

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОБЛОКУЛОВ АБДУСАТТАР АБДУРАШИДОВИЧ

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА СПОНТАН
БАКТЕРИАЛ ПЕРИТОНИТНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
МЕЗОНЛАРИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.10 - Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

БУХОРО - 2023

УЎК: 616.381 - 002 : 612.017.1 : 616.36 - 004 – 022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Облокулов Абдусаттар Абдурашидович

Вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонитнинг
клиник-иммунологик мезонлари..... 3

Облокулов Абдусаттар Абдурашидович

Клинико-иммунологические критерии спонтанного бактериального
перитонита при циррозе печени вирусной этиологии 23

Oblokulov Abdusattor Abdurashidovich

Clinical and immunological criteria for spontaneous bacterial peritonitis in liver
cirrhosis of viral etiology..... 43

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 46

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

ОБЛОКУЛОВ АБДУСАТТАР АБДУРАШИДОВИЧ

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА СПОНТАН
БАКТЕРИАЛ ПЕРИТОНИТНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
МЕЗОНЛАРИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.10 - Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib1690 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази вирусология илмий тадқиқот институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:	Хамдамов Бахтиёр Зарифович тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар	Мусабаев Эркин Исхакович тиббиёт фанлари доктори, профессор Нуралиев Некқадам Абдуллаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор Таджиев Ботир Мирхашимович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот	Кубан давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли илмий кенгаши асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865)-223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865)-223-00-50).

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ш.Иноятов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н.Казакова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

М.М.Абдурахманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Гепатитнинг В, D ва С вируслари билан ассоциирланган сурункали жигар касалликлари замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Сўнгги ўн йилликларда В, D ва С сурункали гепатитлари билан касалланиш бутун дунёда барқарор ўсиш тенденциясига эга. Гепатотроп вируслар билан касалланган одамларнинг сонини аниқ ҳисоблаш турли ҳолатлар сабабли қийинчиликлар туғдиради. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг янги маълумотларига кўра, «... бутун дунё бўйлаб 325 млн. киши гепатит В ва гепатит С вируслари томонидан чақирилган сурункали инфекция билан яшайди»¹. Спонтан бактериал перитонит жигар касалликларига чалинган пациентларда кенг тарқалган ва оғир асорат бўлиб ҳисобланади. Цирроз билан касалхонага ётқизилган пациентларнинг тахминан 32-40% ида ёки касалхонага мурожаат қилганида ёки госпитализация қилинган пайтда бактериал инфекциялар ривожланади. Уларни ташхислаш муаммолари ҳозирги пайтгача ҳал қилинмаган бўлиб, ўз ечимини кутиб қолмоқда.

Жаҳон миқёсида олиб борилган тадқиқотлар, цирроз ва бактериал инфекциялар билан касалланган беморларнинг 25% ида госпитализация қилиш даврида иккиламчи инфекциялар ривожланади, бу эса ушбу беморларда клиник кечишни янада оғирлаштириши ва қисқа муддатларда ўлимнинг юзага келишининг ошишига олиб келиши исботланган. Жигар циррози кузатилган беморларда энг кўп учрайдиган спонтан бактериал перитонит бўйича бажарилган клиник, вирусологик, бактериологик текширув натижалари асосида самарали ташхислаш ва даволаш усуллари ҳам тавсия этилган. Инфекциялар ривожланишининг хавф омиллари - ошқозон-ичакдан қон кетиши, асцитнинг мавжудлиги, асцит суюқлигида оқсилнинг паст миқдори ва олдин ўтказилган инфекция эпизодлари ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолининг ижтимоий ҳимояси ҳамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштиришга, жумладан, вирусли инфекцияларни даволаш ва профилактикасига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт Стратегиясида кўрсатилган 7 та устувор йўналишнинг 4-қисм 56-мақсадида «... аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг 2022-2023 йилларга мўлжалланган дастурини амалга оширишга йўналтирилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифалари белгиланган. Шунга асосан спонтан бактериал перитонит асоратли жигар циррозининг иммун тизими фаолияти билан боғлиқлигини ўрганиш асосида комплекс эрта ташхислаш ва даволашга янгича ёндашувлар ишлаб чиқиш муҳимдир.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами

¹ ЖССТ нинг гепатит бўйича глобал ҳисоботи, 2017

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-6110-сон Фармони, 2020 йил 12 ноябрдаги «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-4891-сон қарори ва 2022 йил 16 майдаги «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида» ги ПҚ-243-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Спонтан бактериал перитонит клиник кўринишларининг частотаси турлича. Жигар циррозининг асоратлари қорин оғриғи 76-82% ҳолларда, иситма 69-82%, қусиш 10-14%, энцефалопатия 15-20%, диарея 10-11%, ичак парезлари 6-8%, шок 3-10% ҳолатларда қайд қилинган (Huang, С.Н. et al. 2022.). Аксинча, Винницкая Е.В. ва ҳаммуал. (2012), бўйича СБП билан оғриган беморларда оғриқ синдроми фақат 44% ҳолларда, қорин парда кўзгалувчанлик хусусияти белгилари 22% ҳолатларда кузатилади. ТЯЛ белгилари (лейкоцитлар $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$ ва лейкоцитлар формуланинг чапга силжиши 66,7% ҳолларда, тана ҳарорати $>38^\circ\text{C}$ 55,6% да, мос равишда тахикардия ва ҳансираш 41,4 ва 37% да) тез-тез аниқланган. Циррознинг бактериал асоратларини ташхислаш касалликнинг клиник кўриниши ифодаланмаганлиги сабабли кўпинча қийинчиликлар келтириб чиқаради. Баъзида юқумли асоратлар фақатгина жигар энцефалопатиясининг чуқурлашуви сифатида намоён бўлади. Жигар циррозида бактериал инфекцияни аниқлаш учун оддий ва арзон скрининг тестларига С-реактив оксил ва прокальцитонин киради (Jalan R. et al. 2014.). Прокальцитонин умумий бактериал инфекциялари ва хусусан СБП ташхисоти учун потенциал қимматли зардоб биомаркёри сифатида юқори иқтибосли тадқиқотларда таклиф қилинган (Sugihara T. et al. 2017).

Кучко И.В. ва ҳаммуал. (2011) тадқиқотида барча беморлар ва соғлом шахсларнинг қон зардоби маълум даражадаги бета-лактамаза фаоллиги мавжудлиги билан ажралиб туришини исботлаган, келтирилган фаолликнинг ўртача даражаси 61,2% ни ташкил этган бу хусусиятнинг қийматлари 99,2% гача ўзгарган.

Респиратор инфекциянинг кўзиши кузатилган 40 нафар беморда биологик суяқликларнинг бета-лактамаза фаоллиги даражаси тана ҳарорати 38°C дан юқори бўлган шахсларда қон зардобидеги бета-лактамаза фаоллиги сезиларли даражада юқори бўлиб, 70,3% ни ташкил этган. Метаболик ацидознинг оғир кўринишлари бўлган беморларда қон зардобидеги бета-лактамаза фаоллиги даражаси 8,4% ни, компенсацияланмаган респиратор алкалози белгиларида эса 25,7% га етган (Ливерко И.В., ва ҳаммуал. 2016).

Lagadinou M, et al. (2014) ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1ra, TNF-a, STNFRII ва STNFRI нинг асцитик даражаларини ўрганишда бактериал асцит билан касалланган беморларнинг асцит суюқлигида юқори эканлигини, TGF-b1 даражаси эса пастроқ эканлигини исботлаган. Atta S., et al. (2021) тадқиқотларида асцитик суюқликдаги ИЛ-4, ИЛ-6 ва ИЛ-10 даражаси жигар циррози билан касаланган беморларга қараганда гепатоцеллюляр карциномали беморларда сезиларли даражада юқори эканлигини исботлаган. Асцитик суюқликдаги ИЛ-2 ва ИЛ-10 даражаси худди шу беморларнинг қон зардобидаги даражасидан яхшироқ прогностик кўрсаткич бўлиб чиққан (Atta S. et al. 2021).

Асцитик суюқликнинг иммунологияси кўплаб тадқиқотчиларда қизиқиш уйғотган, бироқ, СБПда иммун тизими гуморал ёки ҳужайравий иммунитет тизимининг аниқ ролини аниқлаш учун етарлича батафсил ўрганилмаган. Бу клиник кўринишларга асосланган ташҳисот етарли эмаслигини ва қўшимча тадқиқот усулларини талаб қилади деган хулосага келишимизга имкон берган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (05.2022 PhD 159) «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик ҳолатларни эрта аниқлаш, ташҳислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларини ишлаб чиқиш (2022-2026 й.)» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит мезони сифатида тизимли яллиғланишнинг асосий медиаторларини ўрганиш орқали иммун тизимининг клиник-иммунологик мезонларини ўрганиш ва баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

спонтан бактериал перитонит билан кечадиган вирус этиологияли жигар циррозининг клиник-лаборатор хусусиятлари ва прокальцитониннинг эрта ташҳислашдаги ўрнини ўрганиш ва баҳолаш;

спонтан бактериал перитонит билан кечувчи вирус этиологияли жигар циррози бўлган беморларда қон зардобидаги бета-лактамаза фаоллиги аҳамиятини аниқлаш;

вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган спонтан бактериал перитонитли ва бактериал перитонитсиз беморларда қон зардобидаги, асцит суюқлигидаги яллиғланишни қўлловчи цитокинлар миқдорини аниқлаш;

вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонитнинг пайдо бўлишини башоратлаш ва мониторинг қилишда иммунологик мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида вирус этиологияли жигар циррози ташҳиси аниқланган 118 нафар бемор ва 25 нафар соғлом жалб қилинган.

Тадқиқот предмети сифатида веноз қон, қон зардобиди, асцитик суюқлик, интерлейкинларни аниқлаш учун қон плазмаси олинган.

Тадқиқот усуллари. Мақсадга эришиш учун клиник, иммунологик, биокимёвий, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган беморлар қон зардобидаги прокальцитонин миқдори спонтан бактериал перитонитни эрта ташҳислаш мезони сифатида тавсия этилган;

илк бор спонтан бактериал перитонит кузатилган вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган пациентларнинг катта қисмида бета-лактама қатори антибиотиклари билан даволаш самарадорлигига салбий таъсир кўрсатувчи, қон зардобида бета-лактамаза фаоллигининг юқори даражаси исботланган;

спонтан бактериал перитонит билан касалланган ва ушбу паталогия кузатилган беморлар асцитик суюқлигида ИЛ-1 β даражаси ишонарли ошгани исботланган, бу бактериал асоратли яққол ифодаланган цирротик жараёнининг мавжудлиги билан изоҳланган, шу асосда ИЛ - 1 β асцит жигар циррози фонида бактериал перитонитнинг эрта ташҳисоти ва башоратлаш учун маркер бўлиб хизмат қилиши аниқланган;

спонтан бактериал перитонит билан оғриган циррозли шахслар гуруҳида ИЛ-8 нинг 9 марта ишонарли даражада ошиши аниқланган, бу ИЛ-8 нинг бактериал инфекцияга нисбатан иммун яллиғланиш реакциясини тартибга солувчи муҳим пептид эканлигини кўрсатган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит билан асоратланган шаклларида вақтли ташҳисот мақсадида прокальцитонин миқдорини қон зардобида аниқланиши касалликка вақтли ташҳис қўйиш ва давоси учун амалий аҳамиятга эга эканлиги кўрсатиб берилган;

вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит билан асоратланган беморлар қон зардобида бета-лактамаза ферменти фаоллигининг юқори даражаси аниқланиши асоратнинг профилактикаси ва давосида муҳим аҳамиятга эга эканлиги исботлаб берилган;

вирус этиологияли жигар циррозига чалинган беморлар қон зардоби ва асцитик суюқликда интерлейкинлар дисбаланси мавжудлиги, унинг бактериал асорат билан боғлиқлигини аниқлаш касалликнинг иммунташҳисоти ва давоси учун амалий аҳамиятга эга эканлиги кўрсатиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Илмий ишни бажариш жараёнида олинган натижалар ишончлилиги тадқиқотларда замонавий клиник, иммунологик, биокимёвий, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, етарли миқдордаги клиник материаллар олинганлиги, олинган натижаларни назарий ва амалий тасдиқлаш, маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар маълумотлари билан таққослаганда уларнинг ишончлилиги, олинган хулосаларнинг асосланганлиги, шунингдек тегишли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистонда илк бор вирус

этиологияли жигар циррозида СБП қўшилганда юзага келадиган клиник ва лабораториявий хусусиятлари ўрганилганлиги, тиббий ва ижтимоий аҳамияти кўрсатиб ўтилганлиги; илк бор беморлар қон зардобадаги прокальцитонин миқдори, яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар концентрацияси дисбаланси аниқланганлиги; илк бор вирус этиологияли жигар циррозида беморларнинг асит суюқлигидаги ИЛ-1β миқдорининг меъёрга нисбатан ошганлиги жигар циррози фонидида бактериал перитонитнинг эрта ташҳисоти ва башорати учун маркер сифатида қўллашни тавсия этилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти вирус этиологияли жигар циррозида клиник кечиш хусусиятлари ўзлаштириш, қон зардобадаги прокальцитонин, иммунологик хусусиятларнинг аниқланганлиги, қон зардобадаги бета-лактамаза ферменти фаоллигининг юқори даражаси аниқланиши касалликни даволаш учун амалий аҳамиятга эгаллиги кўрсатиб берилганлиги, ишлаб чиқилган ташҳисот ва даволаш алгоритми амалиёт врачини спонтан бактериал перитонит қўшилиши вақтли аниқлаши ва даволаш самарадорлигини ошишига замин яратиши аниқланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонитнинг клиник-иммунологик мезонларини аниқлаш ва баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит келиб чиқиши бирламчи профилактикасини ва давосини шакллантириш имконини берган “Вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит белгилари сифатида яллиғланиш медиаторларини ўрганишнинг ташҳисий аҳамияти” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 майдаги № 8н-р/474 - сон хулосаси). Ушбу услубий тавсиянома вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит келиб чиқиши бирламчи профилактикаси ва давосига концептуал ёндашиш имконини берган;

вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит белгилари сифатида яллиғланиш медиаторларини ва қон зардобадаги прокальцитонин миқдорини ўрганишнинг ташҳисий аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар амалий соғлиқни сақлашга, хусусан, Республика шошилинич тез ёрдам илмий маркази Бухоро филиали, Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 27 майдаги 8н-з/254-сон хулосаси). Жорий этиш натижасида вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонит ташҳисоти такомиллаштирилган, ташҳислашда қон зардобадаги прокальцитонин миқдорини ва цитокин статусини аниқлаш катта аҳамият касб этиши кўрсатиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация

мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, диссертация тадқиқоти бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг илмий ва амалий натижалари ўз ифодасини топган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Вирус этиологияли жигар циррозида спонтан бактериал перитонитнинг клиник-иммунологик тавсифи замонавий тасаввурлари»** деб номланган биринчи бобида сўнгги йиллардаги адабиётлар материаллари таҳлили батафсил ёритилган. Маҳаллий ва хорижий тадқиқотчиларнинг илмий ютуқлари замонавий даражада чуқур таҳлил қилинган, шарҳда СБП нинг этиологияси ва патогенези ҳақидаги замонавий ғоялари, спонтан бактериал перитонитнинг клиник-эпидемиологик кўринишларининг хусусиятлари ва уларнинг ташҳисот учун аҳамияти, жигар циррози бактериал инфекцияларининг биомаркёрларининг ташхисий аҳамияти, бета-лактам антибиотиклари билан этиотроп даволашнинг самарадорлигини камайтирадиган макроорганизм омиллари, СБП билан асоратланган декомпенсацияланган жигар циррозида цитокин ҳолати хусусиятлари ҳақидаги тавсифлар берилган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморларнинг клиник тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида муаммонинг ечимини таъминловчи тадқиқот материали ва усуллари келтирилган.

