

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АШУРАЛИЕВА НИЛУФАРХОН ДИЛШОД ҚИЗИ

**ЖИГАР ЦИРРОЗИНИНГ ЭТИОЛОГИК, ЭПИДЕМИОЛОГИК,
КЛИНИК, ДИАГНОСТИК ВА ПРОФИЛАКТИК ЖИҲАТЛАРИ
(ПЕРСПЕКТИВ ТАҲЛОВ СКРИНИНГИ)**

**14.00.43 – Профилактик тиббиёт
14.00.05 – Ички касалликлар**

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor philosophy (PhD)

Ашуралиева Нилуфархон Дилшод кизи

Жигар циррозининг этиологик, эпидемиологик, клиник, диагностик ва профилактик жихатлари (перспектив танлов скрининги)..... 3

Ашуралиева Нилуфархон Дилшод кизи

Этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты цирроза печени (перспективный выборочный скрининг)..... 28

Ashuralieva Nilufarkhon Dilshod kizi

Etiological, epidemiological, clinical, diagnostic and preventive aspects of liver cirrhosis (perspective selective screening)..... 54

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 64

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АШУРАЛИЕВА НИЛУФАРХОН ДИЛШОД ҚИЗИ

**ЖИГАР ЦИРРОЗИНИНГ ЭТИОЛОГИК, ЭПИДЕМИОЛОГИК,
КЛИНИК, ДИАГНОСТИК ВА ПРОФИЛАКТИК ЖИҲАТЛАРИ
(ПЕРСПЕКТИВ ТАҲЛОВ СКРИНИНГИ)**

**14.00.43 – Профилактик тиббиёт
14.00.05 – Ички касалликлар**

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясида B2021.2.PhD/Tib195рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта (ўзбек, рус, инглиз (резюме))тилда Илмий кенгаш веб саҳифасида (adti.uz) ва «ZiyoNet» (www.ziynet.uz) ахборот таълим порталида жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Мамасалиев Нематжон Солиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Жўраева Мохигул Азимжановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Гадаев Абдигаффар Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мирсайдуллаев Мирмахмуд Миршоҳидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти

Етакчи ташкилот:

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50, e-mail: info@adti.uz).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел.: (+998) 74-223-94-50.

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2024 йил «_____» даги _____-сонли баённомаси).

И.Ю.Маматова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, кимё
фанлари доктори, профессор

Д.З.Мамарасулова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

З.С. Салоҳиддинов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ҳузуридаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда 2017 йилда жигар циррозидан 1,32 миллиондан ортиқ ўлим ҳолатлари кузатилган ҳамда, уларнинг 440 мингтасини аёллар ва 883 мингтасинини эркеклар ташкил этган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) башоратларига кўра популяциядаги умумий «...йилига ўлим кўрсаткичларини 2,4% ташкил этади...»¹. Жигар циррози инсонлардаги хасталиклар орасида етакчи ўринлардан бирини эгаллаб, меҳнатга лаёқатсизлик сабаблари ва ўлим кўрсаткичларини ортиши бўйича сурункали касалликлар ўнталигига киради. Замонавий терапия ютуқлари ва охириги йилларда жигар трансплантацияси ривожланишига қарамай кейинги 10-20 йил ичида жигар касалликларидан ўлим 2 баробарга ортиши кутилмоқда. Жигар циррози билан хасталанган беморлар кўпинча интенсив терапияни талаб қилади ва тез-тез касалхонага ётқизилиш зарурати билан, соғлиқни сақлаш учун катта юклама ва иқтисодий харажатлар талаб этади.

Жаҳонда жигар циррозининг тарқалиши, хатар омиллари билан ассоциацияланиши, профилактикасининг ҳудудий хусусиятларини баҳолаш бўйича қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. ЖЦнинг зурайиб бориши турли тизимлар ва органларга таъсир қилувчи бир қатор асоратларни тез ривожланишига олиб келиши касалликнинг ҳаёт давомийлиги билан белгиланган. Декомпенсация ҳолати одатда асцит, ошқозон ва қизилўнғач варикоз кенгайган веналаридан қон кетиш, энцефалопатия, инфекцион асоратлар билан оғирлашганлиги исботланган. Ўлимнинг асосий сабабларидан бири асосан юқори ошқозон ичакдан қон кетиш (6–40 %), энцефалопатия (30 %) ва инфекцион асоратлардан (30 %) – пневмония, спонтан бактериал перитонит, сийдик инфекциялар кузатилганлиги аниқланди.

Мамлакатимизда бугунги кунда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ҳизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришда кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва касалликни олдини олиш» каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш мақсадида жигар циррози аниқланган беморларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифатини таъминлаш, тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш муҳим масалалардан бири бўлиши алоҳида касб этади.

¹GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981519; PMCID: PMC7026710.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида”ги фармонлари, 2018 йил 18 декабрдаги 4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида”, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги “Бирламчи тиббий-санитария ёрдамни аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-215-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Профилактик тиббиётни илмий ва амалий гастроэнтерологияга фаол жорий этиш борасида сўнги йилларда қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда [Mehta M. et al., 2016, Шевырин А.А. ва б.қ. 2018; Kulikov E.S. et al., 2021;]. Жаҳонда кўплаб давлатларда жигар касалликлари, жумладан унинг циррози бўйича катта ҳажмдаги илмий кузатишлар ўтказилган. Улардан бирида 1990-2017 йилларда 195 та мамлакатда олиб борилган тадқиқотда жигар циррозини тарқалиш даражаси ўрганилган. Жумладан, Марказий Осиё республикаларида ўтказилган кузатувларда аниқланишича сўнги 30 йил давомида жигар циррози декомпенсация босқичида аниқланган беморлар сони тобора кўпайиб бормоқда. Улар орасида вирусли гепатит В ва С улуши юқори бўлиб, айниқса бу кўрсаткич иқтисодий ривожланиш даражаси паст мамлакатларда кўпроқ учрайди.

Маълумки, жигар циррози ушбу аъзо касалликларининг охириги босқичи ҳисобланиб унда томирлар йўналишларини ўзгариши ва тугунчалар ҳосил бўлиши билан инсон организмга жиддий оғир асоратларга олиб келади ва ҳозирги кунда ҳам ушбу касаллик зўрайиши муҳим тиббий ва социал муаммо бўлиб қолмоқда. Жигар циррози, цирроз рақни ҳисобга олганда сурункали жигар касалликлари орасида 85-95% ҳолларда ўлим билан якунланади.

