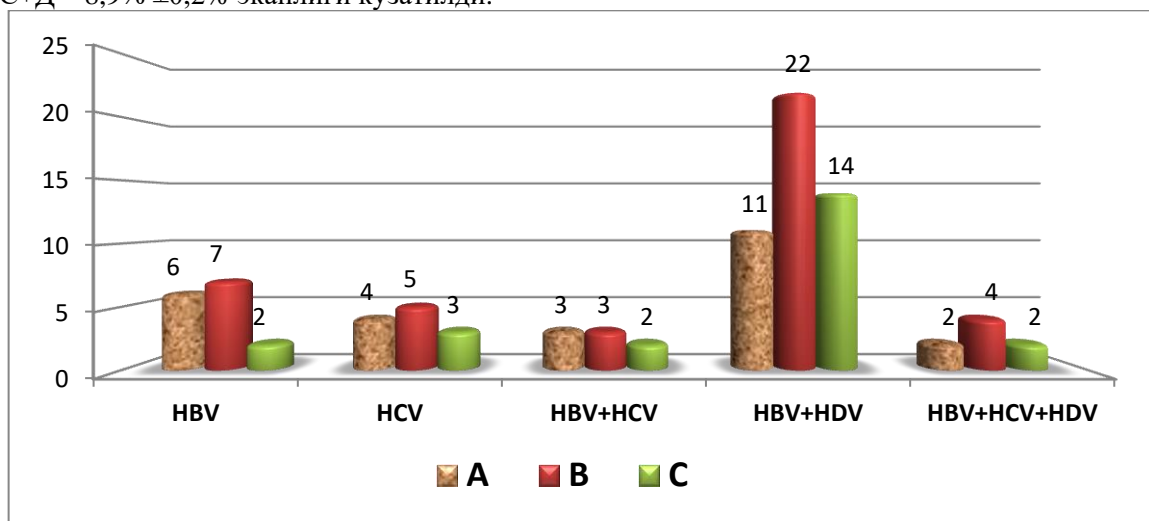
иштирок этмади (алкогольли, дори воситаларидан кейинги ва ҳ.к.), ичак яллиғланиш касалликлари, онкологик касалликлар, ошқозон ости беши касалликлари мавжуд беморлар ҳам тадқиқот учун олинмади.

ЖЦ таъхиси мавжуд анамнез, клиник, лаборатор (умумий оқсил, умумий билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевино, ПТИ миқдори), иммунофермент таҳлил (этиологик агент anti-HbsAg, anti-HDV, anti-HCV аниқлаш диагностик тўплам «Диагностические системы» тест-систем қўллаш 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) қўйилди. ЖЦ оғирлик даражасини аниқлаш учун Child-Turcotte-Pugh таснифидан фойдаланилди. Ичак микрофлорасининг сифат ва миқдорининг ўзгарган кўрсаткичларини аниқлаш нажасни дисбактериозга бактериологик текшириш орқали амалга оширилди.

Тадқиқотдан олинган натижаларни математик таҳлили учун «EXCEL» ва «STATISTICA» программалари статистик пакетидан фойдаланилди. Статистик таҳлиллар Студент ишончилиқ мезонидан фойдаланиб ўтказилди. Ушбу тадқиқот ЎЗРЭМЮКИТИ сурункали гепатитлар бўлимида даволаниб ётган беморларда ўтказилди.

### Натижа ва таҳлиллар

Тадқиқотга киритилган 90 та беморлар клиник–лаборатор кўрсаткичларига 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 аниқландики, яъни асосий қисми 52,2%±29,4% - (ЖЦ) ВГВ+Д натижасида келиб чиққан беморлар ташкил қилди, ВГВ дан кейин келиб чиққанлар эса фақатгина 16,6%±1,9%, С-13,3%±0,86%, энг кам кўрсаткичлар эса В+С ва В+С+Д – 8,9%±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 қуйидагича тақсимланди: 1- гуруҳ - 20 дан 40 ёшгача бўлганлар– 16 (17,7%) нафар беморлар, 2-гуруҳ 41 ёшдан 60 ёшгача бўлганлар– 61 (66,6%), 3-гуруҳ 60 ёшдан катталар – 13(14,4%) нафар беморлар. Улардан аёллар – 32(40%), эркаклар – 58 (60%).