Вирус этиологияли жигар циррози билан оғриган беморларни клиник кузатишлар, лаборатор ва инструментал текширишлар Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Вирусология илмий тадқиқот институти ҳамда иммунологик тадқиқотлар эса Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва одам геномикаси институтининг фундаментал иммунология лабораториясида ўтказилган.

I-асосий гуруҳга СБП вирус этиологияли жигар циррози билан оғриган 60 нафар бемор, II-асосий гуруҳга вирус этиологияли жигар циррози қўшилиб келувчи ташхис тасдиқланган 58 нафар бемор жалб қилинган. Назорат сифатида 20 нафар соғлом одам ҳам текширилган.

Тадқиқот иши 2018 дан 2022 гача олиб борилган ва ушбу тадқиқотда иштирок этган беморларнинг умумий сони 118 кишини ташкил этган.

Беморларнинг жинси, ёши ва касалликнинг оғирлиги бўйича назорат гуруҳи беморларнинг асосий гуруҳига мос бўлган. Таққослаш гуруҳи куйидаги кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда тасодифий танлаш йўли билан шакллантирилган: беморларнинг ёши 65 ёшдан ошмаган ва улар иктерик даврнинг 10 кунидан кечиктирмай, ҳеч қандай бирга келадиган касалликларсиз касалхонага ётқизилган.

Вирус этиологияли ЖЦ ташҳисоти эпидемиологик анамнез, касаллик тарихи, клиник маълумотлар асосида қўйилган: ўнг қовурға остида оғриқ, эркин суюқлик туфайли қорин ҳажмининг катталашиши, терининг ва кўз склерасининг сарғайиши, тил юзасида оқ бляшка, «сарут медусае» нинг мавжудлиги, пальмар эритема, ўргимчак томирлари каби жигар белгилари, милк ва бурундан қон кетиш, шунингдек, лаборатория маълумотларига асосланган.

Беморларда ЖЦ мавжудлиги жигар эластометрияси ёрдамида тасдиқланган. СБП ташҳисоти эса асцит суюқлигида камида $250/\text{мм}^3$ микдориди таёқча ядроли лейкоцитлар (ТЯЛ) аниқланиши ва экмада битта бактериял штаммининг ўсиш натижасига асосланган.

СБП ташҳиси Халқаро асцитларни ўрганиш клубининг тавсиялари асосида тавсия этилган ташҳисот мезонларини ҳисобга олган ҳолда ўрнатилган, унга кўра СБПнинг 3 та варианты ажратилган.

Тадқиқот маълумотларини статистик қайта ишлашда ўртача арифметик катталиқни (M) ҳисоблаш билан вариацион статистика усули, ўртача арифметик катталиқ хатоликлари ($\pm m$) ва нисбий катталиқ (частота %) ларда қўлланилган. Олинган ўзгаришларнинг статистик аҳамияти ўртача катталиқлар билан таққосланиб, Стьюдент мезони бўйича аниқланган (t) ва бунда хатоликлар эҳтимоли ҳисобланган (P). Статистик аҳамиятга эга бўлган ўзгаришлар учун тўртта муҳим даража қабул қилинган: юқори – $P < 0,001$, ўртача – $P < 0,010$, паст $P < 0,050$, аҳамиятсиз $P > 0,050$.

Диссертациянинг «**Вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган беморларда спонтан бактериял перитонитнинг клиник-лаборатор хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида беморларда СБПнинг клиник-лаборатор хусусиятлари бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Гуруҳларда жинс бўйича тақсимланиш шуни кўрсатадики, биринчи гуруҳдаги 60 нафар беморнинг 38 нафари (63,3%) эркак ва 22 нафари (36,7%) аёл, иккинчи гуруҳдаги 58 нафар беморнинг 27 нафари (46,55%) эркак ва 31 нафари (53,4%) аёлдир. Шуни таъкидлаш керакки, СБПнинг учраш эҳтимолиги эркакларда юқори.

1-гуруҳдаги касал эркакларнинг ўртача ёш кўрсаткичи $48,4 \pm 10,1$ ёшни, аёлларда эса $43,1 \pm 14,8$ ёшни ташкил этган. 2-гуруҳдаги беморларнинг ёш кўрсаткичлари биринчисидан фарқ қилмаган ва мос равишда $45,5 \pm 10,1$ ёш ва $52,2 \pm 13,07$ ёшни ташкил этган.

Беморларнинг ҳар иккала гуруҳдаги касалликнинг давомийлиги бир ойдан бир неча йилгача бўлган, уларнинг кўпчилиги мос равишда 46,7% ва 41,4%, бу жигар циррозига бир неча йил олдин ташхис қўйилганлигини кўрсатган.

Гуруҳлар ўртасида касалликнинг юзага келиш частотаси таҳлили шуни кўрсатганки, 1-гуруҳда цирроз кўпинча 51-60 ёшда 17 (28%) кишида аниқланган бўлиб, унинг асосий қисмини эркаклар 12 (20%) ва 5 (8,3%) нафарини аёллар ташкил қилган. Биринчи гуруҳдан фарқли ўларок, 2-гуруҳда 41-50 ёш тоифасида, асосан, 10 (17%) нафар эркаклар ва 6 (10%) нафар аёлларда цирроз аниқланган.

Ушбу маълумотлар хорижий эпидемиологик тадқиқотлар натижаларига, айниқса, Россия Федерациясининг турли минтақаларидан 50 000 дан ортиқ беморларни олган Ивашкин В.Т. (2014) натижаларига мос келади.

Текширилаётган беморларнинг асосий клиник манзараси умумий ҳолсизлик 102 (86.4%), иштаҳанинг йўқолиши 74 (62.7%), кўнгил айниши ва қусиш 51 (43.2%), тери қичиши 25 (21.2%) ва 71 (60.2%) қорин оғриғи, 70 (59.3%) нафарида субфебрил иситма, 19 (16.1%) юқори иситма, 50 (42.4%) нафарида яққол ифодаланган сариклик, 43 (36.4%) нафарида эса ўртача ифодаланган сариклик, 71 (60.2%) нафарида спленомегалия, 61 (51.7%) нафар беморда шишлар кузатилган.

Беморларни ўрганишда «томир юлдузчалари» 75 (63.6%), пальмар эритема 43 (36.4%), қизилўнғач томирларининг варикоз кенгайиши 68 (57.6%) нафарида қайд этилган. Бурундан қон кетиш ҳолатлари 47 (39.8%) нафар беморда кузатилган.

Бундан ташқари, таққослаш гуруҳларидаги беморларда шикоятлар ва клиник белгиларнинг давомийлигини қиёсий таҳлил қилганда улар орасидаги сезиларли фарқлар аниқланган. Қиёсий таҳлил натижалари шуни кўрсатганки, 2-гуруҳдаги беморларда СБП (1-гуруҳ) билан оғриган беморлардан фарқли ўларок, клиник белгиларнинг яхши ифодаланмаганлиги кузатилган. Ушбу гуруҳдаги беморларда етакчи клиник аломатлар теридаги қичишиш ($52 \pm 15,6\%$) ва жигар ультратовуш текшируви натижаларига кўра, асосан симптомларсиз кечган спленомегалия бўлган (1-жадвал).

Иккинчи гуруҳдаги беморларнинг аксариятида астеновегетатив синдром кузатилиб, у умумий ҳолсизлик ва иш қобилиятининг пасайиши билан тавсифланади (гуруҳнинг умумий сонининг $84,1 \pm 9,03\%$), биринчи гуруҳдаги беморларда эса бу белгиларнинг учраш эҳтимоллиги $89,4 \pm 8,3\%$ ни ташкил этган. Иккинчи гуруҳдаги беморларнинг $72,3 \pm 15,4$ фоизида диспептик белгилар, хусусан, эпигастрал соҳадаги оғирлик ҳисси, иштаҳанинг пасайиши ва вақти - вақти билан жигилдон қайнаши пайдо бўлган. 2-гуруҳдаги беморларда қориндаги оғриқлар $65 \pm 14\%$, 1-гуруҳ беморларида эса бу кўрсаткич $76 \pm 13\%$ ни ташкил этган.

Такқослаш гуруҳларидаги беморлар субъектив шикоятларининг ўртача давомийлиги ($M \pm m$)

Гуруҳлар	Ҳолсизлик	Қоринда оғриқ	Кўнгил айниш, қусиш	Иштаҳанинг пасайиши	Теридаги қичишиш
1-гуруҳ (n=60)	8,4±2,7	7,2±2,7	6,5±2,4	7,19±2,76	5,48±3,23
2-гуруҳ (n=58)	8,3±1,9	6,5±2	7,2±2,2	7,12±1,96	5,12±2,09

Тери ва кўз склерасидаги сарғайишлар, тилнинг оқ караш билан қопланганлиги, “carut medusae” борлиги ва пальмар эритема, томир юлдузчалари, танглай ва бурундан қон кетиш каби белгиларни аниқлаш мақсадида объектив кўрув ташкиллаштирилган.

Жигар касалликларида тери қопламларидаги сариклик турли интенсивликда: тўқ кулрангдан ёрқин тўқ сарик ранггача ўзгарган, бу эса ўз навбатида билирубин ва унинг метаболик маҳсулотларининг терида чўкиши натижасида юзага келган. Сариклик кўпинча кўз ва шиллик пардалар склерасига таъсир қилган: оқ ўрнига улар сарик рангга айланган.

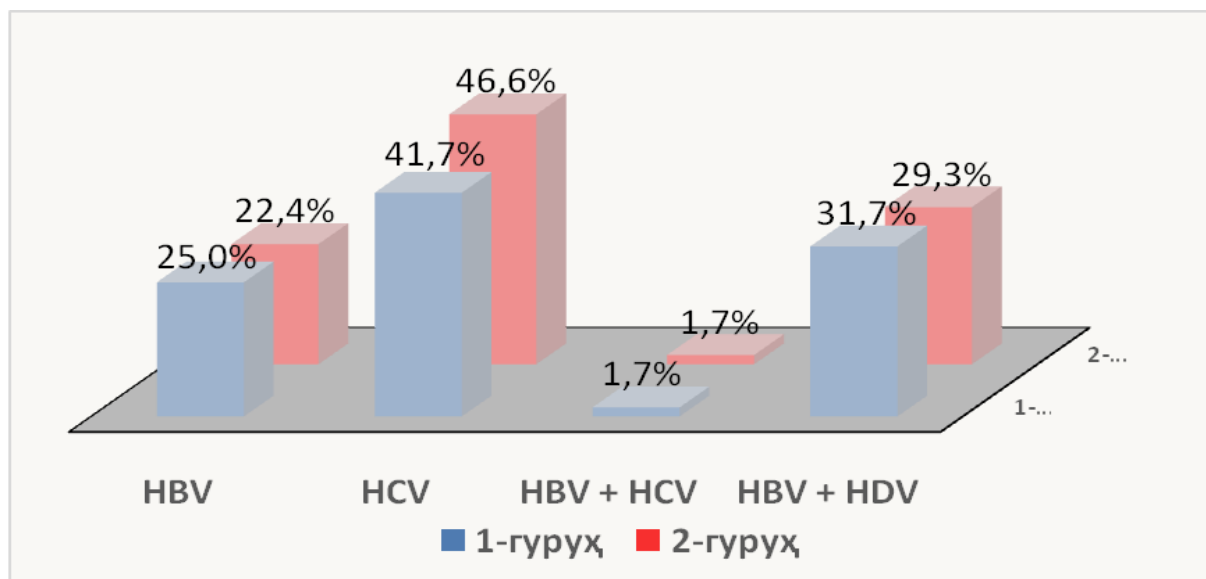
Беморларни объектив кўрув давомида, 1-гуруҳда даволаниш даврида тери қопламлари ва кўз склераси сарғайиши мос равишда 8,35±2,17 ва 9,92±3,16 кун давом этган бўлса, 2-гуруҳдаги беморларда бу шикоятларнинг давомийлиги мос равишда 6,33±2,69 ва 6,11±2,28 ни ташкил этган, бу биринчи гуруҳдаги беморлар кўрсаткичларидан сезиларли даражада кам бўлган.

Пальмар эритема ёки «жигар» кафти - бу иккала кафтнинг ҳатто қизариши билан ифодаланадиган ҳолат айрим жигар касалликларининг кичик аломатидир. Пальмар эритема портал венада қон айланишининг бузилиши туфайли пайдо бўлиб, артериовеноз анастомозларнинг шаклланишига олиб келган. Кафтларнинг қизариши тери ва бошқа аъзоларнинг нормал озиқланиши учун томирлар ва артерияларни боғлайдиган қўшимча томир шохлари ҳосил бўлганда пайдо бўлган.

1-гуруҳдаги беморлардаги пальмар эритема белгилари 2-гуруҳга нисбатан ўртача 1 кун кўпроқ давом этиб, мос равишда 9,63±2,68 ва 8,93±1,98 кунни ташкил этган. Томир юлдузчалари белгиларининг сақланиб қолиш кўрсаткичларидаги фарқ ҳам шунга ўхшаш натижаларга эга бўлиб, давомийлиги 9,28±0,68 ва 8,13±2,16 кунни ташкил этган. Шунингдек, ЖЦ билан касалланганда томир юлдузчаларнинг пайдо бўлишини зарарланган жигардаги цитохром тизими эстерогенни конформация қилиш хусусиятининг бузилиши билан боғлаш мумкин. ЖЦ ташхисининг вирус этиологиясини аниқлаш учун вирус билан инфицирланганлигини ифодаловчи маркерлар HBV, HDV, HCV полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) билан аниқланган.

Улар орасида 1-гуруҳда HBV - 15 (25%) беморда, HCV - 25 (41,7%), HBV + HCV - 1 (1,67%), HBV + HDV - 19 нафарда (31,7%) қайд этилган.

Иккинчи гуруҳда HBV 13 (22,4%) беморда, HCV 27 (46,6%) беморда, HBV+HCV – 1 (1,72%), HBV+HDV – 17 (29,3%) беморда қайд этилган) (1-расм).



1- расм. Беморларнинг нозологик шакллар бўйича тақсимланиши

СБП (1-гуруҳ) бўлган беморларда умумий билирубин $70,2 \pm 7,1$ мкмоль/л, боғланган $35,2 \pm 4,8$ ва боғланмаган билирубин $45,6 \pm 4,2$ ўртача қийматларини ўрганишда СБП бўлмаган беморларга (2-гуруҳ) нисбатан 2 дан 2,5 мартагача ўсиши аниқланган. 2-гуруҳда мос равишда $27,7 \pm 8,6$, $14,9 \pm 6,4$ ва $22,75 \pm 7,1$ ($p < 0,05$). Умумий билирубиннинг кўпайиши ҳар доим жигар патологияларининг мавжудлиги билан боғлиқ бўлиб, бевосита билирубин сафро чиқиши бузилишини англатади, билвосита биллурибин қизил қон ҳужайраларининг ўлим даражаси юқори эканлигини кўрсатган.

1-гуруҳдаги беморларда АЛТ фаоллиги ўртача $108,7 \pm 6,4$ Б/л ни ташкил этган, бу 2-гуруҳнинг ўртача кўрсаткичларидан $78,6 \pm 5,7$ га 1,38 баравар юқори ($p < 0,05$). Қонда АЛТ фаоллигининг ошиши фермент билан бойитилган ҳужайраларнинг шикастланиши ёки ҳалокатини кўрсатган.