Ҳозирги кунда, этиологик омилдан қатъий назар, жигар циррози билан хасталанган беморлар ўлими бир ёки бир нечта асоратлар сабабли юзага келади. Булар ошқозон ва қизилўнгач варикоз кенгайган веналаридан қон кетиши, жигар энцефалопатияси, гепатоцеллюляр карцинома ва инфекция каби асоратлар ҳисобланади. Қайд этилган ҳолатларни башоратлаш,

минтақавий шароитдан келиб чиқиб этиологик омилларни ўрганиш нафақат илмий балки амалий тиббиётнинг ҳам долзарб муаммоси саналади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ПЗ-201205194-сонли «Ўзбекистоннинг турли минтақаларида сурункали ноинфекцион касалликларни эпидемиологиясини ўрганиш, даволашни такомиллаштириш йўллари ва олдини олиш бўйича илғор инновацион технологияларни ишлаб чиқиш», ҳамда 04 август 2021 йилда имзоланган 149/14 сонли «Гепатитлар ва ошқозон ичак тизими касалликларини диагностикаси, даволаш ва профилактика қилиш бўйича инновацион усул» номли тижоратлаштиришга тайёрлаш бўйича инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади; Андижон вилояти қишлоқ аҳолиси орасида жигар циррозининг этиологик, эпидемиологик ва клиник ҳамда диагностик хусусиятларини ўрганиш, унинг профилактика чора тадбирларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Андижон вилояти қишлоқ аҳолиси орасида 2017-2021 йилларда сурункали жигар касалликлари тарқалишини ретроспектив ўрганиш;

текширувга жалб этилган беморларда жигар циррози касаллигини келтириб чиқарувчи ва унинг ривожланишида етакчи ўрин тутувчи хавф омилларини ёшга кўра баҳолаш;

жигар циррози билан хасталанган беморлар қонида қисқа занжирли пептид холецистокинин-8 даражасини ортишини ва уни ошқозонда ўзгаришлар чақиришини исботлаш;

жигар циррозининг асоратларини эрта аниқлаш ва уларни ошқозон ичак тизимининг юқори қисмидаги ўзгаришлар билан боғлиқлигини баҳолаш;

жигар циррози билан хасталанган беморларни ташхислаш, даволаш ва профилактика чораларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Андижон вилояти Мархамат туманида яшовчи репрезентатив популяцияда 89 нафар турли этиологияли жигар циррози билан беморлар танланган. Уларнинг 41 нафарини сурункали вирусли гепатит В ва 39 нафарини сурункали вирусли гепатит С негизида, 7 нафарини алкохол ва 2 нафарини номаълум этиологияли жигар циррози билан хасталанган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида жигар циррози билан хасталанган беморларнинг веноз қонидан олинган намуналарни умумий, иммунологик ҳамда биокимёвий текшириш натижаларини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда эпидемиологик, умумклиник, инструментал, лаборатор, шу жумладан биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги: жигар циррозларида ошқозондаги ўзгаришларни қонда қисқа занжирли пептид ХЦК-8 аниқлаш ёрдамида атрофик гастритни эрта баҳолаш ва юқори ошқозон ичак тизимидан қон

кетишни олдини олиши асосланган;

турли этиологияли жигар циррозида қонда қисқа занжирли пептид холецистокинин-8 ни текшириш ёрдамида сурункали атрофик гастрит кузатилиши аниқланган;

вирусли гепатит В негизида ривожланган жигар циррози 46,1% кузатилиб, С вирусли жигар циррозига нисбатан тарқалиши кўпроқ эканлиги аниқланган;

вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда протеаза ингибитори апротинин ва ХЦК-1 рецептори блокатори итоприд гидрохлорид каби янги фармакологик комбинацияни даволаш усули қўллаш самарали эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат;

турли этиологияли жигар циррозида қонда қисқа занжирли пептид холецистокинин-8 ва гастрин-17 ни ортиши билан ошқозонда пепсиноген 1 ва 2 пасайиши туфайли сурункали атрофик гастритни ривожланиши туфайли портал гипертоник гастропатияда қон кетиш хавфи ортишини олдини олиш мумкинлиги тасдиқланган;

жигар циррозларида қонда қисқа занжирли пептид холецистокинин – 8 (ХЦК-8) аниқлаш ёрдамида ошқозондаги ўзгаришларни диагностик маркери сифатида қўллаш асосланган;

турли этиологияли жигар циррозида қонда қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ва гастрин-17 ортиши туфайли ошқозон перисталтикаси пасайиши ва овқат туриб қолиши натижасида ошқозон шиллиқ қаватидаги ўзгаришлар портал гипертоник гастропатиядан қон кетиш фоизи ортишига сабаб бўлиши мумкинлиги асосланган;

вирусли гепатит В негизида ривожланган жигар циррози 46,1% кузатилиб, С вирусли жигар циррозига нисбатан тарқалиши кўпроқ эканлиги аниқланган;

қишлоқ аҳолиси популяциясида вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда протеаза ингибитори апротинин ва ХЦК-1 рецептори антагонисти итоприд гидрохлорид билан бирга ошқозон харакатини яхшиловчи ва секрециясини меъёрлаштирувчи янги фармакологик комбинацияни даволаш усули сифатида қўллаш исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларини халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар илмий-назарий аҳамиятга эга бўлиб, турли этиологияли жигар циррозида ошқозон касаллиги хусусан атрофик гастритни эрта ташхислашда

қўлланиладиган замонавий маркерлардан фойдаланиш билан ундан яширин қон кетиш жараёнларини эрта аниқлашга муҳим ҳисса қўшганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, олинган натижалар асосида шаклланган тавсияларни амалиётга тадбиқ этилиши жигар циррозида кузатиладиган ошқозон ичак тизимининг юқори қисмидан қон кетишга мойиллик ҳолатини ўз вақтида аниқлаб монанд даво чораларини қўллаш жигар циррозида патологик жараённи барқарорлаштириши, беморларни шифохонага қайта ётишлари сонини камайишига ва ҳаёт давомийлиги узайишига олиб келишига имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгашининг 2023 йил 30 ноябрдаги 6 і-46/и сонли ҳулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Андижон давлат тиббиёт институтининг 2023 йил 29-декабрдаги 6і-41/Х-сонли хати юборилган);

биринчи илмий янгилик: турли этиологияли жигар циррозида қонда қисқа занжирли пептид холецистокинин-8 ва гастрин-17 ни ортиши билан ошқозонда пепсиноген 1 ва 2 пасайиши туфайли сурункали атрофик гастритни ривожланиши туфайли портал гипертоник гастропатияда қон кетиш хавфи ортишини олдини олиш мумкинлиги тасдиқланган. Ўзбекистон Республикаси шошилинич тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Наманган филиали, (26 ноябр 2023 йил 165/13 сонли буйруғи), Ўзбекистон Республикаси шошилинич тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Фарғона вилояти филиали (26 ноябр 2023 йил 173 сонли буйруғи) ва Андижон вилояти Мархамат тумани ТТБ (30 ноябр 2023 йил 59 сонли буйруғи) билан терапевтик даволаш муассасаларида амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* Андижон вилояти қишлоқ аҳолиси орасида жигар циррозида ривожланган юқори ошқозон ичак соҳа тизимига эътиборни кучайтириш, профилактик чора тадбирларни янада жадаллаштириш, қишлоқ аҳолиси орасида тиббий кўрик сифатини ортиради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ўлим сабабларини қисқартириш натижасида беморлар ҳаёт сифатини узайиши, стационарда ётиш кунларини қисқариши, қўшимча қимматбаҳо текшириш усулларини камайиши, даволаш услублари қўлланилганда қўшимча текширишлар ўтказилиши талаб этилмайди, қўлланиладиган патогенетик даво амбулатор равишда давом этиш тавсиясига асосланиб тадқиқотга талаб этиладиган даво вақти 12 кундан 7 кунгача (1 кунлик ётоқ 250000, дори дармон 1600000 даво курсига) қисқартирилиши ҳисобига иқтисод қилишга эришилган (анъанавий ташҳис даволаш усулнинг ўртача нархи 1-бемор учун бюджет ҳисобидан 4600000 сўмни ташкил қилса, тавсия этилган усул билан текшириб олиб бориш 7 кун булади ва нархи эса 3350000 сўмни ташкил этади. *Ҳулоса:* Андижон вилояти қишлоқ аҳолиси орасида ретроспектив текширув натижасида сурункали жигар касалликлари орасида асосий ўлим сабаблари 55% ҳолатда юқори ошқозон ичак соҳа тизимидан қон кетиши натижасида кузатилган ҳолатни тавсия этилган даволаш усулдан фойдаланган ҳолда муолажаларни ўтказиш вақтини 1-1,5 баробар қисқартириб, диагностика