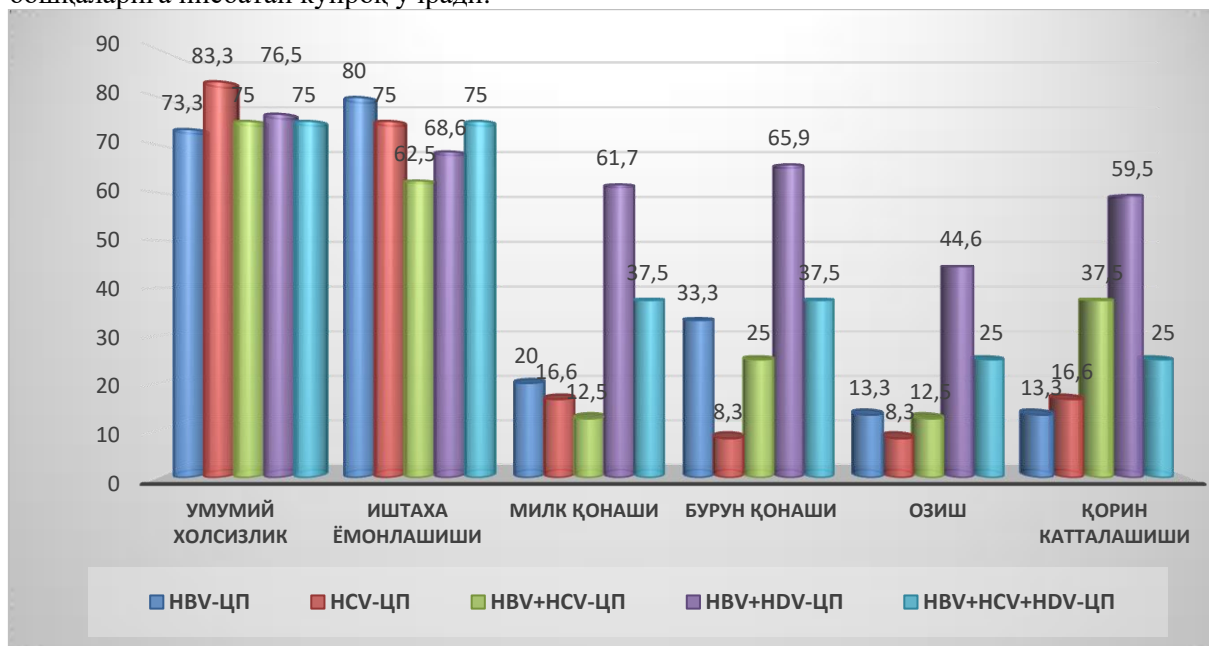
*1- жаadwal*

### ЖЦ билан касалланишнинг жинс ва ёш кўрсаткичлари(абс,%)

	20-40 ёш		41-60 ёш		60 ва катталар		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 кўрсаткичда кузатилди. Милкларни қонаши, бурун қонаши, озиш, қорин ҳажмининг катталашиви 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 синфидаги 35 (51,4%) ва 21(30,8%), ҳамда ЖЦ А синфидаги 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.

№ 2 Жадвал

ЖЦ беморларда дисбактериоз частотаси, n (%)

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 даража).

### № 3 Жадвал

#### Асосий ва назорат гуруҳидаги 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 таёкчаларини 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 кўпайган, *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 кўрсаткичи камлиги кузатилди ( $p < 0,05$ ). Ушбу беморларда *Klebsiella*, *Proteus spp*, *Staphylococcus epidermidis* каби шартли-патоген микроорганизмлар ва дрожжсимон замбруғлар авлоди бўлган *Candida* кучли даражада ўсганлиги аниқланди ( $p < 0,05$ ).

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

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

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

### Хулоса

Дельта агент билан ассоцирланган 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. Ташполотова 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., Балуква 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. Oblokulov, 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