ЖЦ СБП (1-гуруҳ) ривожланиши шаклида асоратлар ривожланиши билан кечган беморларда, ЖЦ СБП (2-гуруҳ) шаклида асоратлар ривожланмасдан ўтган беморлардан фарқли ўларок, гипоальбуминемия нисбатан паст даражада кузатилган. Биринчи гуруҳ беморлари қонидаги умумий оксил концентрацияси $27,2 \pm 2,3$ оралиғида, иккинчи гуруҳ беморларида эса бу кўрсаткич $31,2 \pm 4,7$ ни ташкил этган. Бу эса беморларнинг иккала гуруҳида ҳам жигарнинг оксил ҳосил қилиш функциянинг пасайишини кўрсатган.

Бундан ташқари, СБП (1-гуруҳ) $0,73 \pm 0,14$ бўлган беморларда фибриноген миқдорининг ўртача кўрсаткичлари СБП (2-гуруҳ) $2,8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) бўлмаган беморларга қараганда 3,83 марта паст бўлган. Шунини таъкидлаш керакки, 2-гуруҳдаги фибриноген даражаси минимал қийматлар

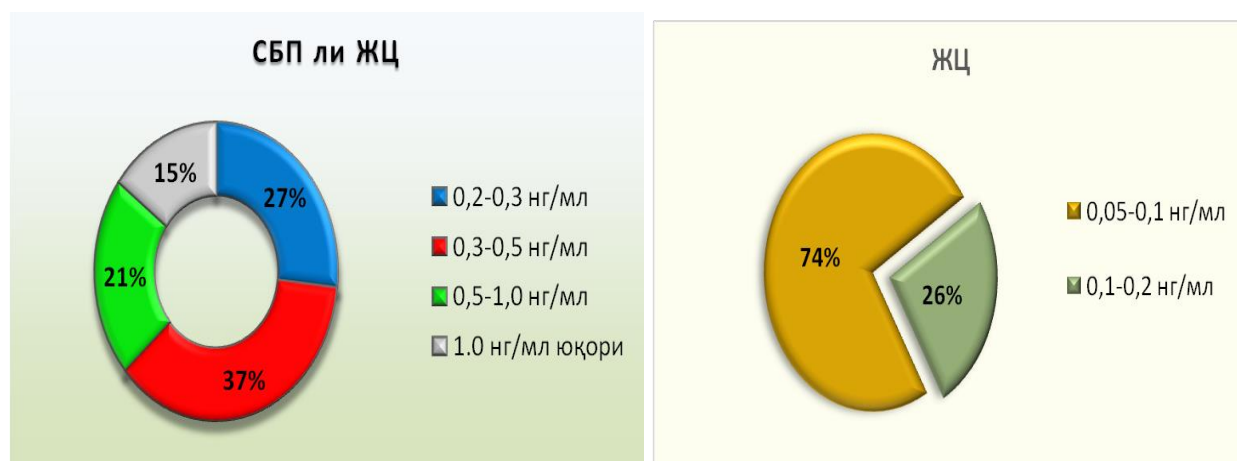
доирасида ўзгариб турган. Гипофибриногенемияга фибриноген синтезининг камайиши ёки сарфланиши кўпайиши, шунингдек, фибринолиз жараёнининг фаоллашиши оқибатида ривожланган.

ЖЦ нинг бактериал асоратларини ташҳислаш касалликнинг клиник кўриниши яққол ифодаланмаганлиги туфайли кўпинча қийин. Баъзида юқумли асоратлар фақат жигар энцефалопатиясининг кучайиши сифатида намоён бўлади. Циррозда бактериал инфекцияни аниқлаш учун оддий ва арзон скрининг тестлари орасида С-реактив оқсил ва прокальцитонин мавжуд.

Прокальцитонин кўпгина тадқиқотларда умумий бактериал инфекцияларни ва хусусан, СБП ташҳисоти учун потенциал қимматли плазма биомаркери сифатида таклиф қилинган.

Вирус этиологияли циррознинг декомпенсацияси босқичида юзага келган СБП (1-гурух) барча беморларда ПКТ даражаси $0,88 \pm 0,04$ бўлган, СБП билан асоратланмаган (2-гурух) беморларга $0,08 \pm 0,02$ нисбатан ишончли даражада ($p=0,05$) 10 баравар юқорилиги қайд қилинган.

Биринчи гуруҳдаги беморларнинг қон зардобидида ПКТ даражасининг ошишини таҳлил қилганда, 26,7% (16 нафар) ида 0,2-0,3 нг/мл, 36,8% (21 нафар) 0,3-0,5 нг/мл, 21,7% (13 нафар) 0,5-1,0 нг/мл, 14,8% (10 нафар) эса 1.0 нг/мл юқори кўрсаткичлар қайд қилинган бўлса, назорат гуруҳи беморларининг 74,2% (43 нафар) 0,05-0,1 нг/мл, 25,8% (15 нафар) 0,1-0,2 нг/мл қайд қилинган (2-расм). Таҳлил натижаларидан кўриниб турибдики, СБП билан асоратланган беморларда яллиғланиш маркери ПКТ 0,2 нг/мл ошиши бактериал инфекцияни кўшилганидан далолат берган ва антибактериал даво воситаларини буюришда кўрсатма бўлади.



2- расм. Такқослаш гуруҳларида ПКТ даражасининг ўртача қийматлари (%)

2-расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, жигарнинг функционал ҳолатини тавсифловчи лаборатория кўрсаткичлари қийматларида I ва II гуруҳ беморлари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланган.

Ўрганилган қон гуруҳларида биокимёвий таҳлилнинг якуний босқичи С-реактив оксил миқдорини ўрганиш бўлган. Биз 1-гуруҳдаги С-реактив оксил даражаси $32,4 \pm 8,23$ ни ташкил этиб, 2-гуруҳга нисбатан 3,75 мартага ($p < 0,05$) ўсганлигини аниқладик. Қонда С-реактив оксилнинг юқори даражаси тўқималарнинг сезиларли даражада шикастланиши, яллиғланиш, инфекция ва вирус мавжудлигини кўрсатган.

Жигарнинг функционал ҳолатини тавсифловчи лаборатория кўрсаткичлари қийматларида I ва II гуруҳ беморлари ўртасида статистик жиҳатдан ишонарли фарқлар аниқланган.

Ушбу кўрсаткичларга асосланиб, қон зардобидаги ПКТ даражаси бактериал инфекцияларни ташхислаш учун маркер ҳисобланади ва вирус этиологияли ЖЦ ҳамда СБП бўлган беморларда эрта инвазив бўлмаган ташхис учун маркер сифатида тавсия этилади деган хулосага келиш мумкин.

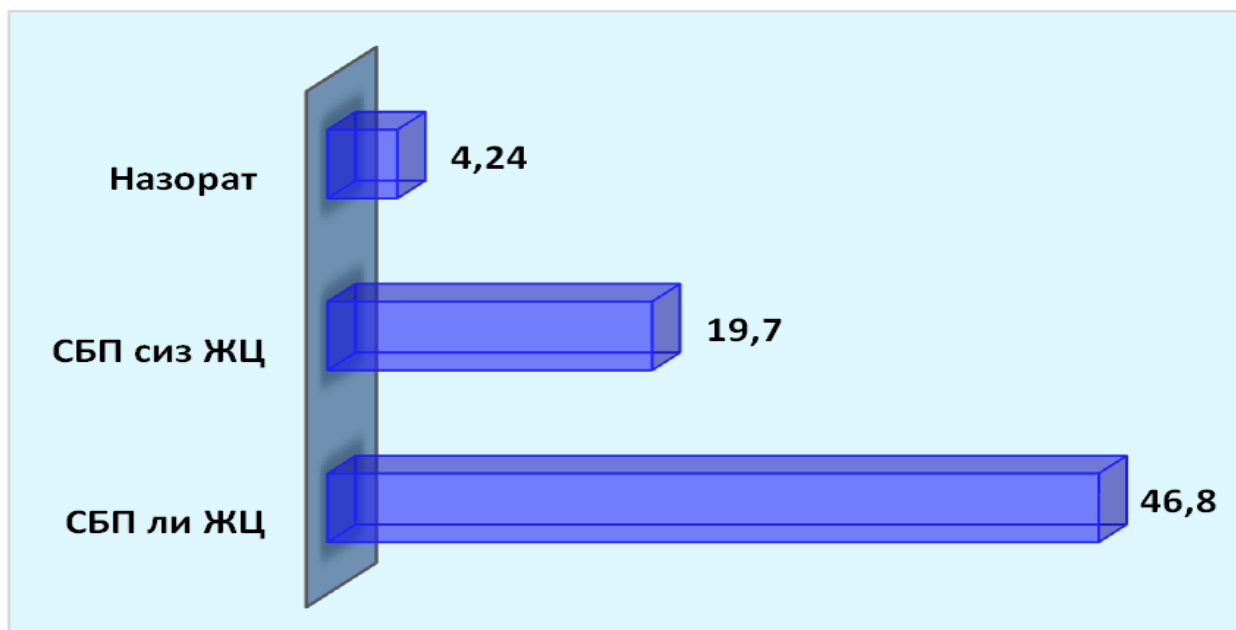
Бундан ташқари, ўрганилган 40 нафар беморда β-лактама антибиотикларига чидамлилиқ мавжудлиги ўрганилган, яъни барча беморларда β-лактама антибиотикларига чидамлилигини аниқлаш учун бактериологик усул ўтказилган, бу беморларни 2 кичик гуруҳга бўлиш учун асос бўлган. 1-кичик гуруҳ - β-лактама антибиотикларига чидамлилиги 13,4% дан ортиқ бўлган беморлар ва 2-кичик гуруҳ - β-лактама антибиотикларига чидамли бўлмаган беморлар, уларнинг қаршилиги 8,7% - 13,3%. Тадқиқот давомида 34 (85%) беморда β-лактама антибиотикларига резистентлиқ мавжудлиги, бу гуруҳдаги касаллиқнинг клиник кечиши мураккаб эканлиги ва юқоридаги даволаш самараси кам бўлганлиги, 6 нафариди (15%) эса β-лактама антибиотикларига қаршилиқ аниқланмаган ва клиник кўрсаткичлар нисбатан паст бўлган, уларнинг қиймати $33\% \pm 0,11$, минимал 10% ва максимал 46% бўлган.

Шундан келиб чиққан ҳолда, беморларнинг кўпчилиги β-лактама антибиотикларига чидамли, шунинг учун даволаш самарадорлигини ошириш учун ушбу гуруҳ антибиотикларини кенг спектрли антибиотикларнинг бошқа гуруҳлари билан алмаштириш керак деган хулосага келиш мумкин.

Назорат остидаги иккала гуруҳ беморларининг қонида иммунологик кўрсаткичларни ўрганиш ва олинган маълумотларни таққослаш мақсадида олинган назорат гуруҳидаги беморлар бир хил ёш ва жинсдаги 20 нафар соғлом шахслардан иборат бўлган.

Иммунологик тадқиқотлар маҳаллий ва тизимли яллиғланиш жараёнлари ривожланишида муҳим рол ўйнайдиган иммун тизими асосий гуруҳ цитокинларини ўрганиш мақсадида ўтказилган. Кузатув остидаги беморлар периферик қон зардобидаги - ИЛ- 1β, ИЛ-6 ва ИЛ-8 цитокинлари ўрганилган.

СБП ли ЖЦ кузатилган беморлар, перитонитсиз беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар периферик қон зардобидаги яллиғланишни қўлловчи цитокинлар миқдори солиштирилганда яққол фарқ мавжудлиги кузатилган.

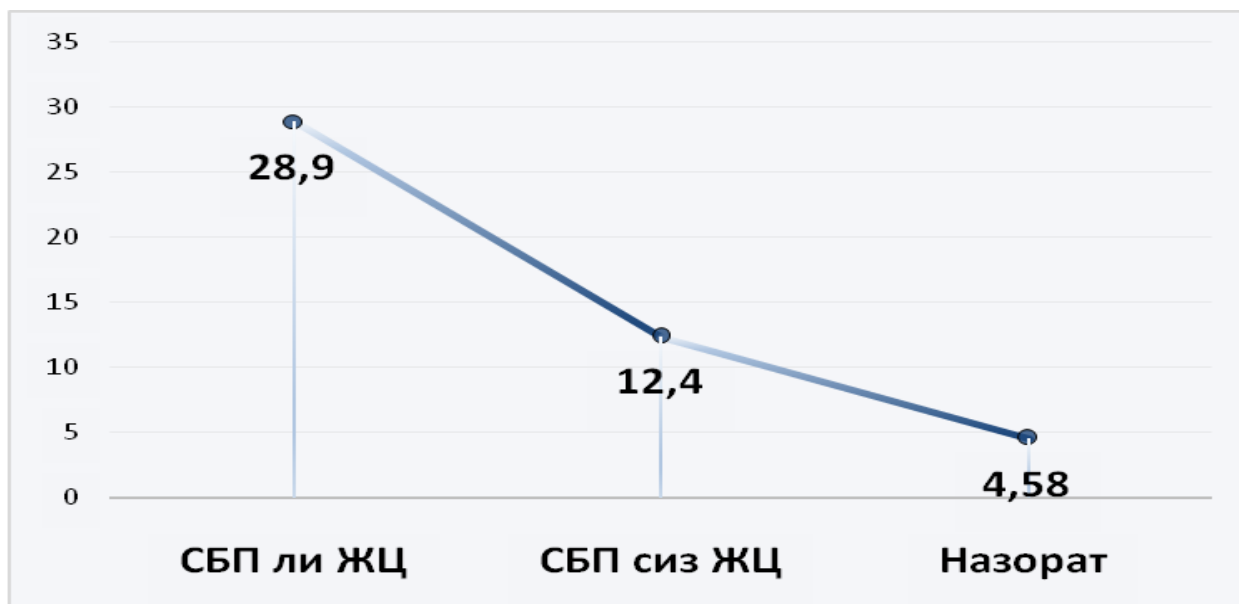


3-расм. Спонтан бактериал перитонитли жигар циррозидаги ИЛ-1β, (пг/мл)нинг таққослама тавсифи

СБП ли беморларда ИЛ-1β нинг қон зардобидаги даражаси $46,8 \pm 2,45$ пг/мл, перитонитсиз беморларда эса $19,7 \pm 1,55$ пг/мл ни, назорат гуруҳида эса $4,24 \pm 1,18$ пг/мл ни ташкил этганлиги аниқланган. Кўришиб турибдики, перитонитли циррозли беморларда ИЛ-1β даражаси меъёридан 11 марта, перитонитсиз беморларга нисбатан эса 2.4 марта юқори бўлган.

Шундай қилиб, СБП ли жигар циррози ва перитонитсиз циррозли беморларнинг иккала гуруҳида ҳам периферик қондаги ИЛ-1β миқдорининг соғлом шахсларга нисбатан сезиларли даражада ортганлиги, СБП ли ЖЦ мавжуд бўлган беморларда эса перитонитсиз беморларга нисбатан ишонарли даражада юқори эканлигининг гувоҳи бўлинган. Бунга яққол ифодаланган цирротик жараёнга бактериал жараённинг қўшилганли сабаб бўлган деб айтишимиз мумкин. Бу шуни англатадики, ИЛ-1β асцит мавжуд бўлган жигар циррозида юзага келган бактериал перитонит ташхисотида, шунингдек, цирротик жараённинг ўзини ташхислашда ҳам муҳим маркер бўлиб хизмат қилади. Шундай қилиб, ИЛ-1β нинг қон зардобидаги даражаси меъёр даражасига нисбатан СБПли цирроз мавжуд бўлган беморларда 11 марта, перитонитсиз беморларда эса 2,4 марта юқори даражада эканлиги аниқланган.