қилиш ҳисобига бюджет маблағларини 1250000 сўмга иқтисод қилиш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: жигар циррозларида қонда қисқа занжирли пептид холецистокинин – 8 (ХЦК-8) аниқлаш ёрдамида ошқозондаги ўзгаришларни диагностик маркери сифатида қўллаш асосланган. Ўзбекистон Республикаси шошилич тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Наманган филиали, (26 ноябр 2023 йил 165/13 сонли буйруғи), Ўзбекистон Республикаси шошилич тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Фарғона вилояти филиали (26 ноябр 2023 йил 173 сонли буйруғи) ва Андижон вилояти Мархамат тумани ТТБ (30 ноябр 2023 йил 59 сонли буйруғи) билан терапевтик даволаш муассасаларида амалиётга жорий этилди. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: алкоголь этиологияли жигар циррози 60-69 ёшда, вирус этиологияли 40-49 ёшда ва номаълум этиологияли жигар циррози 20-29 ёшда диагностика ва даволашда жигар циррози билан хасталанган беморларда юқори ошқозон ичак тизимидан қон кетиш профилактикасини ўтказиш ва патогенетик терапияни ўз вақтида ўтказиш аҳолига эътибор ортиши билан уларда розилик хиссини туғдиради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: алкоголь этиологияли жигар циррози 60-69 ёшда, вирус этиологияли 40-49 ёшда ва номаълум этиологияли жигар циррози 20-29 ёшда диагностика ва даволашда ўз вақтида юқори ошқозон тизими касалликларни аниқлаш қон кетиш хавфини камайтиради. *Хулоса:* беморларда этиологик омил билан боғлиқ ёшни эътиборга олган ҳолда, юқори ошқозон ичак тизимидан қон кетиш хавфини ўз вақтида олдини олиш жигар циррозидан ўлим кўрсаткичини камайтиради, ҳаёт давомийлигини ортиради;

учинчи илмий янгилик турли этиологияли жигар циррозидида қонда қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ва гастрин-17 ортиши туфайли ошқозон перисталтикаси пасайиши ва овқат туриб қолиши натижасида ошқозон шиллиқ қаватидаги ўзгаришлар портал гипертоник гастропатиядан қон кетиш фоизи ортишига сабаб бўлиши мумкинлиги асосланган. Ўзбекистон Республикаси шошилич тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Наманган филиали, (26 ноябр 2023 йил 165/13 сонли буйруғи), Ўзбекистон Республикаси шошилич тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Фарғона вилояти филиали (26 ноябр 2023 йил 173 сонли буйруғи) ва Андижон вилояти Мархамат тумани ТТБ (30 ноябр 2023 йил 59 сонли буйруғи) билан терапевтик даволаш муассасаларида амалиётга жорий этилди. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: турли этиологияли жигар циррозидида қонда холецистокинин -8 ва гастрин -17 миқдорини пасайтиришга йўналтирилган дори дармонлар ошқозонда атрофик гастритни ривожланиши ва юқори ошқозон ичак тизими касалликларининг ривожланишини олдини олади ва жигар циррозидан ўлим кўрсаткичини 80% дан 50% га камайтиришга эришилади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: Беморларда юқори ошқозон ичак тизимидан қон кетиш олдини олишда бир беморга кетган квалификациян даво чоралар камайтирилади, интенсив назорат талаб этилмайди стационарда

сурункали қон кетиш билан асоратланган жигар циррози билан хасталанган беморларда даволаниш кунлари кискартирилади, юқори ошқозон тизимидан зимдан сурункали қон кетиш ҳолати ва камқонлик синдроми кузатилмайди. Интенсив назорат талаб этилмагани туфайли беморни стационарда даволаниши иқтисод қилинади, ўртача 3-5 кунга, бир кунлик ётоқни 250000 хисоблаган ҳолатда 750000 дан 1250000 сўм иқтисод қилишга эришилади. *Хулоса:* турли этиологияли жигар циррозида қонда холецистокинин -8 ва гастрин -17 миқдорини пасайтиришга йўналтирилган дори дармонлар ошқозонда атрофик гастритни ривожланиши ва юқори ошқозон ичак тизими касалликларининг ривожланишини олдини олади ва жигар циррозидан ўлим кўрсаткичини 80% дан 50% га камайтиришга эришилади;

тўртинчи илмий янгиликнинг моҳияти: қишлоқ аҳолиси популяциясида вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда протеаза ингибитори апротинин ва ХЦК-1 рецептори антагонисти итоприд гидрохлорид билан бирга ошқозон ҳаракатини яхшиловчи ва секрециясини меъёрлаштирувчи янги фармакологик комбинацияни даволаш усули сифатида қўллаш исботланган. Ўзбекистон Республикаси шошилиш тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Наманган филиали, (26 ноябр 2023 йил 165/13 сонли буйруғи), Ўзбекистон Республикаси шошилиш тиббий ёрдам илмий тиббиёт маркази Фарғона вилояти филиали (26 ноябр 2023 йил 173 сонли буйруғи) ва Андижон вилояти Мархамат тумани ТТБ (30 ноябр 2023 йил 59 сонли буйруғи) билан терапевтик даволаш муассасаларида амалиётга жорий этилди. *Илмий ишнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагича; таклиф этилган фармакологик комбинация жигар циррозида беморларни стандарт даволашга қўшимча қилиб даволаш натижасида беморларда юқори ошқозон тизими касалликларини ривожланиши олди олинади, пепсиноген 1, 2 меъёрлашади, меъда пассажи яхшиланади қон кетиш хавфи камаяди, даволаниш учун кетган ўртача ҳаражатлар нархи иқтисод этилади. *Илмий ишнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат; тавсия этилган фармакологик комбинация жигар циррози билан хасталанган беморларни патогенетик даволаш натижасида иқтисодий самарадорликни юқорилиги 73% гача маблағлар тежалишига эришилди. 12 кундан 7 кунгача (1 кунлик ётоқ 250000, дори дармон 1600000 даво курсига) қискартирилиши ҳисобига иқтисод қилишга эришилган (анъанавий ташҳис даволаш усулининг ўртача нархи 1-бемор учун бюджет ҳисобидан 4 600 000 сўмни ташкил қилса, тавсия этилган усул билан текшириб олиб бориш 7 кун булади ва нархи эса 3350000 сўмни ташкил этади). *Хулоса:* Жигар циррозининг комплекс терапиясида ХЦК-1 рецептори антагонисти итоприд гидрохлорид ва протеаза ингибитори апротинин фармакологик комбинацияси қўллаган ҳолда, уларни гастропротектив ва қон тўхтатувчи хусусиятлари юқори ошқозон ичак тизими касалликларининг фаолиятини меъёрлаштиради ва клиницистларни даволаш алгоритминини тўғри танланишига олиб келади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва кискартмалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 107 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга эҳтиёж асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ҳамда предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан технологиялари устивор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларининг илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Адабиётлар шарҳи”** деб номланган биринчи бобида мавзуга тегишли маълумотлар, хусусан жигар циррози тарқалишининг статистикаси, этиопатогенетик жихатлари, асоратларининг замонавий талқини, портал гипертоник гастропатиянинг кечишида ошқозон шиллик қаватларининг аҳамияти, ошқозон ичак тизимининг юқори қисмидан қон кетишининг профилактикаси, даволаш ва шифохонада ётқизиш ҳолатларини ўзига хос хусусиятлари ёритилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий таснифи, лаборатория ва асбобий тадқиқот текшириш усуллари ҳамда олинган натижаларни статистик қайта ишлаш маълумотлари келтирилган.