Кейинчалик СБПли ва перитонитсиз ЖЦ бўлган беморлар периферик қон зардобидаги ИЛ-6 концентрацияси таҳлил қилинган. СБП ли цирроз мавжуд бўлган беморлардаги ИЛ-6 миқдори назорат гуруҳига нисбатан 6,3 марта, бактериал перитонитсиз беморларда эса 2,7 марта ортганлиги кузатилган. Барча қийматлар ишончли бўлган. Шундай қилиб, СБП ли циррозли беморларда ИЛ-6 нинг қон зардобидаги даражаси бактериал перитонитсиз беморларга нисбатан 2,3 марта юқорилиги аниқланган. Таҳлил натижалари 4-расмда келтирилган.



4-расм. Спонтан бактериал перитонитли беморлардаги ИЛ-6, (пг/мл) нинг қиёсий таҳлили

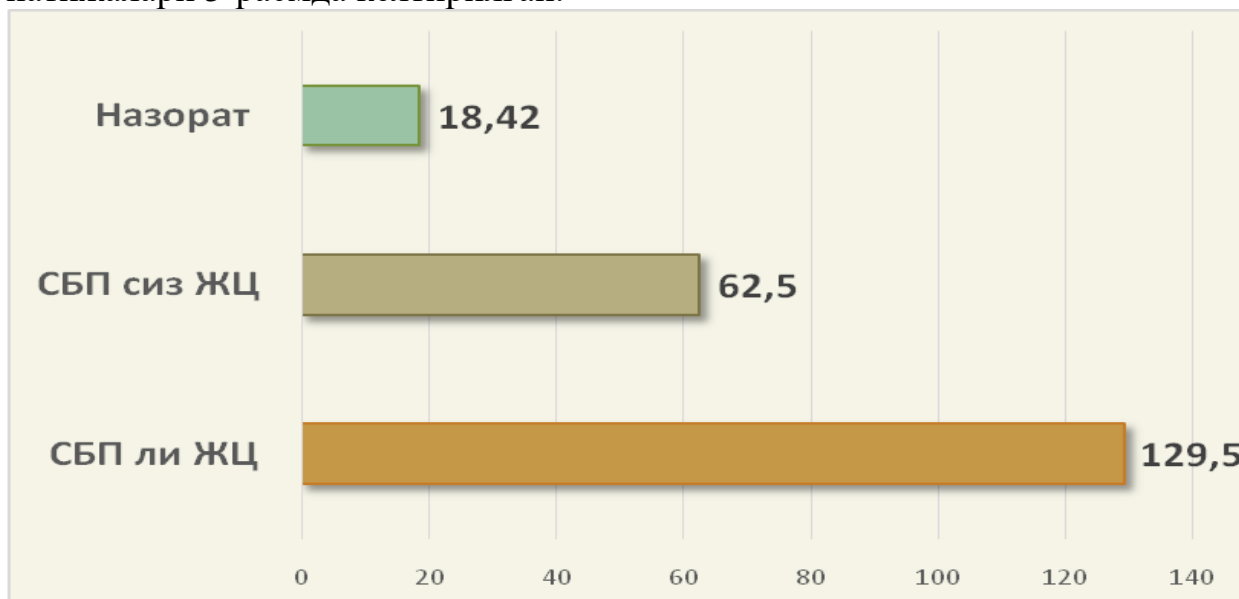
Биринчи навбатда инфекцион жараённинг жадаллашиши, иккинчи томондан жараёнга қўшилган бактериал инфекциянинг ташхисотида ИЛ-6 нинг қон зардобидаги миқдорини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатган.

СБП билан оғриган циррозли беморлар гуруҳида ИЛ-6 ўртача миқдори $28,9 \pm 3,50$ пг/мл ни ташкил қилган бўлса, бактериал перитонитсиз беморлар гуруҳида бу кўрсаткич мос равишда $12,4 \pm 0,68$ пг/мл ни ташкил қилган ($p < 0.05$).

ИЛ-6 қон зардобидаги концентрацияси СБП юзага келган циррозли беморларда назорат гуруҳига нисбатан 6,3 марта, бактериал перитонитсиз беморларда эса назорат гуруҳига нисбатан 2,7 марта ортаганлигини аниқланган. Кўриниб турибдики, ИЛ-6 нинг максимал миқдори СБП кузатилган циррозли беморларда аниқланган. Иккала гуруҳ орасидаги фарқ эса, СБП ли цирроз мавжуд бўлган беморлар гуруҳида СБПсиз беморларга нисбатан қон зардобидаги ИЛ-6нинг концентрацияси 2,3 марта юқори эканлиги кузатилган. Олинган маълумотлар яққол ривожланган сурункали яллиғланиш жараёнидан далолат бериб, давомли яллиғланиш жараёнидан дарак берувчи, яллиғланишга қарши цитокин ҳисобланган ИЛ-6 нинг қон зардобидаги концентрацияси ошганлиги билан тавсифланган.

ИЛ-8 концентрацияси ишончли даражада ортаган. Бу натижа мантиқий жиҳатдан ҳам тўғри ҳисобланади, чунки ИЛ-8 бактериал инфекцияларга нисбатан юқори сезгирликка эга бўлган цитокиндир. Тадқиқот жараёнида СБП ли ЖЦ беморларда ИЛ-8 нинг периферик қон зардобидаги концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан 7 марта ошганлиги, СБП сиз циррозли беморларда эса тегишли равишда 3.4 марта ошганлиги аниқланган. Барча натижалар ишончли даражада бўлган. СБП ли циррозли беморлар гуруҳидаги периферик қондаги ИЛ-8 концентрацияси, СБПсиз циррозли

гуруҳ беморларига нисбатан 2.3 марта юқори эканлиги аниқланган. Таҳлил натижалари 5-расмда келтирилган.



5-Расм. Спонтан бактериал перитонитли беморлардаги ИЛ-8, (пг/мл) нинг қиёсий таҳлили

Олинган маълумотлар жадалланувчи ЖЦ фонидида бактериал яллиғланиш ривожланиш жараёни ташхисотида ИЛ-8 муҳим ташхисий аҳамиятга эга эканлигини кўрсатган. ИЛ-8 нинг ўртача қиймати СБПли циррозли беморларда $129,5 \pm 14,73$ пг/мл ни, СБП сиз циррозли беморларда эса мос равишда $62,5 \pm 3,26$ пг/мл ни ташкил қилган ($p < 0,05$). Иккала беморлар гуруҳида ҳам ИЛ-8 нинг периферик қон зардобидидаги концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан ишонарли даражада юқори бўлган. Лекин СБП ли циррозли беморларда СБПсиз циррозли беморларга нисбатан ИЛ-8 концентрацияси бир неча марта юқорилиги аниқланган. Бунга сабаб, ИЛ-8 бактериал табиатли яллиғланиш жараёнига нисбатан юқори сезгирликка эга эканлиги, деб айтиш мумкин. ИЛ-8 нинг ўзини хемокин – энг кучли яллиғланиш олди пептиди ҳисобланиб, бактериал инфекцияга организмнинг жавоб реакцияси натижасида синтезланади.

СБПли ва СБПсиз беморлар гуруҳлари асцитик суюқлигидаги яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-1 β и ИЛ-8) концентрациясини асосий қийматлари келтирилган (2-жадвал).

2-жадвал

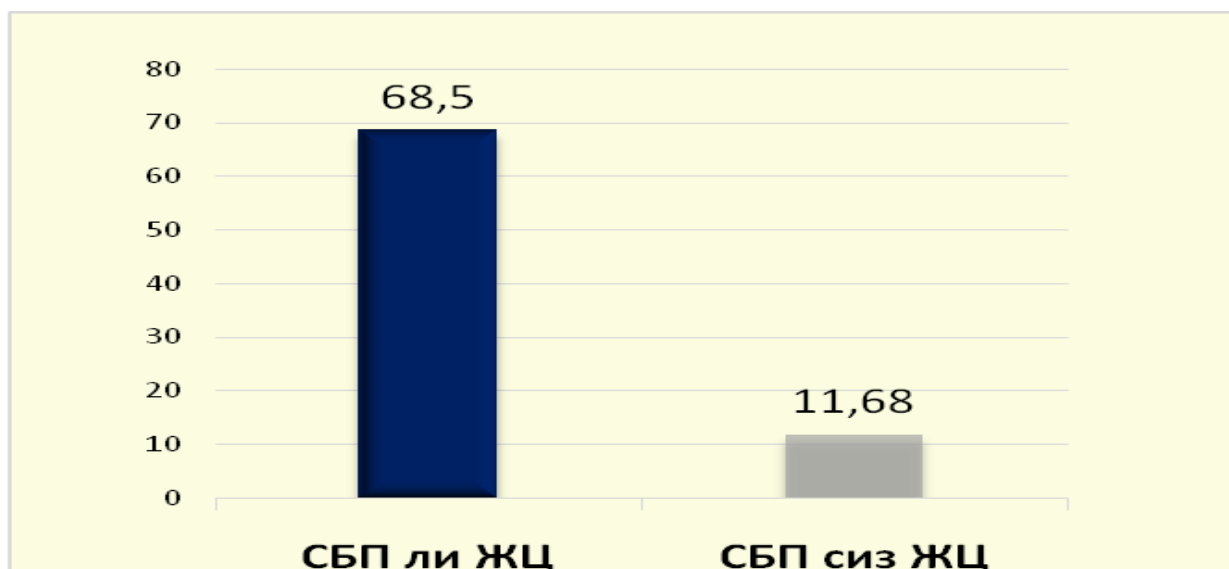
СБПли асцитли беморлар гуруҳидаги асцитик суюқликдаги асосий яллиғланишга қарши цитокинлар тавсифи, $M \pm m$

Беморлар	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-8, пг/мл
СБПли жигар циррози	$68,5 \pm 4,18^*$	$235,6 \pm 18,73^*$
СБПсиз жигар циррози	$11,68 \pm 2,53$	$25,75 \pm 3,66$

Эслатма: * - гуруҳлар орасидаги фарқлар

Кўриниб турибдики, назорат гуруҳида асцитик суюқлик ҳақида ҳеч қандай маълумот йўқ, бу нормада қорин бўшлиғида асцитик суюқлик бўлмаслигини билдирган.

Шундай қилиб, қиёсий таҳлил натижасида СБПли циррозли беморлар гуруҳига нисбатан СБПсиз циррозли беморлар гуруҳида асцит суюқлигида яллиғланиш цитокинларининг ишончли даражада юқори кўрсаткичда эканлигини аниқланган ($p < 0,001$). Асцитик суюқликдаги ИЛ-1 β даражаси СБПли циррозли беморлар гуруҳида $68,5 \pm 4,18$ пг/мл ни, СБПсиз циррозли беморлар гуруҳида эса $11,68 \pm 2,53$ пг/мл ташкил қилган. СБП ли циррозли беморлар гуруҳида ИЛ-1 β миқдори СБПсиз циррозли беморлар гуруҳига нисбатан 5,8 марта юқори кўрсаткични намоён қилган (6 - Расм).



6-расм. СБПли ва СБПсиз циррозли беморларда асцитик суюқликдаги ИЛ-1 β , кўрсаткичлари, пг/мл

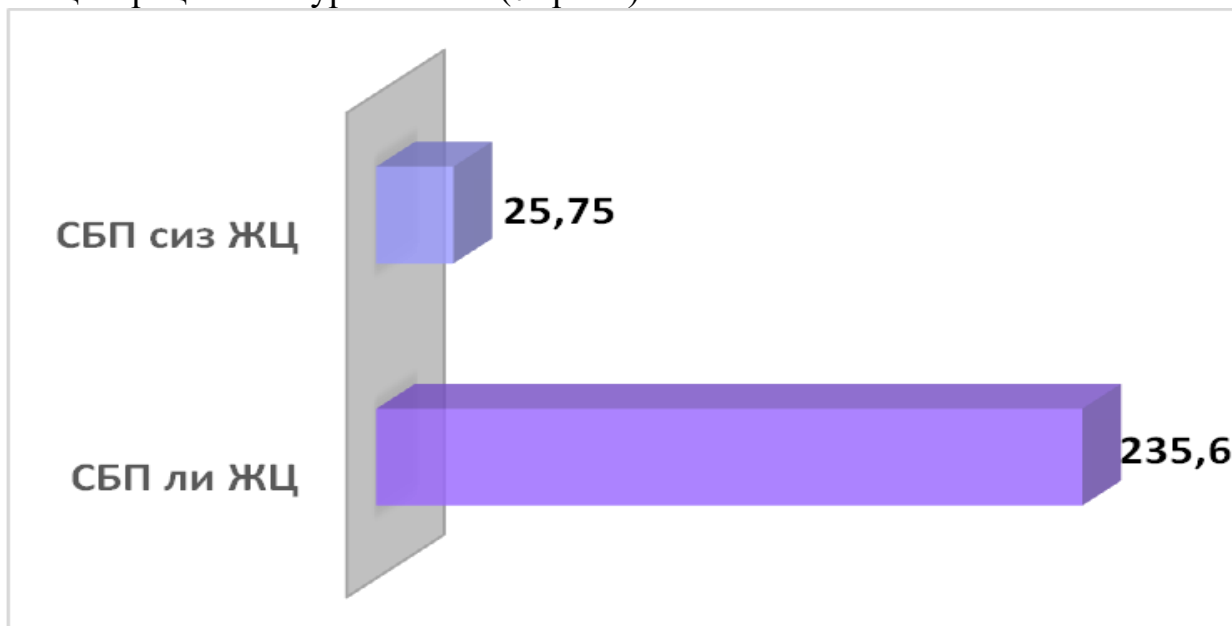
Ушбу цитокиннинг таъсир механизми – яллиғланишга қарши бўлиб, макрофаглар, гранулоцитлар ва цитотоксик хужайраларни фаоллаштиради, яллиғланиш жараёнини рағбатлантиради. Айнан у жигар хужайрасини зарарлантиришда катта рол ўйнайди. Гепатит В ва С вируслари ИЛ-1 β ишлаб чиқарилишини кўзғатади, деб тахмин қилинади.

Шундай қилиб, ИЛ-1 β яллиғланиш жараёни цитокиннинг ортиқча миқдори жигардаги яллиғланиш жараёнининг сақланишига ёрдам беради ва жигарнинг сурункали касалликлари бўлган беморларда фиброгенез жараёни кучайишига сабаб бўлади.

СБПли циррозли ва СБП сиз циррозли беморларнинг иккала гуруҳида ҳам асцитик суюқлик таркибидаги ИЛ-1 β нинг миқдори сезиларли даражада ортганлиги аниқланган, аммо СБПли циррозли беморлар гуруҳида бу кўрсаткичнинг норма даражасидан 5.8 марта ортганлиги бактериал асоратли яққол ривожланган цирротик жараён мавжудлигидан далолат берган. Бу шуни кўрсатадики, ИЛ-1 β жигар циррози ва асцит ривожланган беморларда

СБП нинг эрта ташхисоти ва башорати учун маркёр бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Кейинчалик, ёрқин яллиғланиш цитокини – хемокин ҳисобланган ИЛ-8 концентрациясини ўрганилган (7- расм).



7-расм. Спонтан бактериал перитонитли ва бактериал перитонитсиз циррозли беморлар гуруҳларидаги асцитик суюқликдаги ИЛ-8 даражаси

СБП ли циррозли ва СБП сиз циррозли беморлар гуруҳлари асцитик суюқликларидаги ИЛ-8 даражасини ўрганиш, юқоридаги ўзгаришларни аниқлаш имконини берган. Таҳлилилар иккала гуруҳда ҳам ИЛ-8 қийматининг сезиларли даражада ортганлигини кўрсатган. Принципиал жиҳатдан бу мантиқий ҳисобланиб, чунки ИЛ-8 бактериал инфекцияларга нисбатан энг сезгир цитокин ҳисобланади.