Ретроспектив текшириш учун 5 йиллик Андижон вилояти Мархамат тумани тиббиёт бўлими ҳисоботлари олинган. Ошқозон ичак тизими ва жигар касалликлари билан хасталаниш, уларни тарқалиши, ўлим кўрсаткичи ҳамда унинг сабаблари бўйича 2017-2021 йиллардаги давлат статистика маълумотларига кўра ретроспектив таҳлил қилинди. Ушбу даврда Мархамат туманида катта ёшдаги аҳоли орасида 2017 й.-3800, 2018- 4200, 2019 й. – 4103, 2020 йилда - 6779 нафар, 2021 йилда 7312 нафар беморлар кузатилиб ошқозон ичак тизими касалликлари билан хасталаниш ортиб борган ($p = 0,043$). Шу билан бир қаторда жигар касалликлари (жигар циррози ва гепатитлар) сони ҳам муқим равишда кўпайган ва ҳар 100 минг аҳолига нисбатан 2017 й - 870, 2018 й -1014, 2019 й - 460, 2020 й - 1051 нафар ва 2021 йилда- 1107 нафар бўлиб ($p < 0,0001$), бир йилда ўртача 4,15 % ортиши кузатилган (95 % ДИ: 3,67–4,94).

Ундан сўнг Мархамат туманида яшовчи 18 ёшдан 70 ёшгача бўлган 34 оилавий поликлиника назоратидаги 6952 нафар беморларни 10 % репрезентатив танлов асосида текширилди. Танловга 694 нафар аҳоли жалб

этилди. Текширишга розилик берганлар 605 нафар улардан 189 (93,1%) эркаклар ва 416 (84,7%) аёллар ташкил этди. Умумий популяцияга нисбатан 89 нафар жигар циррози билан касалланганлар аниқланди ва улар текширувлардан ўтказилдилар. Текширилганларнинг 39 нафари ижобий HCV кўрсаткичларига эга бўлди, 41 нафаридан HBV инфекциясининг ижобий серологик маркерлари мавжудлиги тасдиқланди, 7 нафарини алкохол ва 2 нафарини номаълум этиологияли беморлар ташкил этдилар. Барча гуруҳдаги беморларда клиник ва лаборатор текширувлар ўтказилди.

Текширилганларда инфекция жараёни босқичини аниқлаш мақсадида қон зардобидида иммун-фермент-тахлилли (ИФТ) (ЗАО «Вектор-Бест» нинг стандарт жамланмаси, Россия) ёрдамида HCVнинг қуйидаги маркерлари ўрганилди: Anti-HCVtotal, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV core IgM, Anti-HCV NS3, Anti-HCV NS4, Anti-HCV NS5 ва HBV инфекциясини текшириш учун HBs-антиген, HBe – антиген, анти-HBs антитела, HBe IgG, HBc IgG, HBc IgM аниқланди. Унда оптик зичлик ҳисобга олинди (ОЗ –ҳажм бирлигидаги антитаначалар концентрация даражасини тавсифловчи унинг ўлчов бирлиги) ва унинг шартли кўрсаткичларида акс эттирилди. Шунингдек, текширилганларнинг қон зардобидида ИФТ (стандарт жамланмаси) усули билан қуйидагилар аниқланди: икки занжирли (ds) ДНКга аутоиммун IgG (табиий), бир занжирли (ss) ДНКга аутоиммун IgG (денатурацияланган), пепсиноген-1 (PG1) ва пепсиноген-2 (PG2), (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), ХЦК-8 («BSM Diagnostics», АҚШ), гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия), антигенларга нисбатан антинуклеар антитаначалар: RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, центромер В, Jo-1 (скринингли тест) Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), жигарнинг эриган антигенига нисбатан антитана (SLA/LP), IgG Aesku diagnostics GmbH (Германия), IgA умумий иммуноглобулини, IgG («ХЕМА», Россия). Юқоридагилардан ташқари барча беморларда биокимёвий усул ёрдамида қуйидаги жигар синамалари ўрганилди: аланинтрансаминаза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), умумий ва бевосита билирубин, ишқорий фосфатаза (ИФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) (ЗАО «Вектор-Бест» стандарт жамланмасидан фойдаланилди).

Илмий ишни олиб бориш жараёнида жигар циррозини 2017 - 2022 йиллар давомида тарқалиши ўрганилди ва таҳлил қилинди. У вирусли гепатит негизида ривожланган ҳолларда (F0-F3) га ўтиши, яъни цирроз кузатилиши алоҳида формула билан аниқланди: $(R_2 - R_1) (t_2 - t_1)$, бу ерда R_1 -биринчи ҳисобга олиш сони (2017), R_2 -кайта ҳисобга олиш сони; t_2 -ҳисобга олиш вақти; t_1 – қайта ҳисобга олиш вақти.

Гепатит ва жигар циррози бўйича ретроспектив олинган маълумотларга асосланиб йил давомида уни тарқалиш кўрсаткичи баҳоланди ва у 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Кузатувдаги беморларда йил давомида гепатит ва жигар циррозини тарқалиш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ҳар йилги хасталанган гепатитлар сони	Ҳар йилги жигар циррози сони
R ₁ -биринчи ҳисобга олиш сони %	15,1	42
R ₂ -кайта ҳисобга олиш сони, %	22,9	56
R ₂ - R ₁	7,8	14
t ₁ -ҳисобга олиш вақти(йил)	42	1
t ₂ –кайта ҳисобга олиш вақти(йил)	56	5
t ₂ - t ₁	14	4
Ҳар йилги жигар циррозини тарқалиши (R ₂ - R ₁) (t ₂ - t ₁),%	1,1%	0,5%

Ҳар йили гепатитлар 1,1% ортиб борди ва улардан 0,5% жигар циррозига тўғри келди. Йил давомида 50% гепатитли беморларда жигар циррозига ўтиши кузатилади ва бунинг сабабларини ҳар тамонлама чуқур ўрганиш ҳамда таҳлил қилиш амалий тиббиёт учун муҳим ҳисобланади.

Статистик ҳисоблашлар Microsoft Windows дастуридан фойдаланиб, Microsoft Office Excel-2012 ва Statistica version 6,0 дастур пакетларини қўллаган ҳолда ўтказилди. Олинган маълумотлар $M \pm m$ кўринишида акс эттирилди, бу ерда M – вариацион қаторнинг ўртача белгиси, m –ўртача белгининг стандарт хатолиги. Мустақил танловлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги Манна–Уитни ва Стьюдент усуллари бўйича аниқланди, жуфт қаторлар динамикасини баҳолашда Вильсон меъзони қўлланилди.

Диссертациянинг “**Жигар циррозини тарқалиши**” деб номланган учинчи боби 2та бўлимдан иборат. Уларнинг биринчиси «Андижон вилоятида умумий касалланишнинг ретроспектив таҳлили натижалари»га бағишланган.

Ретроспектив таҳлилда Андижон вилояти Марҳамат туманида сурункали жигар касалликлари 2017-2021 йиллар давомида ортиб борганлиги аниқланди ва ушбу маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Андижон вилояти Марҳамат туманида 2017-2021 йилларда ошқозон ҳазм қилиш аъзолари ва сурункали жигар касалликларнинг ретроспектив таҳлили

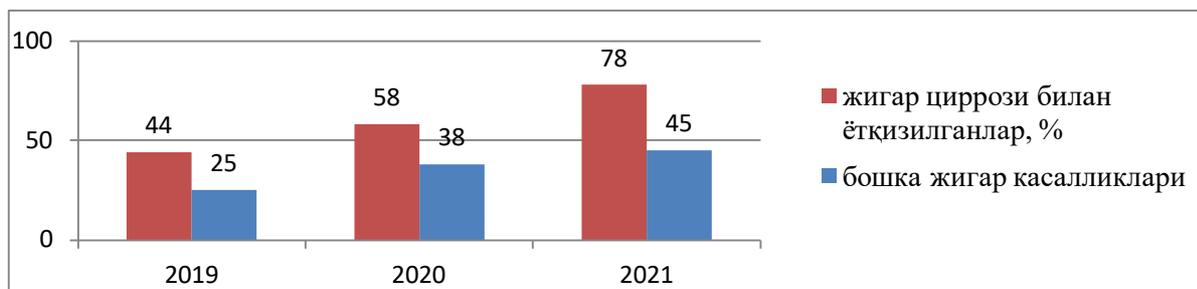
Йиллар	Код	2017	2018	2019	2020	2021
Касалликлар		йил	йил	йил	йил	Йил
Овқат ҳазм қилиш тизими	К9	3800	4200	4103	6995	7312
Жигар циррози	К73	42	60	67	51	56
Гепатитлар	К 76	870	1014	460	1051	1107

Шуни таъкидлаш лозимки, овқат ҳазм қилиш ва жигар хасталиклари билан нафақат касалланиш балки, ўлим кўрсаткичлари ҳам йиллар давомида ошиб борган. Унинг сабаблари 2017-2021 йиллардаги давлат статистика маълумотлари ва ўтказилган ретроспектив таҳлил натижаларига кўра Марҳамат туманида катта ёшдаги аҳоли орасида 2-жадвалда келтирилганидек

2017 й.-3800, 2018 й. - 4200,2019 й. – 4103, 2020 й. – 6995, 2021 йилда - 7312 нафар кишида овқат хазм қилиш тизими касалликлари кузатилган ва ошқозон ичак тизими хасталиклари билан хасталанганлар сони йилдан йилга ортиб борган ($p = 0,043$). Шунингдек, уларда жигар касалликларини ҳам (жигар циррози ва гепатитлар) стабил кўпайиши қайд этилган. Хусусан, 2017 й. - 912 нафар, 2018- 1074 нафар, 2019 – 527 нафар, 2020-1102 нафар, 2021- 1163 нафар гепатитлар ва циррозлар аниқланиб, уларнинг сони биргаликда ҳар 100 минг аҳолига ($p < 0,0001$) ўртача бир йилда 4,77 % га ортган (95 % ИИ: 3,67–5,01).

Маълумки, касалланишни назорат қилишда диспансер кузатуви етакчи ўрин эгаллайди. Шунингдек олиб биз вилоят соғлиқни сақлаш бошқармаси маълумотларига кўра Мархамат туманида 2019-2021 йилларда диспансеризацияга жалб қилинган кўрсаткичларни ўргандик. Жигар циррози касаллиги бўйича 2019 йилда 67 нафар бемордан 27 таси диспансер кўригидан ўтган бу эса жами кузатувдагиларни 40,3% ташкил этади. 393 нафар гепатит билан хасталанганлардан 103 нафари диспансер назоратида бўлган ва бу беморлар сонининг 26% ташкил этади. 2020 йилда 51 нафар жигар циррози билан хасталанган беморлардан 25 нафари яъни 49,0% гепатит билан хасталанганларнинг эса 1000 нафаридан 52 таси яъни 5,2%, 2021 йилда 51 нафар жигар циррози билан хасталанган бемор 26 нафари яъни 51% диспансер назоратида бўлган. Маълумки, жигар циррози билан хасталанган беморлар албатта мунтазам диспансер назоратида бўлишлари лозим. Лекин диспансеризация кўрсаткичлари анча пастлиги аниқланган бўлса ҳам унинг даражаси жигар циррози билан оғриганлар орасида 2020 ва 2021 йилларда ортиб бориши (40,3% дан 51% гача) қайд этилган. Шу билан бир қаторда сурункали гепатит аниқланган беморларда диспансеризация кузатувдагилар фоизи жуда пастлиги аниқланди. Кўрсаткичларнинг пастлиги кузатувдагилар орасида касаллик ҳақида тарғибот ва ташвиқот тадбирлари яхши олиб борилмаганини тасдиқлайди.

Шунингдек, таҳлиллар беморларда жигар циррози асоратлари йилдан йилга ортиб бориши кузатилган. Ушбу касалликда улар шифохона шароитида режали равишда бир йилда камида икки мартаба даволанишлари керак. Сурункали гепатитлар сабабли шифохонада охириги 3 йилда даволанганлар бирмунча камайган ($p = 0,094$) (1 расм). Жигар циррози билан бир йилда ўртача шифохонада ётиб даволанганлар сони 130 (89%) нафарни ташкил этган. Бу кўрсаткич 2019 йилда 44 (30%) тани, 2020 йилда 58 (40%), 2021 йилда эса ўртача 78 нафар беморлар 53% ташкил этган ва фоиз кўрсаткичларнинг мос келмаслиги бир беморни йил давомида такрор шифохонада даволанишлари билан боғлиқ. Бошқа жигар касаликлари сабабли шифохонада беш йил давомида ўртача 30% дан 53 % гача беморлар шифохона шароитида муолажа олганлар (1-расм).



1-расм. Сурункали гепатит ва жигар циррози билан хасталанган беморларни 2019-2021 йилларда шифохона шароитида даволаниш кўрсаткичлари (%).

Таҳлиллар Андижон вилоятида жигар циррози сабабли шифохона шароитида даволанган беморлар сони 2021-йилга келиб 23 % га ортганини кўрсатади. Улар асосан интенсив назорат мавжуд бўлган шифохоналарда даволанганлар ($p < 0,01$). Бунга асосий сабаб беморларда жигар циррози кечишини оғирлаштирувчи асоратларни кўплиги ҳисобланади. Асоратлар орасида кўпроқ қон кетиш кузатилиб жараён 82% ҳолларда қайд этилган. Жигар циррозида қон кетишида портал гипертоник гастропатия уларни 55 % ($p < 0,001$) ташкил этганлиги аниқланди.