СБПли циррозли беморларда ИЛ-8 даражаси, СБПсиз циррозли беморларга нисбатан 9 марта ортганлиги аниқланган. Кўриниб турибдики, асцитик суюқликдаги ИЛ-8 нинг қиймати СБПли циррозли беморлар гуруҳида аниқланган. Маълумотлар жадаллашган жигар циррози фонида бактериал инфекция кўшилишида ИЛ-8 нинг муҳим ташхисий аҳамияти борлигини кўрсатган.

СБП ли циррозли беморлар гуруҳида ИЛ-8 нинг ўртача даражаси $235,6 \pm 18,73$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, СБПсиз циррозли беморлар гуруҳида бу кўрсаткич мос равишда $25,75 \pm 3,66$ пг/мл ни ташкил қилган ($p < 0,001$). Кўриниб турибдики, ИЛ-8 даражасининг ортиши иккала гуруҳ беморларида ҳам аниқланган, аммо, СБПли циррозли беморларда ИЛ-8 даражасининг яққол юқори кўрсаткичларда эканлиги беморлар гуруҳида бактериал табиатли яллиғланиш жараёни мавжудлигини исботланган.

ХУЛОСА

1. Вирус этиологияли циррознинг декомпенсацияси босқичида юзага келган СБП барча беморларда ПКТ даражаси СБП билан асоратланмаган

беморларга нисбатан ишончли даражада 10 марта юқорилиги қайд қилинган. Биринчи гуруҳдаги беморларнинг қон зардобидида ПКТ даражасининг ошишини таҳлил қилганда, 26,7% (16 нафар) иди 0,2-0,3 нг/мл, 36,8% (21 нафар) 0,3-0,5 нг/мл, 21,7% (13 нафар) 0,5-1,0 нг/мл, 14,8% (10 нафар) эса 1.0 нг/мл юқори кўрсаткичлар қайд қилинган. Вирус этиологияли ЖЦ билан касалланган беморларда СБП эрта ташҳислаш мезони сифатида қон зардобидидаги ПКТ ошиши тавсия этилди.

2. СБП кузатилган вирус этиологияли ЖЦ билан касалланган пациентларнинг катта қисмида бета-лактама қатори антибиотиклари билан даволаш самарадорлигига салбий таъсир кўрсатувчи, қон зардобидида бета-лактамаза фаоллигининг юқори даражаси кўрсатилди.

3. СБП билан касалланган ва СБП бўлмаган беморларнинг АСдаги ИЛ-1 β миқдорини таҳлил қилиш беморларнинг иккала гуруҳида ҳам ИЛ-1 β нинг сезиларли даражада ошиши аниқланган, бундан ташқари, СБП кузатилган ЖЦ билан касалланган беморлар гуруҳида 5,8 марта ошганлиги аниқланган, бу бактериал асоратли ифодаланган цирротик жараёнининг мавжудлиги билан изоҳланади. ИЛ -1 β асцитли ЖЦ фонидида бактериал перитонитнинг эрта ташҳисоти ва башорати учун маркер бўлиб хизмат қилиши кўрсатиб берилди.

4. АСда СБП билан касалланган ЖЦ бўлган беморларда ИЛ-8 концентрациясини ўрганиш, СБП билан оғриган циррозли шахслар гуруҳида ИЛ-8 нинг гуруҳлар ўртасида 9 марта ишонарли даражада ошиши аниқланган. Бу шунингдек, ИЛ-8 бактериал инфекцияга нисбатан иммун яллиғланиш реакциясини тартибга солувчи муҳим пептид эканлигини кўрсатган. ИЛ-8нинг максимал қиймати СБП бўлган ЖЦли беморлар гуруҳида аниқланган, бу ўз навбатида яллиғланишининг бактериал хусусияти исботланди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ОБЛОКУЛОВ АБДУСАТТАР АБДУРАШИДОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СПОНТАННОГО
БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ
ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.10 – Инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Бухара – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № B2022.1.PhD/Tib1690

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте и в Научно-исследовательском институте вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководители

Хамдамов Бахтиёр Зарифович

доктор медицинских наук

Мусабаев Эркин Исакович

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Нуралиев Некқадам Абдуллаевич

доктор медицинских наук, профессор

Таджиев Ботир Мирхашимович

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

Кубанский государственный медицинский университет (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании Разового научного совета на основании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел./факс: +99865 233 00-50; Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел./факс: +99865 233 00-50).

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2022 года

(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2022 года).

А.Ш.Иноятов

Председатель разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н.Казакова

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент

М.М.Абдурахманов

Заместитель председателя разового научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Хронические заболевания печени, ассоциированные с вирусами гепатитов В, D и С, являются одной из актуальных проблем современной медицины. В последние десятилетия во всем мире неуклонно растет заболеваемость хроническими гепатитами В, D и С. Точный подсчет числа людей, инфицированных гепатотропными вирусами, затруднен в силу различных обстоятельств. Согласно новым данным Всемирной организации здравоохранения около 325 миллионов человек во всем мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусами гепатита В и гепатита С¹. Спонтанный бактериальный перитонит является широко распространенным и тяжелым осложнением. Около 32-40% госпитализированных пациентов с циррозом печени развиваются бактериальные инфекции при обращении, или во время госпитализации. Проблемы их диагностики ждут своего решения, которые не решены до сих пор.

Исследования, проведенные в мировом масштабе, показали, что у 25% больных циррозом печени и бактериальными инфекциями во время госпитализации развиваются вторичные инфекции, доказано, что оно ухудшает клиническое течение этих больных и приводит к увеличению частоты летальных исходов в ближайшей перспективе. На основании результатов клинического, вирусологического и бактериологического обследования наиболее часто встречающихся спонтанных бактериальных перитонитов у больных циррозом печени также рекомендуются эффективные методы диагностики и лечения. Факторами риска развития инфекций являются желудочно-кишечные кровотечения, наличие асцита, низкий уровень белка в асцитической жидкости и предшествующие эпизоды инфекции.

В нашей стране особое внимание уделяется совершенствованию социальной защиты населения и системы здравоохранения, в том числе лечению и профилактике инфекционных заболеваний. В связи с этим в цели 56 части 4 из 7 приоритетов, указанных в стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, определены задачи «...реализация комплексных мероприятий, программы рассчитанной на 2022-2023 годы направленных на охрану здоровья населения, повышение потенциала медицинских работников, и развитие системы здравоохранения...»². Исходя из этого, важна разработка новых подходов к комплексной ранней диагностике и лечению, основанных на изучении взаимосвязи цирроза печени, осложненного спонтанным бактериальным перитонитом, и активности иммунной системы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Указом Президента Республики

¹ Глобальный доклад ВОЗ о гепатите, 2017

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Узбекистан от 12 ноября 2020 года УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», в постановлениях ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», и ПП-243 от 16 мая 2022 года «О совершенствовании мер противодействия распространению некоторых актуальных вирусных инфекций» и а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Частота клинических проявлений спонтанного бактериального перитонита различна. Осложнения цирроза печени включают боль в животе в 76-82% случаев, лихорадку в 69-82%, рвоту в 10-14%, энцефалопатию в 15-20%, диарею в 10-11%, парез кишечника в 6-8%, в 3-10% случаев зарегистрирован шок (Huang, С.Н. et al. 2022.). Напротив, по результатам исследований Е.В. Винницкой (2011), у больных СБП болевой синдром наблюдается только в 44% случаев, симптомы раздражения брюшины – в 22%. Нередко выявляются признаки СБП (лейкоциты $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево – в 66,7% случаев, температура тела $> 38^\circ\text{C}$ – в 55,6%, тахикардия и одышка – в 41,4 и 37% соответственно). Диагностика бактериальных осложнений цирроза зачастую представляет сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются только лишь усугублением печеночной энцефалопатии. К простым и доступным скрининговым тестам на наличие бактериальной инфекции при циррозе печени относятся С-реактивный белок и прокальцитонин (Jalan R, et al. 2014). Прокальцитонин был предложен в исследованиях в качестве потенциально ценного биомаркера сыворотки для диагностики бактериальных инфекций в целом и СБП в частности (Sugihara T. et al. 2017)).

Кучко И.В. и соавт. (2011) в исследовании доказали, что сыворотка крови всех больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактаманной активности; средний уровень указанной активности составляет 61,2% (95% ДИ: 60,3-62,1), значения данного признака изменились до 99,2%.

Уровень бета-лактамазной активности биологических жидкостей у 40 больных с обострением респираторной инфекции отмечено, что у лиц с температурой тела более 38°C бета-лактаманная активность сыворотки крови была достоверно выше, составляя 70,3%. У пациентов с глубокими проявлениями метаболического ацидоза уровень бета-лактаманной активности

сыворотки крови составил 8,4%, а при явлениях респираторного некомпенсированного алкалоза достигал–25,7% (Ливерко И.В. и соавт. 2016).

Lagadinou M, et al. (2014) изучая асцитические уровни ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1ra, TNF-a, STNFRII и STNFR I были выше в асцитической жидкости пациентов с бактериальным асцитом, доказали, что уровни TGF-b1 были ниже в асцитической жидкости пациентов. Atta S., et al. (2021) в исследованиях доказали, что уровни ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 в асцитической жидкости были значительно выше у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, чем у пациентов с циррозом печени. Уровни ИЛ-2 и ИЛ-10 в асцитической жидкости оказались лучшим прогностическим признаком, чем их уровни в сыворотках тех же больных (Atta S. et al. 2021).

Иммунология асцитической жидкости представляет интерес для многих исследователей, однако при СБП иммунная система изучена недостаточно подробно, чтобы определить точную роль гуморальной или клеточной иммунной системы. Это позволило нам сделать вывод, о том, что диагностика по клиническим проявлениям недостаточна и требует дополнительных методов исследования.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2022 PhD 159) «Раннее выявление, диагностика, разработка новых методов лечения и профилактики патологических состояний, влияющих на здоровье населения Бухарского региона в пост-COVID-19 периоде (2022-2026 гг.)».

Целью исследования явилось изучение и оценка клинко-иммунологических критериев состояния иммунной системы путем изучения основных медиаторов системного воспаления, как критерия спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии.

Задачи исследования:

изучение и оценка клинко-лабораторной особенности цирроза печени вирусной этиологии со спонтанным бактериальным перитонитом и роль ранней диагностики прокальцитонина.

определение значения бета-лактамазной активности сыворотки крови у больных циррозом печени вирусной этиологии со спонтанным бактериальным перитонитом.

определение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и асцитической жидкости у больных циррозом печени вирусной этиологии со спонтанным бактериальным перитонитом и без него.

разработка иммунологических критериев прогнозирования и мониторинга спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии

Объектом исследования явились 118 больных с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии и 25 практических здоровых лиц.

Предметом исследования явилась венозная кровь, сыворотка крови, асцитическая жидкость, плазма крови набранная для определения интерлейкинов.

Методы исследования. Для достижения цели использованы клинические, иммунологические, биохимические, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

уровень прокальцитонина в сыворотке крови у больных циррозом печени вирусной этиологии рекомендован в качестве критерия ранней диагностики спонтанного бактериального перитонита;

впервые у большинства больных циррозом печени вирусной этиологии у которых наблюдался спонтанный бактериальный перитонит доказан высокий уровень активности бета-лактамаз в сыворотке крови, который отрицательно влияет на эффективность лечения антибиотиками бета-лактаминового ряда;

доказано, что уровень ИЛ-1 β в асцитической жидкости у больных со спонтанным бактериальным перитонитом и наблюдаемой патологией был достоверно повышен, что объяснялось наличием четко выраженного цирротического процесса с бактериальными осложнениями, на этом основании выявлено, что ИЛ-1 β служит маркером ранней диагностики и прогноза бактериального перитонита на фоне асцитического цирроза печени.

обнаружено 9-кратное увеличение уровня ИЛ -8 в группе больных циррозом печени со спонтанным бактериальным перитонитом, который показывает, что ИЛ -8 является важным пептидом, регулирующим иммунный воспалительный ответ на бактериальную инфекцию.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

показано, что определение количества прокальцитонина в сыворотке крови с целью своевременной диагностики при циррозе печени вирусной этиологии, осложненном спонтанным бактериальным перитонитом, имеет практическое значение для своевременной диагностики и лечения заболевания;

у больных циррозом печени вирусной этиологии, осложненным спонтанным бактериальным перитонитом, выявлен высокий уровень активности фермента бета-лактамазы в сыворотке крови, доказано, что его выявление имеет важное значение в профилактике и лечении осложнений;

доказано, что наличие дисбаланса интерлейкинов в сыворотке крови и асцитической жидкости у больных циррозом печени вирусной этиологии, его связь с бактериальным осложнением имеет практическое значение для иммунодиагностики и лечения заболевания.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов, полученных в ходе научной работы, основана на использовании в исследованиях современных клинических, иммунологических, биохимических, инструментальных и статистических методов, достаточном количестве клинического материала, теоретическим и практическим подтверждении полученных результатов, их достоверности в сравнении с

данными отечественных и зарубежных исследователей обоснованностью полученных выводов, а также основано на одобрении компетентных органов

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые в Узбекистане изучены клинико-лабораторные особенности цирроза печени вирусной этиологии при присоединившейся СБП, показана их медико-социальная значимость; впервые выявлен дисбаланс количества прокальцитонина в сыворотке крови больных, концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов; обосновано впервые рекомендованным использованием в качестве маркера для ранней диагностики и прогноза бактериального перитонита на фоне цирроза печени повышения уровня ИЛ-1 β по сравнению с нормой в асцитической жидкости больных циррозом печени вирусной этиологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в освоении клинических признаков при циррозе печени вирусной этиологии, определении прокальцитонина в сыворотке крови, иммунологических характеристик, выявлении высокого уровня активности фермента бета-лактамазы в сыворотке крови, показанием практической значимости для лечения заболевания, обосновано тем, что разработанный алгоритм диагностики и лечения, практикующему врачу даёт возможность своевременно определить присоединение спонтанного бактериального перитонита и тем самым создает основу для повышения эффективности лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов определения и оценки клинико-иммунологических критериев спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии:

утверждены методические рекомендации “Диагностическая значимость изучения медиаторов воспаления как симптомов спонтанного бактериального перитонита при вирусном циррозе печени”, что позволило сформировать первичную профилактику и лечение спонтанного бактериального перитонита при вирусной этиологии цирроза печени (заключение Министерства здравоохранения 8н-р/474 от 16 мая 2022 года). Данная методическая рекомендация обеспечила концептуальный подход к первичной профилактике и лечению спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии;

полученные научные результаты о диагностической значимости изучения медиаторов воспаления и уровней прокальцитонина в сыворотке крови как симптомов спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии внедрены в практическое здравоохранение в частности, в практику Жондорского районного медицинского объединения Бухарской области, в Бухарский филиал республиканского научно центра экстренной медицинской помощи, в Бухарскую областную инфекционную больницу (заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/254 от 27 мая 2022 года). В результате внедрения оптимизирована диагностика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной

этиологии, показано, что большое значение в диагностике имеет определение уровней прокальцитонина и цитокинового статуса в сыворотке крови.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были представлены и обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 8 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** описываются актуальность и востребованность исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, степень изученности проблемы, связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, цель, задачи, объект и предмет исследования, выражается научная новизна исследования и его практические результаты, указана научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов в практику, опубликованные научные работы и приведены сведения о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления о клинко-иммунологическом описании спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии»** содержится подробный анализ литературных материалов последних лет. На современном уровне глубоко проанализированы научные достижения отечественных и зарубежных исследователей, в обзор включены современные представления об этиологии и патогенезе СБП, особенности клинко-эпидемиологических проявлений спонтанного бактериального перитонита и их диагностическая ценность, диагностическое значение биомаркеров цирроза печени бактериальных инфекций, описаны биомаркеры бактериальных инфекций цирроза печени, факторы макроорганизма снижающие эффективность этиотропного лечения бета-лактамами антибиотиками, описана характеристика цитокинового статуса при декомпенсированном циррозе печени, осложненном СБП.