Юқоридагилар билан бир қаторда кузатувга олинган Андижон вилояти Мархамат тумани катта ёшдаги аҳоли орасида 2022 йилда проспектив текширув ўтказилди ва унинг натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Текшириш режалаштирилган гуруҳнинг 18-70 ёшдаги ташкиллаштирилмаган танлов гуруҳлари

Текшириладиган гуруҳ > 18-70 ёшдаги ташкиллаштирилмаганлар сони	Охирги танлов рўйхати бўйича аҳоли сони	Тасодифий сонлар бўйича 10%-ли танлов	«Рози эмас» гуруҳ (воз кечган, вафот этган)		Текширилган «розилик» берган гуруҳ	
			Мутлоқ сони	%	Мутлоқ сони	%
Эркак	2038	203	14	6,9	189	95,1
Аёл	4914	491	75	15,3	416	84,7
Умумий популяция	6952	694	89	12,8	605	87,2

Андижон вилояти Мархамат туманида яшовчи катта ёшдаги 6952 нафар аҳоли орасидан тасодифий репрезентатив танлов ўтказилди ва уларни 18 ёшдан 70 ёшгача бўлганларидан 694 кишидан 605 киши текширувга розилик берган. 3. жадвалда кўрсатилганидек, биринчи гуруҳни эркаклар иккинчисини эса аёллар ташкил этди. Иккала гуруҳдан тасодифий мос равишда 10% танлов ҳосил бўлгандан сўнг умумий популяциядан 203 нафар эркак ва 491 нафар аёл гуруҳлари тузилди. Мархамат тумани худудидаги 34 оилавий поликлиникада скрининг маркази ташкил этилиб юқорида келтирилган 694 нафар кузатувдагилар тиббий кўрикдан ўтказилди ва уларнинг 87,2% розилик хати

олинди. Кузатувдагилар билан телефон орқали шахсий алоқа ўрнатилди ҳамда 3 маротаба қайта тиббий кўриққа таклиф қилиндилар.

Сўровнома ўтказилгандан кейин беморлар қуйидаги икки гуруҳга ажратилдилар: «рози эмас» гуруҳи 89 нафар (12,8%) ва «розилик берган» гуруҳ 605 нафар (87,2%). Розилик бермаган гуруҳга вафот этганлар, 70 ёшдан катталар ва яшаш жойидан кетиб қолганлар киритилди. «Розилик берганлар» гуруҳидаги беморларнинг 89 нафарида жигар циррози аниқланди (4-жадвал). Уларнинг 80 нафарида вирусли гепатит, 7 нафарида алкоғол ва 2 нафарида касаллик этиологияси аниқланмади.

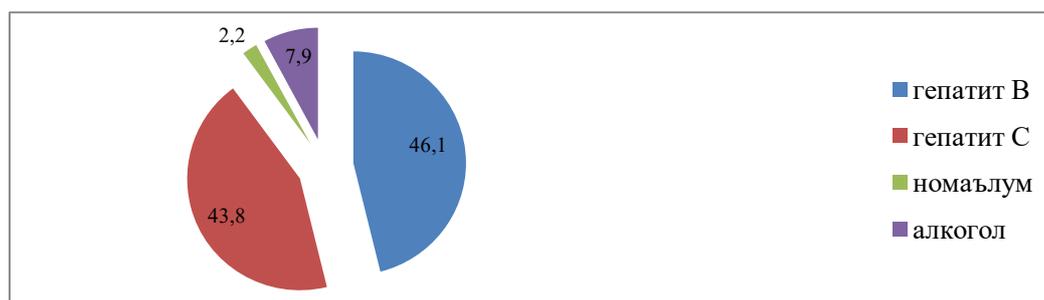
4-жадвал.

Текширилган популяциядаги аҳолида жигар циррозининг тарқалиши.

Текширилган гуруҳлар	Текширилганлар сони	Жигар циррозини тарқалиши
Аёл (розилик берган.)	416	53 (8,8%)
Эркак(розилик берганлар)	189	46 (7,6%)
Умумий популяция (розилик берган)	605	89 (14,7%)
Статистик фарқ	$P < 0,05$	$P < 0,01$

Ҳар бир назоратда бўлган жигар циррози билан хасталанганларни ёши ҳисобга олган ҳолда ўрганилди ва популяцияда ёш каби хавф омилга нисбатан жигар циррози фоизи аниқланди. Ёш ортган сари жигар циррози билан касалланганлар кўпайиб бориши аниқланди. Алоҳида эътиборга олинган бу 20-59 ёш оралиғи, айти иш қобилияти жўшқин уриб турган беморлар ва улар орасида, 40-49 ёш вирус ҳамда 60-69 ёш алкоғол этиологияли жигар циррози кўпроқ кузатилди ($p < 0,01$).

Касалликни этиологик омил бўйича тарқалиши 2-расмда келтирилган.



2-расм. Касалликни этиологик омил бўйича тарқалиши

Қуйидаги 5-жадвалда этиологик омилга боғлиқ ҳолда беморларда эзофагогастроуденоскопияда кузатиладиган ўзгаришлар келтирилган.

5-жадвал

Чайлд-Пью бўйича оғирлик даражасини инобатга олган ҳолда жигар циррозидида эзофагогастроуденал соҳада кузатиладиган ўзгаришлар

Эзофагогастроуду денал соха	Умумий сон n=89	Чайлд-Пью бўйича оғирлик даражаси			%	Алкоголли n=7	Вирусли гепатит В негизида	Номальмуэтиологияли n=2	Вирусли гепатит С негизида	живоқланган n=39
		A n=10	B n=32	C n=37						
Рефлюкс-эзофагит	4	1	1	2	4,5	1	2	0	1	
Сурункали гастрит	17	1	5	11	19,1	1	8	1	7	
Эрозив-ярали ошқозон ва 12 бармоқли ичак патологиялари	12	1	3	4	13,5	2	5	0	5	
Портал гипертензияли гастропатиялар	49	9	17	23	55,1	2	23	0	24	
GAVE-синдром	4	0	1	1	4,5	0	2	0	2	
Ошқозон полипи	2	0	3	1	2,2	0	1	1	0	
Шиллик қават ўзгаришсиз	1	1	0	0	1,1	1	0	0	0	
Хаммаси	89	4	42	43	100	7	41	2	39	

Эслатмалар: жадвалнинг тегишли қаторида кўрсатилган белги аниқланган беморларнинг мутлақ ва нисбий сони билан келтирилган; –Гуруҳлараро таққослаш Краскел-Уоллис мезони (р) ёрдамида амалга оширилди; сўнгра Манн –Уитни мезони ёрдамида гуруҳлар аро фарқлар аниқланди – р¹-алкоголли ва номальмуэтиологияли жигар циррози билан хасталанган беморлар ўртасида ошқозон полиплари сонидagi фарқларнинг ишончилиги – р²-ошқозон полиплари сонидagi фарқларнинг ишончилиги; Вирусли ва номальмуэтиологияли жигар циррози билан хасталанган беморлар.

Юқорида келтирганимиздек 605 нафар беморлардан 89 тасида турли этиологияли жигар циррози аниқланди. Уларнинг 10 нафарида касалликнинг А синфи, 32 нафарида В синфи, 37 нафарида С синфи қайд этилди.

Эзофагогастроскопияда (5 жадвалга қаранг) асосий кузатилган белгилар бу 55,1% портал гипертоник гастропатия, 13,5% ошқозон ва ун икки бармоқли ичак эрозия ва ярали ўзгаришлари, 19,1% сурункали гастритлар, 4,5% рефлюкс эзофагит, 2,2 % ошқозон полиплардир. Энг эътиборли тарафи бунда асосий фоиз ошқозондаги зимдан кечаётган портал гипертоник гастропатия, сурункали гастрит, эрозия ва яралар ишончли равишда ортиши кузатилган.(р<0,001).