Во второй главе, **«Клиническая характеристика обследованных больных и использованные методы исследования»** представлен исследовательский материал и методы обеспечивающие решение проблемы.

Клинические наблюдения, лабораторные и инструментальные обследования больных с циррозом печени вирусной этиологии проводились, в Бухарской областной инфекционной больнице, в научно исследовательском

институте Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, иммунологические исследования проводились в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан.

В I основную группу – включены 60 больных, страдающих циррозом печени вирусной этиологии с СБП, во II-основную группу – включены 58 больных с циррозом печени с сопутствующей патологией. В качестве контроля также были обследованы 20 практически здоровых людей.

Исследовательская работа проводилась с 2018 по 2022 год, общее количество больных, принявших участие в данном исследовании, составило 118 человек.

Контрольная группа больных по полу, возрасту и тяжести болезни была схожей с основной группой больных. Сравнительная группа формировалась методом случайной выборки с учетом следующих показателей: при поступлении возраст больных не превышал 65 лет и они принимались в стационар не позднее 10-го дня иктеричного периода без каких либо сопутствующих заболеваний.

Диагноз ЦП с вирусной этиологией устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, истории болезни, клинических данных: боли в правом подреберье, увеличение размеров живота за счет свободной жидкости, желтушность кожных покровов и глазных склер, белого налета на поверхности языка, наличия «саруп меdусae», таких печеночных симптомов, как пальмарная эритема, сосудистых звездочек, наличие кровотечений из десны и носа, а также на основании показателей лабораторных данных.

Наличие ЦП у пациентов было подтверждено эластометрией печени. Диагноз СБП основывается на обнаружении не менее 250/мкл палочко ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в асцитической жидкости и росте одного бактериального штамма в культуре.

Диагноз СБП устанавливали на основании рекомендаций Международного клуба по изучению асцита с учетом предложенных диагностических критериев, согласно которым выделено 3 варианта СБП.

При статистической обработке данных исследования методом вариационной статистики были рассчитаны среднеарифметическая величина (M), ошибки средней арифметической величины ($\pm m$) и относительная величина (частота %). Статистическую значимость полученных изменений определяли по критерию Стьюдента (t) и рассчитывали вероятность ошибки (P). В качестве статистически значимых изменений были приняты четыре уровня значимости: высокий – $P < 0,001$, средний – $P < 0,010$, низкий – $P < 0,050$, незначимый – $P > 0,050$.

В третьей главе, «**Клинико-лабораторные особенности спонтанного бактериального перитонита у больных циррозом печени вирусной этиологии**» приведены результаты исследований по клинико-лабораторной характеристике СБП у больных.

Распределение по полу в группах сравнение показало, что в первой группе из 60 исследуемых, 38 (63,3%) были мужского пола и 22 (36,7 %) женского, а во второй из 58 больных, 27 были (46,55%) мужчины и 31 (53,4%) состояло из женщин. Следует отметить, что встречаемость СБП преобладало у мужчин.

Средний возрастной показатель больных мужчин 1-группы составил $48,4 \pm 10,1$ года, а у женщин $43,1 \pm 14,8$ лет. Показатели возраста больных 2-группы не отличался от первой и составил $45,5 \pm 10,1$ и $52,1 \pm 13,07$ соответственно.

Продолжительность заболевания пациентов обеих групп колебалось от одного месяца до нескольких лет, при этом большинство из них, 46,7% и 41,4% соответственно, указали что цирроз печени был выявлен несколько лет назад.

Анализ частоты встречаемости заболевания между группами показал, что в 1-й группе цирроз чаще всего выявлялся у 17 (28%) человек в возрасте 51-60 лет, основную часть из которых составили 12 (20%) мужчин и 5 (8,3%) женщин. В отличие от первой группы, во 2-й группе цирроз печени выявлен в возрастной группе 41-50 лет, преимущественно у 10 (17%) мужчин и 6 (10%) женщин.

Эти данные соответствуют результатам зарубежных эпидемиологических исследований, в частности результатам В.Т. Ивашкина, включивших более 50 000 больных из разных регионов Российской Федерации (2014).

Основными клиническими признаками обследованных больных были общая слабость 102 (86,4%), снижение аппетита 74 (62,7%), тошнота и рвота 51 (43,2%), кожный зуд 25 (21,2%) и боль в животе 71 (60,2%), у 70 (59,3 %) была субфебрильная лихорадка, у 19 (16,1 %) - высокая температура, у 50 (42,4 %) - выраженная желтуха, у 43 (36,4 %) - умеренная желтуха, у 71 (60,2 %) - спленомегалия, у 61 (51,7 %) были обнаружены отеки.

При обследовании больных «сосудистые звездочки» отмечены у 75 (63,6%), ладонная эритема у 43 (36,4%), варикозное расширение вен пищевода у 68 (57,6%). Случаи носовых кровотечений наблюдались у 47 (39,8%) больных.

Кроме этого, был произведен сравнительный анализ продолжительности предъявляемых жалоб и симптомов у пациентов в группах сравнения который выявил значительные различия между ними. Результаты сравнительного анализа показали, что у пациентов 2-й группы наблюдалась более скудная симптоматика в отличие от пациентов с СБП (1-я группа). Ведущими симптомами у пациентов данной группы были зуд ($52 \pm 15,6\%$) и спленомегалия по данным УЗИ печени, преимущественно протекающая бессимптомно (Табл.1).

У большинства пациентов, входящих во вторую группу, наблюдался астеновегетативный синдром, который характеризовался наличием общей слабости и снижением работоспособности ($84,1 \pm 9,03\%$ от общего числа группы), в то время как у пациентов первой группы, данные признаки

встречались с частотой $89,4 \pm 8,3\%$. У $72,3 \pm 15,4\%$ пациентов второй группы отмечались диспепсические явления, в частности эпизодическое возникновение изжоги, тяжести в эпигастральной области, снижение аппетита и послабление стула. Болевой синдром в области живота у пациентов 2-й группы составил $65 \pm 14\%$, а у пациентов, 1-й группы данный показатель составил $76 \pm 13\%$.

Таблица 1.

Средние значение продолжительности субъективных жалоб пациентов в группах сравнения ($M \pm m$)

Группы	Недомогание	Боли в животе	Тошнота, рвота	Снижение аппетита	Кожный зуд
1-я группа (n=60)	$8,4 \pm 2,7$	$7,2 \pm 2,7$	$6,5 \pm 2,4$	$7,19 \pm 2,76$	$5,48 \pm 3,23$
2-я группа (n=58)	$8,3 \pm 1,9$	$6,5 \pm 2$	$7,2 \pm 2,2$	$7,12 \pm 1,96$	$5,12 \pm 2,09$

Был организован объективный осмотр с целью определения признаков, таких как желтушность кожных покровов и склер глаз, белого налета на поверхности языка, наличие “caput medusae” и печеночных симптомов, как пальмарная эритема, сосудистые звездочки, кровотечения из десны и носа.

При заболеваниях печени кожный покров приобретает жёлтый цвет различной интенсивности: от темно-серого до темно-желтого, что в свою очередь происходит в итоге отложения в коже билирубина и продуктов его метаболизма. Желтуха часто затрагивает глаза и слизистые оболочки: вместо белого цвета они приобретают жёлтый цвет.

При объективном осмотре больных выявлено, что в 1-й группе в период лечения желтушность кожи и склер глаз длилось $8,35 \pm 2,17$ и $9,92 \pm 3,16$ дней соответственно, в то время как продолжительность этих жалоб у пациентов 2-й группы составил $6,33 \pm 2,69$ и $6,11 \pm 2,28$ соответственно, что было значительно меньше сроков первой группы.

Пальмарная эритема или «печеночные» ладони - это состояние, при котором наблюдается равномерное покраснение обеих ладоней. Пальмарная эритема появляется по причине нарушения кровообращения в портальной вене, приводящего к образованию артериовенозных анастомозов. Покраснение ладоней происходит, когда для нормального питания кожи и других органов образуются дополнительные сосудистые разветвления, которые соединяют вены и артерии.

Признаки пальмарной эритемы у пациентов 1-й группы длились в среднем в 1 день дольше по сравнению со 2-й группой, составив $9,63 \pm 2,68$ и $8,93 \pm 1,98$ дней соответственно. Различие значений симптома сосудистых звездочек имел схожие результаты, при этом длительность составила $9,28 \pm 0,68$ и $8,13 \pm 2,16$ дней. Также появление сосудистых звездочек у больных ЦП может быть связано с нарушением эстроген конформационных свойств цитохромной системы в поврежденной печени. В целях

установления вирусной этиологии диагноза ЦП проведен анализ определения маркеров инфицирования вирусами HBV, HDV, HCV определялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Среди них в 1-й группе HBV- инфекция отмечена у 15 (25%) пациентов, инфекция HCV - у 25 (41,7%), HBV+HCV- инфекция – у 1 (1,67%), HBV+HDV- инфекция – у 19 (31,7%). Во второй группе HBV – инфекция отмечена у 13 (22,4%) пациентов, инфекция HCV – у 27 (46,6%), HBV+HCV- инфекция – у 1 (1,72%), HBV+HDV- инфекция – у 17 (29,3%) (Рис. 1).

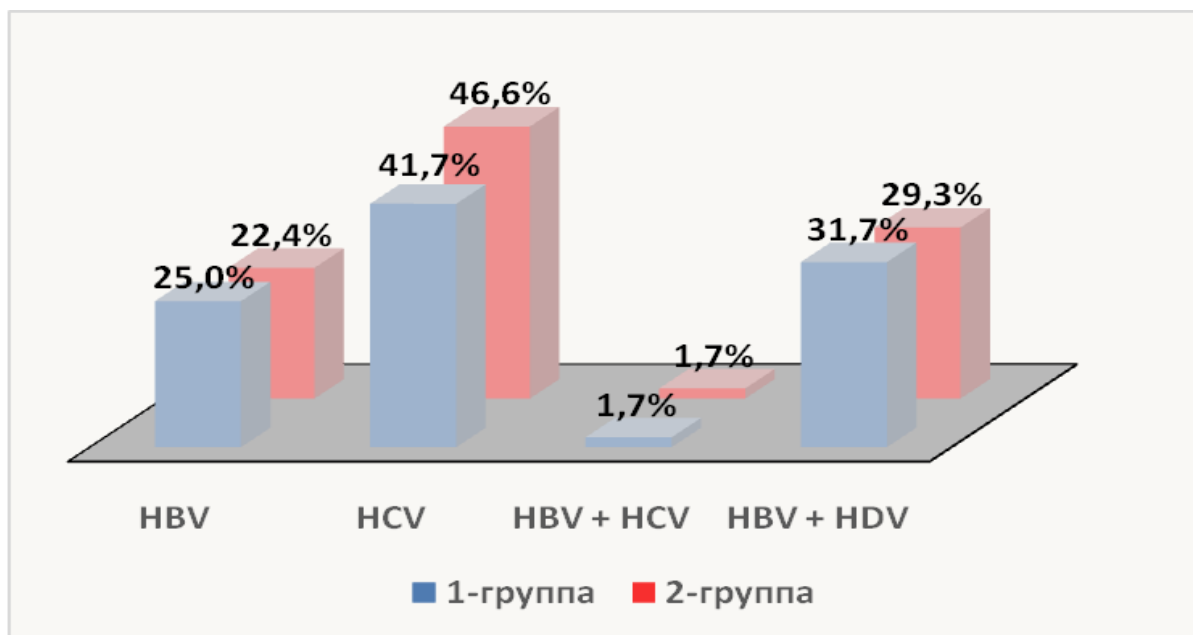


Рис. 1. Распределения больных по нозологическим формам

Пациентов, у которых ЦП протекал с развитием осложнений в виде развития СБП (1-я группа) в отличие от пациентов, у которых цирроз печени протекал без развития осложнений в виде СБП (2-я группа) наблюдались гипоальбуминемия, концентрация общего белка в крови у первой группы пациентов находилась в диапазоне $27,2 \pm 2,3$, в то время как у пациентов второй группы данный показатель был равен $31,2 \pm 4,7$. Это свидетельствовало о снижении белковообразовательной функции у больных обеих групп.

Кроме того, средние значения количества фибриногена у больных с СБП (1-я группа) $0,73 \pm 0,14$ достоверно ниже в 3.83 раз, чем в группе больных без СБП (2-я группа) $2,8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровень фибриногена во 2-й группе колебался в пределах минимальных значений. Гипофибриногемия развивается за счет снижения синтеза фибриногена, его повышенного потребления, а также повышенного разрушения при активации процесса фибринолиза.

Диагностика бактериальных осложнений ЦП зачастую представляет сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются только лишь усугублением

печеночной энцефалопатии. К простым и доступным скрининговым тестам на наличие бактериальной инфекции при циррозе печени относятся С-реактивный белок и прокальцитонин.

Прокальцитонин был предложен во многих исследованиях в качестве потенциально ценного биомаркера сыворотки для диагностики бактериальных инфекций в целом и СБП в частности.

У всех больных СБП (1-я группа) в стадии декомпенсации цирроза печени вирусной этиологии уровень ПКТ был достоверно выше в 10 раз составив $0,88 \pm 0,04$, по сравнению с больными, не осложненным СБП (2-я группа), у которых равен $0,08 \pm 0,02$ ($p=0,05$).

При анализе повышения уровня ПКТ в сыворотке крови у пациентов первой группы содержания ПКТ наблюдалась в диапазоне $0,2-0,3$ нг/мл у 26,7% (16 человек), в диапазоне $0,2-0,3$ нг/мл у 36,8% (21 человек) $0,3-0,5$ нг/мл, у 21,7% (13 человек) $0,5-1,0$ нг/мл, а у 14,8% (10 человек) $1,0$ нг/мл, у больных контрольной группы зарегистрировано у 74,2% (43 человек) $0,05-0,1$ нг/мл, у 25,8% (15 человек) составил $0,1-0,2$ нг/мл (рис. 2). По результатам анализа повышение маркера воспаления ПКТ $0,2$ нг/мл у больных, осложненных СБП, свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

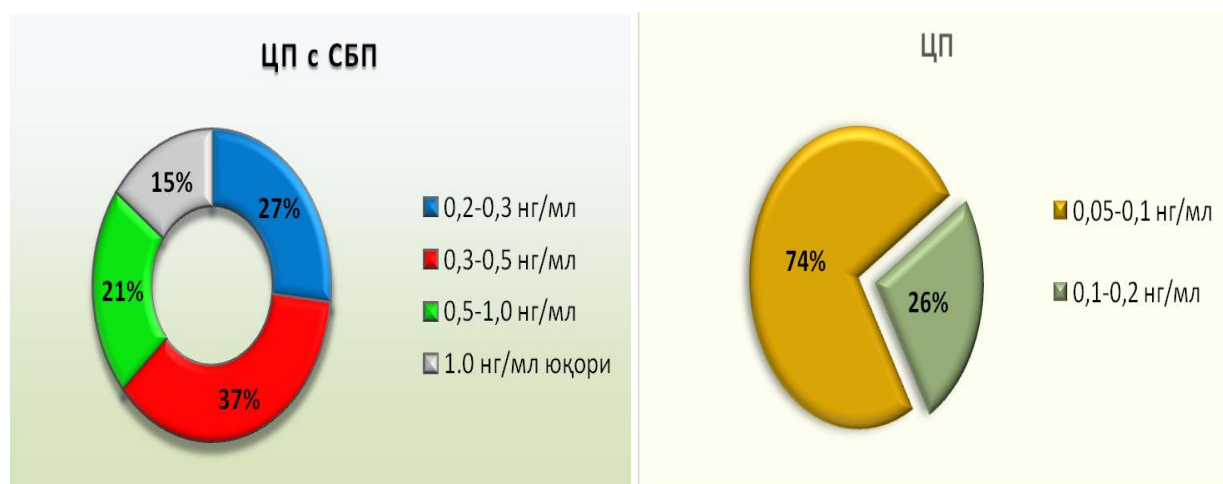


Рис. 2 Средние значения уровня ПКТ в группах сравнения (%)

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, между больными I и II групп выявлены статистически значимые различия в значениях лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени.