Шунингдек, жигар циррози ташхиси қўйилган беморларда ёшларига мос равишда шикоятлари ҳамда касалликнинг клиник белгилари ўрганилди ва у б-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Кузатувимиздаги жигар циррози аниқланган беморларда қайд этилган асосий клиник белгилар (%).

Тегирилган гуруҳлар	Ўнг қовурғасоҳада оғирлик ҳисси	Зардақайнаши	Кекириш	Қўнғилайиши	Қорин дам бўлиши	Қабзият	Эпигастрал соҳадаги оғирлик	Иштаха пасайиши	Уйқу бузилиши ва эъл ашқобилиятини пасасариклиги	Тери вашиллиқ қавағларнинг рангларини	Тери қичиши	Терида томир юлдузчаларини	Киндик атрофида вена томирлари	Асцит
18-19 (1)	2	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	2
20-29 (2)	26	17	23	15	10	14	9	18	9	12	9	13	9	18
30-39 (3)	24	9	22	8	9	17	11	9	6	11	13	12	9	11
40-49 (4)	15	6	14	7	5	9	12	10	5	5	4	10	6	5
50-59 (5)	14	4	6	4	2	3	10	4	2	2	3	4	1	4
60-69 (6)	7	2	6	0	4	4	7	4	1	3	3	3	2	3
70 ва ундан катта ёш	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0
Ҳаммаси	89	41	72	35	30	48	51	46	24	35	32	44	28	41

Жадвалда келтирилганидек жигар циррози билан хасталанганларда энг кўп учраган шикоятлар ўнг қовурға ёйи остида оғирлик ҳисси 89%, асцит 82%, кекириш 72 %, қабзият 48 %, иштаха пасайиши 46 %, эпигастрал соҳада оғирлик ҳисси 51 % ҳолатларда кузатилди. Шунинг эса тутиш лозимки, кўп учраган шикоятлар нафақат жигар циррозини асосий клиник белгиларини ифодалайди, балки юқори ошқозон ичак тизимидан қон кетиш ҳолатида кузатиладиган предикторлар ҳам ҳисобланади. Шу сабабли жигар циррозида клиник белгиларни ривожланиш механизмларини ўрганиш илмий-амалий тиббиётнинг асосий вазифаларидан бири ҳисобланади. Ошқозон ичак тизимининг юқори қисмидан қон кетиш хавфи нафақат портал гипертензия балки шиллик қавағга таъсир этувчи бошқа омилларни ўрганиш ҳам ҳозирги кунда долзарб муаммолардан бири саналади.

Диссертациянинг **“Жигар циррозида портал гипертоник гастропатиянинг ривожланиши”** деб номланган тўртинчи боби 5 та кичик қисмдан иборат. Унинг биринчи қисми **“Жигар циррозида меъда шиллик қавағидаги ўзгаришлар ва ошқозондан қон кетиш предикторларини”** ўрганишга бағишланган. Кузатувимиздаги 89 нафар жигар циррози билан оғирган беморларда эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) ўтказилганда

ошқозондаги асосий ўзгариш сабаблари сурункали гастрит, ошқозон эрозияси ва яралари ҳамда портал гипертоник гастропатиялар эканлиги аниқланди. Барчасини анамнезида ошқозон ичакадан қон кетиш, асцит, юқори билирубин, ПТИ пасайиши, Чайлд-Пью бўйича С синф, жигар веноз оқим кўрсаткичи 12 мм см. уст. дан юқорилиги аниқланиб текширув натижасида уларни портал гастропатия билан боғлиқлиги кузатилди. Портал гипертоник гастропатиянинг асосий сабаби ошқозон шиллик қаватларини шикастланиши деб топилди ва у ошқозон ичак йўллариининг юқори қисмидан қон кетиш сабабларидан бири деб ҳисобланди. Аммо, шу билан бир қаторда қизилўнғач ва ошқозон варикоз кенгайган веналаридан ўткир ҳамда сурункали қон кетиш сабаблари ҳозирча яхши ўрганилмаган. Жигар циррози билан хасталанган беморларда қон кетишни асосий сабабларидан бири портал гипертоник гастропатия (ПГГ) ҳисобланади. Гастропатияни оғирлик даражаси билан портал босим, Чайлд-Пью синфи ва тизимли гемодинамика билан корреляцион боғлиқлик аниқланмаган ҳамда портал гиперкинетик гастропатия физиопатологияси сабаблари бошқа хавф омиллари бўлиши мумкинлиги тўғрисидаги ғоялар олдинга сурилган. Гистамин, ацетилхолин ва грелин шира ишлаб чиқарилишини қитиқласа, соматостатин, холецистокинин, бўлмача натрийуретик пептид ҳамда азот оксиди ошқозон ширасини пасайтиради.

Тўртинчи бобнинг иккинчи қисми “В вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда холецистокинин-8 ва гастрин-17 жигар маркерлари кўрсаткичларининг ўзига хосликлари” деб аталган. Унда ўтказилган тадқиқот натижалари Чайлд Пью таснифи бўйича В вирус этиологияли жигар циррози ташхисланган 41 нафар, С вирус этиологияли 39 нафар, 2 нафар номаълум ва 7 нафар алкоғол этиологияли беморларда ошқозон ичак тизимини ўрганиш учун биокимёвий ва иммунофермент таҳлиллар келтирилган. Унинг натижасида В вирусли жигар циррози А синфида шахсларда Anti-HBs ҳамда Anti-HBcIgG нинг серологик маркерлари кўплиги аниқланди ва уларда оптик зичлик юқори белгиларга эга бўлди. Бунда Anti-HBe IgG оптик зичликнинг кичик белгилари жуда кам эканлиги қайд этилди.

Пепсиноген 1 кўрсаткичлари Чайлд - Пью бўйича жигар циррозининг А синфида меъёрнинг куйи чегарасидан кам бўлди. Шу билан бир қаторда пепсиноген-2 меъёр чегарасида, аммо В вирусли В синфдаги жигар циррозида меъёрдан бир неча мартаба юқорилиги аниқланди. Жигар циррозининг С синфида жигар фаолияти яққол бузилиши намоён бўлди ва бу ХЦК-8 ҳамда гастрин-17ни ортишига олиб келди. В вирусли жигар циррози А синфидаги беморлар қонида ХЦК-8 меъёрдан сезиларсиз даражада ошганлиги қайд этилди. Гастрин-17 кўрсаткичлари эса меъёр даражасидан ишончсиз юқори, пепсиноген-1 ва пепсиноген-2 меъёр чегарасида эканлиги аниқланди. Бу А синфдаги жигар циррози билан хасталанган беморларда меъда безлари фаолиятида сезиларли ўзгаришлар мавжуд эмаслигини кўрсатади. Олинган маълумотлар В вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари функционал фаоллиги пасайишини белгиси ҳисобланади ва бунга атрофик гастритнинг яширин шакли деб қараш

мумкин. Сурункали атрофик гастрит эса меъдани шиллик каватидаги шикастланишларнинг асосий сабабларидан бири саналади. Биз олган натижалар ХЦК-8 кўрсатилган ўзгаришлар ривожланишига сабаб дейишга асос бўлади. Қуйидаги 7-жадвалда С вирусли жигар циррозида HCV зардоб маркерларининг оптик зичлиги кўрсаткичлари келтирилган.