Окончательным этапом биохимического анализа в исследуемых группах крови было изучения количества С-реактивного белка. Установлено, что уровень СРБ в 1-й группе составил $32,4 \pm 8,23$ и увеличился в 3,75 раза ($p=0,05$) по сравнению со 2-й группой. Повышение уровня С-реактивного белка в крови, указывал на значительное повреждение тканей, воспаление, инфекцию и на наличие вируса.

Основываясь на данных значениях, можно сделать вывод, что уровень ПКТ в сыворотке крови предложен в качестве маркера ранней неинвазивной диагностики у пациентов с ЦП и СБП

Кроме того, у 40 исследуемых больных, нами было изучено наличие резистентности пациентов к β -лактамам антибиотикам, то есть именно, у всех пациентов был осуществлен забор бактериологического посева на определение резистентности к β -лактамам антибиотикам, что стало основанием разделению пациентов на 2 подгруппы: 1 подгруппа- пациенты, имеющие резистентность к β -лактамам антибиотикам, резистентность которых составила больше 13.4% и 2-подгруппа - пациенты не имеющие резистентность к β -лактамам антибиотикам, резистентность которых составила 8.7%-13.3%. При проведении исследования, нами было определено, что 34 (85%) больных имели резистентность к β -лактамам антибиотикам, клиническое течение заболевания у данной группы была более сложной, а приведенное лечение было менее эффективной, в то время как у 6 (15%) пациентов не было выявлено резистентности к β -лактамам антибиотикам, а клинические показатели были сравнительно низкие, значения которых составили $33\% \pm 0.11$, минимальная 10%, а максимальная 46%.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что большинство пациентов имеют резистентность к β -лактамам антибиотикам и, в связи с этим для улучшения эффективности лечения необходимо заменить данную группу антибиотиков на другие группы антибиотиков широкого спектра действия.

С целью изучения иммунологических показателей в крови больных обеих контрольных групп и с целью сравнения полученных данных в контрольную группу вошли 20 здоровых лиц одинаковой возрастной категории и того же пола.

Иммунологические исследования проведены с целью изучения основных цитокинов иммунной системы, играющих важную роль в развитии местного и системного воспаления. Изученные цитокины представлены - ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке периферической крови пациентов с ЦП с СБП.

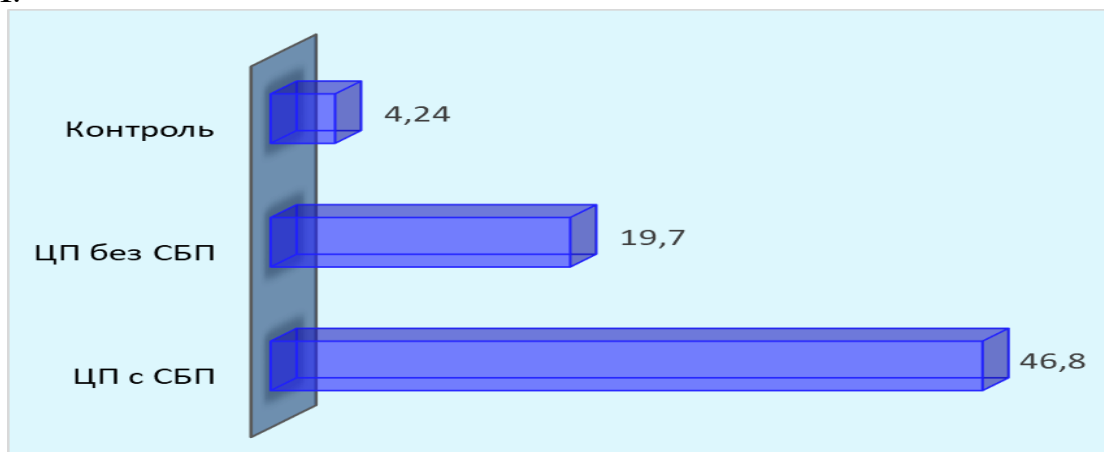


Рис. 3. Сравнительная характеристика ИЛ-1 β (пг/мл), при ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом

Сравнительный анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом выявил наличие достоверной разницы со значениями с группой больных без перитонита и контрольной группами.

Таким образом, анализ ИЛ-1 β в сыворотке периферической крови пациентов с ЦП с СБП и без СБП позволил выявить значительное повышение ИЛ-1 β в обеих группах больных, было показано, что у больных ЦП с СБП достоверно выше, чем у больных без перитонита. Можно сказать, что это было вызвано присоединением к четко выраженному цирротическому процессу бактериального процесса. Это означает, что ИЛ-1 β может служить маркером ранней диагностики и прогнозирования, также бактериального перитонита на фоне асцитического ЦП, а также и самого цирротического процесса. Так, установлено, что сывороточный уровень ИЛ-1 β в группе пациентов ЦП со СБП в 11 раз выше нормы и в 2,4 раза выше значения пациентов с ЦП без СБП.

Далее проведен анализ концентрации ИЛ-6 в сыворотке периферической крови пациентов с ЦП без СБП. Проведенный нами анализ также позволил выявить достоверное повышение сывороточных значений ИЛ-6 в исследуемых группах, в группе лиц ЦП с СБП повышен в 6,3 раза по сравнению с контролем. А в группе больных ЦП без СБП – в 2,7 раза, соответственно. Все значения были достоверными. Причем, разница между группами показала, что в группе лиц с ЦП с СБП уровень ИЛ-6 был наиболее высоким и был повышен в 2,3 раза по сравнению со значением пациентов с ЦП без бактериального перитонита. Результаты анализа представлены в рисунке 4.

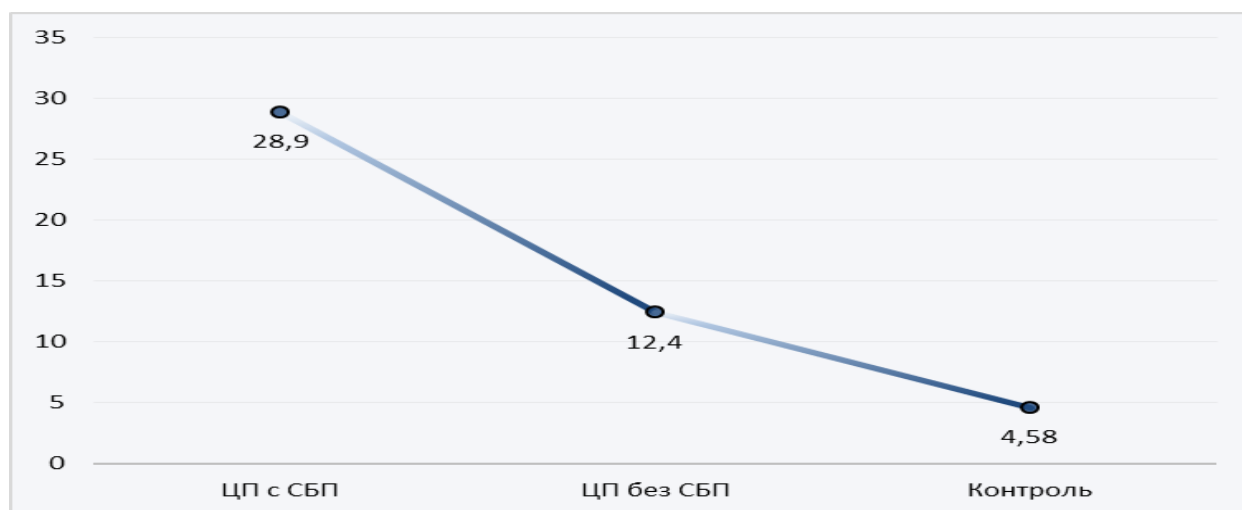


Рис. 4. Сравнительная характеристика ИЛ-6 (пг/мл), при ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом

Показано, что в первую очередь, определение количества ИЛ-6 в сыворотке крови имеет значение в диагностике обострения инфекционного

процесса, а во-вторых - в диагностике присоединившейся к процессу бактериальной инфекции.

Средний уровень ИЛ-6 в группе больных с СБП с циррозом составил $28,9 \pm 3,50$ пг/мл, тогда как в группе лиц ЦП без бактериального перитонита – данный показатель составил $12,4 \pm 0,68$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$).

Выявлено, что значительное повышение концентрации ИЛ-6 в группе лиц с циррозом печени с СБП в 6,3 раза по сравнению с контролем, а в группе лиц без бактериального перитонита – в 2,7 раз по сравнению с контролем. Видно, что максимальное значение ИЛ-6 обнаружено в группе пациентов с циррозом печени с СБП. Между двумя группами видно, что в группе с ЦП с СБП уровень ИЛ-6 повышен в 2,3 раза по сравнению с данными лиц в группе с ЦП без СБП. Полученные данные характеризуются повышенной концентрацией в сыворотке крови ИЛ-6, который является провоспалительным цитокином, что свидетельствует о ярко выраженном хроническом воспалительном процессе.

Концентрации ИЛ-8 достоверно повышены. Этот результат также является логически правильным, поскольку ИЛ-8 является цитокином с высокой чувствительностью к бактериальным инфекциям. Изучение сывороточной концентрации ИЛ-8 у пациентов с ЦП с СБП и без СБП позволил выявить следующие изменения. В ходе исследования выявлено, что концентрация ИЛ-8 у больных ЦП с СБП в сыворотке крови повышена в 7 раз по сравнению с контролем, а в группе больных ЦП без СБП – в 3,4 раза, соответственно. Все значения были достоверными. Причем, разница между группами показало, что в группе лиц с ЦП с СБП уровень ИЛ-8 был наиболее высоким и был повышен в 2,3 раза по сравнению со значением пациентов с ЦП без СБП. Результаты анализа также представлены в рисунке-5.

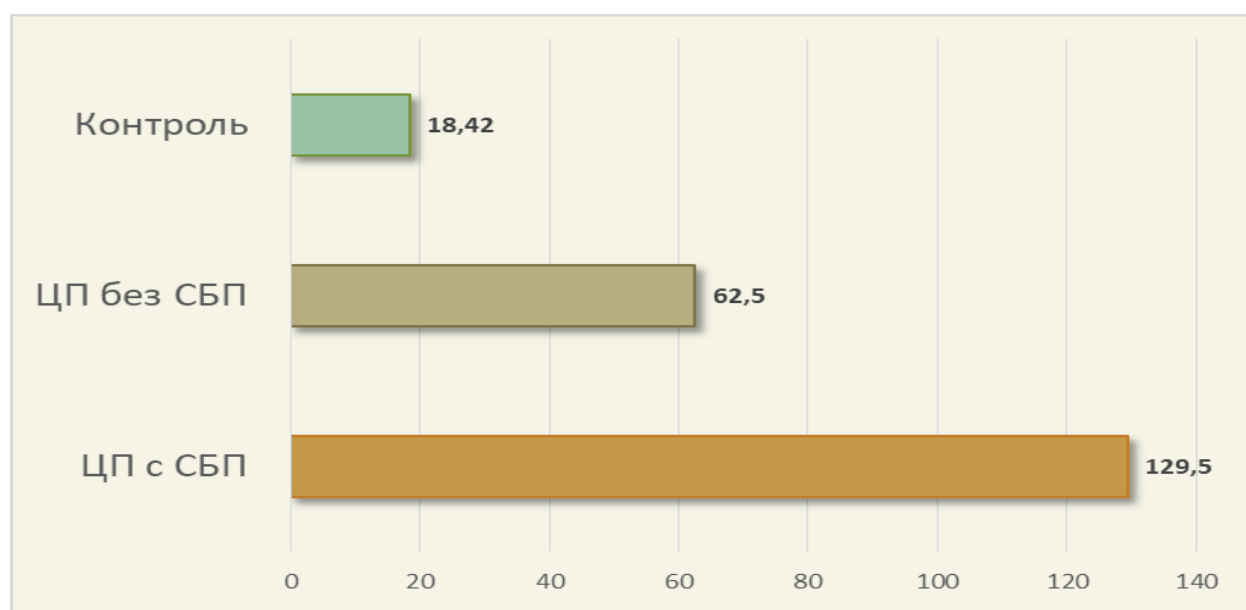


Рис. 5. Сравнительная характеристика ИЛ-8 (пг/мл), при ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом

Полученные нами данные указывают также на важное диагностическое значение ИЛ-8 в присоединении бактериального воспаления на фоне прогрессирующего ЦП. Так, средний уровень ИЛ-8 в группе пациентов ЦП с СБП составил $129,5 \pm 14,73$ пг/мл, тогда как в группе лиц ЦП без СБП – $62,5 \pm 3,26$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). В обеих группах больных концентрация ИЛ-8 в сыворотке периферической крови была достоверно выше, чем в контрольной группе. Однако концентрации ИЛ-8 были в несколько раз выше у пациентов с циррозом печени и СБП по сравнению с пациентами с циррозом печени без СБП. Можно сказать, что причина этого в том, что ИЛ-8 обладает высокой чувствительностью к воспалительному процессу бактериальной природы. ИЛ-8 сам по себе является хемокином – мощнейшим противовоспалительным пептидом, синтезируемым в результате реакции организма на бактериальную инфекцию.

Изучение концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-8) в асцитической жидкости групп больных с СБП и без СБП, представлены основные значения противовоспалительных цитокинов в асцитической жидкости (таблица 2).

Таблица 2.

Характеристика основных провоспалительных цитокинов в асцитической жидкости при ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом, $M \pm m$

Пациенты	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-8, пг/мл
ЦП с СБП	$68,5 \pm 4,18^*$	$235,6 \pm 18,73^*$
ЦП без СБП	$11,68 \pm 2,53$	$25,75 \pm 3,66$

Примечание: * - различия между группами

Видно, что в контрольной группе не было признаков асцитической жидкости, что указывало на отсутствие нормальной асцитической жидкости в брюшной полости.

Таким образом, сравнительный анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом выявил наличие достоверной разницы со значениями с группой больных без СБП ($p < 0,001$). Так показано, что уровень ИЛ-1 β в асцитической жидкости в группе пациентов с циррозом печени с СБП составил $68,5 \pm 4,18^*$ пг/мл, тогда как в группе больных с циррозом печени без СБП составил - $11,68 \pm 2,53$ пг/мл. Видно, уровень ИЛ-1 β в группе лиц с циррозом печени с СБП был в 5,8 раза выше данных лиц с циррозом печени без СБП. (рис. 6).

Механизм действия данного цитокина – противовоспалительный, который активирует макрофаги, гранулоциты и цитотоксические клетки, стимулирует процесс воспаления. Именно ему отводится огромная роль в

повреждении печеночной ткани. Считают, что вирусы гепатитов В и С запускают выработку ИЛ-1 β .

Так, избыточное содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β способствует поддержанию воспалительного процесса в печени и может способствовать усилению фиброгенеза в печени пациентов с хроническими вирусными поражениями печени.

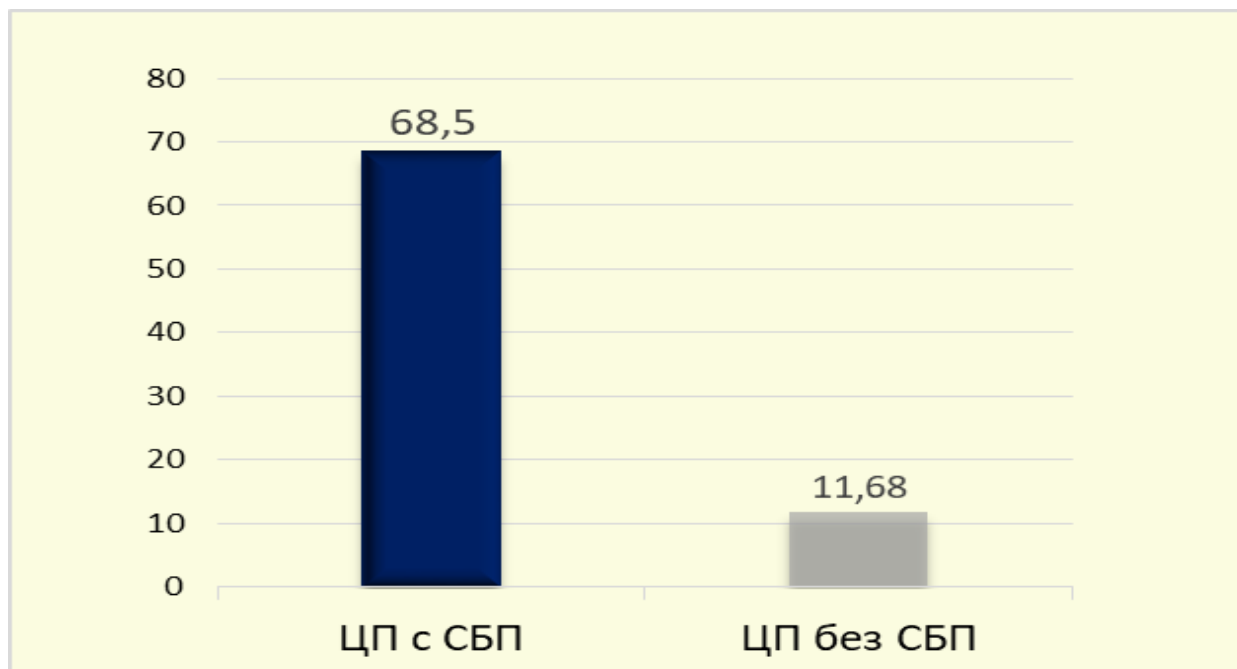


Рис. 6. Содержание ИЛ-1 β , пг/мл в асцитической жидкости при ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом

Так, избыточное содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β способствует поддержанию воспалительного процесса в печени и может способствовать усилению фиброгенеза в печени пациентов с хроническими вирусными поражениями печени.

Следовательно, анализ ИЛ-1 β в асцитической жидкости пациентов с циррозом с СБП и без СБП позволил выявить значительное повышение ИЛ-1 β в обеих группах больных, причем, в группе лиц с ЦП с СБП выявлено повышение 5,8 раз, что видимо, объясняется наличием выраженного цирротического процесса с бактериальным осложнением. Это означает, что ИЛ-1 β может служить маркером ранней диагностики и прогнозирования бактериального перитонита на фоне асцитического цирроза печени.

Далее, нами изучена концентрация ИЛ-8, который является хемокином, ярким провоспалительным цитокином (рис. 7.)

Изучение концентрации ИЛ-8 в асцитической жидкости у пациентов с циррозом с СБП и циррозе без СБП позволил выявить вышеперечисленные изменения. Анализ показал достоверное повышение в двух группах значения ИЛ-8, в принципе это логично, потому что ИЛ-8 является наиболее чувствительным цитокином к бактериальной инфекции.

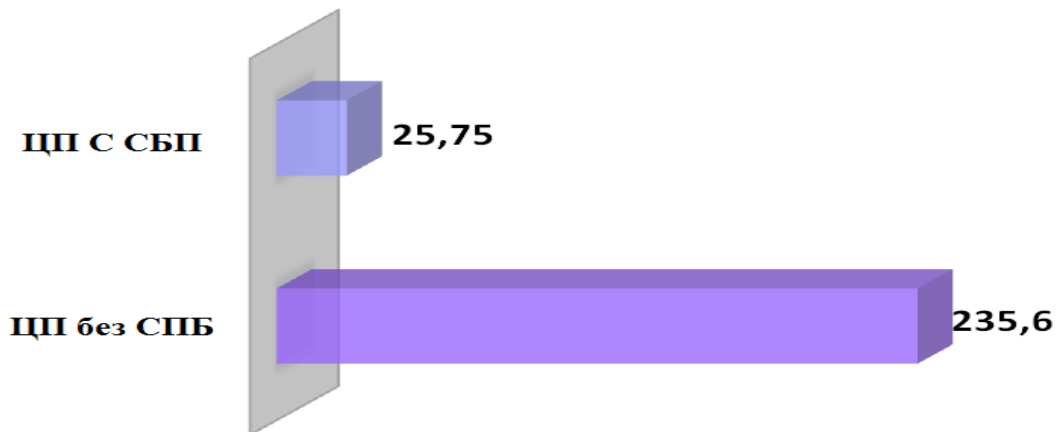


Рис. 7. Содержание ИЛ-8, пг/мл в асцитической жидкости при ЦП со спонтанным бактериальным перитонитом

Выявлено, что уровни ИЛ-8 у больных циррозом печени с СБП оказались в 9 раз выше, чем у больных циррозом печени без СБП. Видно, что значение ИЛ-8 в асцитической жидкости определялось в группе больных циррозом печени с СБП. Данные также показывают, что ИЛ-8 имеет важное диагностическое значение при наличии бактериальной инфекции на фоне ускоренного цирроза печени.

Так, средний уровень ИЛ-8 в группе пациентов циррозом с СБП составил $235,6 \pm 18,73$ пг/мл, тогда как в группе лиц циррозом без СБП – $25,75 \pm 3,66$ пг/мл, соответственно ($p < 0,001$). Следовательно, выявлено повышение концентрации ИЛ-8 выявлено в обеих группах, однако максимальное значение ИЛ-8 обнаружено в группе пациентов с циррозом с СБП, что доказывает бактериальную природу воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех больных СБП в стадии декомпенсации цирроза печени вирусной этиологии уровень ПКТ был достоверно в 10 раз выше, чем у больных без осложнений СБП. При анализе повышения уровня ПКТ в сыворотке крови больных первой группы у 26,7% (16 человек) - 0,2-0,3 нг/мл, у 36,8% (21 человек) - 0,3-0,5 нг/мл, у 21,7% (13 человек) имели 0,5-1,0 нг/мл, а 14,8% (10 человек) имели высокие значения 1,0 нг/мл. Повышенный ПКТ в сыворотке крови предложен в качестве критерия ранней диагностики СБП у пациентов с ЦП вирусной этиологии.

2. Показан высокий уровень активности бета-лактамаз в сыворотке крови, у большого числа больных ЦП вирусной этиологии с СБП, который негативно сказывается на эффективности лечения антибиотиками бета-лактаманного ряда.

3. Анализ количества ИЛ-1 β в АЖ больных с СБП и без СБП выявил достоверное повышение ИЛ-1 β в обеих группах больных, кроме того, было

установлено, что в группе больных с ЦП с СБП повышено в 5,8 раза, это объясняется наличием бактериального осложнения выраженного цирротического процесса. Показано, что ИЛ-1 β служит маркером для ранней диагностики и прогнозирования бактериального перитонита на фоне асцитного ЦП.

4. Изучение концентрации ИЛ-8 у больных ЦП с СБП в АЖ выявило 9-кратное увеличение ИЛ-8 между группами в группе лиц с циррозом печени и СБП. Это также свидетельствует о том, что ИЛ-8 является важным пептидом, который регулирует иммунный воспалительный ответ на бактериальную инфекцию. Максимальное значение ИЛ-8 выявлено в группе больных ЦП с СБП, что в свою очередь доказало бактериальную природу воспаления.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

OBLOKULOV ABDUSATTOR ABDURASHIDOVICH

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR SPONTANEOUS
BACTERIAL PERITONITIS IN LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL
ETIOLOGY**

**14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.10- Infectious diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

BUKHARA – 2023

The theme of doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2022.1. PhD/Tib1690.

The dissertation has been prepared at the Bukhara State Medical Institut and Research institute of virology of the republican specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.bsmi.uz) and Informational and Educational portal of "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant

Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich
Doctor of Medical Sciences

Musabaev Erkin Isakovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich
Doctor of Medical Sciences, professor

Tadjiev Botir Mirkhashimovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization

Kuban State Medical University
(Russian Federation)

Defense will take place on « ____ » _____ 2023 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute: (Address: 200118, Bukhara, A. Navoi street 1. Tel/Fax: (+99865)-223-00-50; tel: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. ____). Address: 200118, Bukhara, A. Navoi street 1. Tel./Fax: (+99865)-223-00-50.

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2022 y.

(Registry report No. ____ on « ____ » _____ 2022 y.).

A.Sh. Inoyatov

Chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

N.N. Kazakova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy (PhD), docent

M.M.Abdurakhmanov

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of research works. Study and evaluate the clinical-immunological criteria of the immune system by studying the main mediators of systemic inflammation as a criterion for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis of viral etiology.

Objects of the research. There were 118 patients diagnosed with cirrhosis of the liver of viral etiology and 25 practically healthy individuals.

The scientific novelty of research works.

procalcitonin serum levels in patients with liver cirrhosis of viral etiology were recommended as a criterion for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis;

a high level of beta-lactamase activity in blood serum, which has a negative effect on the effectiveness of treatment with antibiotics of the beta-lactam series, has been proven for the first time in the majority of patients with liver cirrhosis of viral etiology with spontaneous bacterial peritonitis;

it was proved that the level of il-1 β in the ascitic fluid of patients with spontaneous bacterial peritonitis and this pathology was observed was reliably increased, which was explained by the presence of a clearly expressed cirrhotic process with bacterial complications, on the basis of which il-1 β serves as a marker for the early diagnosis and prognosis of bacterial peritonitis against the background of ascites liver cirrhosis. determined to do;

a convincing 9-fold increase in il-8 was found in a group of cirrhotic individuals with spontaneous bacterial peritonitis, suggesting that il-8 is an important peptide regulating the immune inflammatory response to bacterial infection.

Implementation of research results.

it has been shown that the determination of the amount of procalcitonin in blood serum for the purpose of timely diagnosis in cases of liver cirrhosis of viral etiology complicated by spontaneous bacterial peritonitis is of practical importance for timely diagnosis and treatment of the disease;

patients with viral etiology liver cirrhosis complicated by spontaneous bacterial peritonitis have a high level of beta-lactamase enzyme activity in blood serum;

it has been proven that its detection is important in the prevention and treatment of complications;

it has been shown that there is an imbalance of interleukins in the blood serum and ascitic fluid of patients with liver cirrhosis of viral etiology, and its connection with bacterial complications is of practical importance for the immunodiagnosis and treatment of the disease.

The outline of thesis. The composition of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the dissertation consists of 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; part I)

1. Облокулов А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии // Тиббиётда янги кун. - Тошкент, 2020. - № 3(31). – С.423-425. (14.00.10; № 22).

2. Облокулов А.А., Облокулов А.Р. Клинико - диагностические проблемы спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент. - 2021 №5. - 129-131 бет. (14.00.10; №13).

3. Oblokulov A.A., Oblokulov A.R., Elmuradova A.A. The importance of the liver of procalcitonin in blood serum for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis of viral etiology. // ScienceAsia 48 (2022): P.107-111. (Scopus).

4. Облокулов А.А., Хамдамов Б.З., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Адылов Д.Г. Возможности исследования медиаторов воспаления как маркеров спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - Тошкент, -2022; - С. 112-117. (14.00.36; №3).

5. Облокулов А.А., Хамдамов Б.З., Исмаилова А.А., Убайдуллаев С.А. Подходы к изучению основных цитокинов у больных спонтанным бактериальным перитонитом при циррозе печени вирусной этиологии // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - Тошкент, 2022 - №5. - С.129-131(14.00.36; №13).

6. Oblokulov A.A., Musabaev E.I. The significance of the level of Procalcitonin in the blood serum for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis of viral etiology// Тиббиётда янги кун. - Тошкент,– 2022. - №2 (40). - P.131-137(14.00.10; №22).

7. Облокулов А.А., Муҳаммадиева М.И. Клинико - лабораторная характеристика пациентов циррозе печени вирусной этиологии со спонтанным бактериальным перитонитом // Тиббиётда янги кун. - Тошкент, - 2022. - №10 (48). - P.2-9(14.00.10; №22).

8. Oblokulov A.A., Khamdamov B. Z. Literature review of the problem of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis and viral etiology. // European journal of pharmaceutical and medical research Vol 9 , Issue 6, 2022. - P. 53-57. (Impact Factor 6.222)

II қисм (II часть; II part)

9. Облокулов А.А., Мусабаев Э.И. Клинико-лабораторная характеристика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени

вирусной этиологии // Global science and inovations 2020: “Медицинские науки” Казахстан, Нур-Султан, 2020г. - №4. - С.90-93.

10. Облокулов А.А., Мухаммадиева М.И. Вирус этиологияли жигар циррозиди спонтан бактериал перитонитнинг клиник - лаборатор тавсифи // Доктор ахборотномаси. – Самарқанд. - 2020 - № 3.1 (96). - С.65-68. (14.00.10; № 20).

11. Облокулов А.А., Мусабаев Э.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии // Журнал Гепато-гастроэнтерологических исследований. - Самарқанд - 2021. №1. - С.96-98.

12. Облокулов А.А., Мусабаев Э.И., Пондина А. И. Клиническая характеристика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии // Журнал инфектология. - Санкт-Петербург 2021. Том 13. - № 1. - С.95.

13. Облокулов А.А. Лабораторная характеристика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии // Журнал инфектология. - Санкт-Петербург 2021. Том 13. № 1. - С.102.

14. Облокулов А.А. Клинико-лабораторная характеристика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». - Бухара 2022. - С. 97.

15. Облокулов А.А. Оценка бета-лактамазной активности в перитонеальной жидкости спонтанного бактериального перитонита у пациентов циррозом печени вирусной этиологии // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». - Бухара 2022. - С. 98

16. Облокулов А.А. Предиктор спонтанного бактериального перитонита у пациентов циррозом печени вирусной этиологии // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». - Бухара 2022. - С. 99

17. Oblokulov A.A., Oblokulov A.R., Ergashov M.M. Clinical and laboratory criteria for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis of viral etiology // Central Asian journal of medical and natural sciences.- 2022- Volume 03, Issue 03, P. 172-177.

18. Облокулов А.А. Изучении значения бета-лактамазной активности в перитонеальной жидкости спонтанного бактериального перитонита у пациентов циррозом печени вирусной этиологии // Материалы международной научно-практической конференции, Журнал инфектология. - Санкт-Петербург. Гомель, Беларусь 2022. Том 14. № 4. - С.78.

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 23.12.2022 йил. Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman» гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,0 Адади: 100 нусха. Буюртма №744

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45