7-жадвал

С вирусли жигар циррозида HCV зардоб маркерларининг оптик зичлиги кўрсаткичлари

HCV зардоб маркерлари	Чайлд –Пью бўйича А синф		Чайлд –Пью бўйича В ва С синф	
	%	Оптик зичлик	%	Оптик зичлик
Anti-HCV total	72,5±6,8	1,762±0,18	68,9±7,1	1,917±0,18
Anti-HCV coreIgG	83,1±7,6	1,945±0,21	79,2±8,3	1,698±0,17
Anti-HCV coreIgM	-	-	85,4±9,1	2,014±0,19
Anti- HCV NS3	-	-	74,1±7,9	0,642±0,07
Anti- HCV NS4	57,3±6,2	0,529±0,06	87,5±9,4	2,323±0,24
Anti- HCV NS5	47,5±5,1	0,683±0,07	81,3±8,5	2,142±0,22

С вирусли А синфдаги жигар циррозида кўпинча Anti-HCV total ва Anti-HCVcore IgG, серологик маркерлар аниқланади. Уни С вирусли жигар циррозининг В ва С синифлар билан солиштирганда уларда оптик зичликининг юқори белгилари кузатилди. Бунда Anti- HCV NS4 ва Anti- HCV NS5 нисбатан кам аниқланди ва оптик зичлик белгилари юқори бўлмади (6-жадвал). Жигар циррозининг А синфида Anti-HCV total, Anti-HCVcore IgG нинг серологик маркерлари, В ва С синфларга нисбатан камроқ қайд этилди. Ушбу беморларнинг аксарият қисмида Anti-HCV core IgM, Anti- HCV NS4 ва Anti- HCV NS5 аниқланди. Бунда оптик зичлик белгилари ва жигар циррозининг А синфида нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди. Шу билан бир қаторда жадвалда келтирилганидек Anti-HCV NS3 маркери жуда кам ҳолларда оптик зичликиннинг паст кўрсаткичлари билан учради.

Тўртинчи бобнинг “С вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда меъданинг овқат ҳазм қилиш гидролазалари, шунингдек, холецистокинин ва гастрин-17 да жигар маркерлари кўрсаткичларининг ўзига хосликлари” деб номланган қисмида ушбу вирусли жигар циррозининг Чайлд-Пью А синфида (8 -жадвал) жигар синамалари хусусан, умумий билирубиндан бошқа кўрсаткичлар меъёрга нисбатан ишончли юқори эканлиги аниқланган. Уларда қондаги пепсиноген -1 кўрсаткичлари меъёр чегарасидан ишончли паст бўлди. Пепсиноген-2 нинг кўрсаткичлари эса меъёрга нисбатан солиштирилганда аҳамиятсиз юқорилиги қайд этилди ва меъёр чегарасида сақланди. Бунда қондаги ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари бирмунча юқори бўлса ҳам меъёрнинг юқори чегарасидан аҳамиятсиз даражада ошди.

С вирусли жигар циррозининг В ва С синфларда барча ҳисобга олинган унинг синамалари ЖЦ А синфига нисбатан ишончли юқори бўлди. Шунингдек, ушбу гуруҳ беморларда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг куйи чегарасидан кам ва ЖЦ А синфига нисбатан ишончли паст бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген-2 кўрсаткичлари, меъёр чегарасида, аммо ЖЦ А синфидан нисбатан бир неча марта пастлиги, ХЦК-8 ҳамда гастрин-17 кўрсаткичларини эса А синфига нисбатан ишончли юқорилиги ва меъёрнинг юқори чегарасидан 2,5 марта ошганлиги қайд этилди.(8-жадвал)

8-жадвал

С вирусли жигар циррози билан хасталанган беморлар қонида аниқланган кўрсаткичлар

Зардоб маркерлари	Чайлд –Пью бўйича А синф	Чайлд –Пью бўйича В синф	Чайлд –Пью бўйича С синф
Жигар синамалари			
АСТ(ммоль/(мл/с)) (меъёр 0,1-0,68)	0,21±0,02	0,91±0,13**	1,09±0,09**
АЛТ(ммоль/(мл/с)) (меъёр 0,1-0,68)	0,36±0,04	1,24±0,13*	2,26±0,13**
Умумий билирубин (мкмоль/л) (меъёр 8,5-20,5)	13,6±1,2	29,3±5,3*	41,5±6,7**
Билвосита билирубин(мкмоль/л) (меъёр 0-5,0)	2,0±0,1	5,4±0,87*	14,2±4,27**
Протромбин индекси (ПТИ), меъер (80-105)	79±1,2	68±2,2*	56±3,2**
Қон гидролазлари			
Пепсиноген-I(мкг/л) (меъёр 40–130)	117,4±15,3	41,9±5,3*	14,5±2,3**
Пепсиноген-II(мкг/л) (меъёр 4–22)	12,5±1,5	19,4±2,1	10,2±1,4**
Пептидлар			
ХЦК-8 меъёр 0,5–1 нг/мл	1,01±0,08	1,16±0,11*	2,56±0,26**
Гастрин17 меъёр < 7 пмоль/л	6,6±0,45	9,1±0,82*	15,3±1,6**

* - референс кўрсаткичларга нисбатан ишончлилик даражаси; ** - компенсация босқичига нисбатан ишончлилик даражаси.

Шундай қилиб, С вирусли жигар циррозида: зардобда пепсиноген-1 концентрациясини 40 мкг/л га ва бир вақтда хлорид кислота ажралиб

чиқишини сезиларли камайиши атрофик гастрит ривожланишини кўрсатади; қонда гастрин-17 ни ортиши ва хлорид кислота ажралиб чиқишини пасайиши атрофик гастрит ривожланишига қўшимча сабаб бўлиб ҳисобланади; қонда ХЦК-8 ни ортиши жигарда мазкур пептидни зарарсизлантирилишини камайишига олиб келувчи жигар фаолиятларини бузилишини кўрсаткичи ҳисобланади. Бизнинг фикримизча, қонда ХЦК-8 ни ортиши меъда бузилишлари ривожланишига олиб келувчи асосий омил саналади; С вирусли жигар циррозида беморларни текширишда патологик жараёнга жалб этилувчи аъзо сифатида меъда функционал ҳолатини қонда аниқланган овқат ҳазм қилиш гидролазалари, шунингдек, мазкур аъзоларни бошқарувчи пептидларни текшириш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади. Бундай ҳолат эса ошқозондан қон кетиш хавфига олиб келувчи маълумотли скрининг синамаси бўлиб ҳисобланади.

Мазкур бобнинг кейинги қисми “Алкоголли жигар циррози билан хасталанган беморларда холецистокинин-8 ва гастрин-17 кўрсаткичларини ўзгаришлари” деб номланган. Унда етти нафар алкоголли жигар циррози аниқланган беморларда олиб борилган текширишларда жигар синама кўрсаткичлари меъёрга нисбатан ишончли даражада ошганлиги аниқланган. Шунингдек, бу гуруҳ беморларида гамма-глутамилтрансфераза ва иммуноглобулин А кўрсаткичлари меъеридан ишончли даражада юқори бўлди. Шу билан бир қаторда пепсиноген -1 кўрсаткичлари меъернинг куйи чегарасидан ишончли пастлиги кузатилди. Пепсиноген-2 кўрсаткичлари эса меъёр чегарасида эканлиги қайд этилди. ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари эса меъёрга нисбатан ишончли юқори ва унинг юқори чегарасидан 2,5 марта баландлиги аниқланди.

Алкоголли жигар циррозида беморлар қонида ХЦК-8 миқдорини меъёрдан юқори даражада ортиши жигар томонидан унинг парчаланишини пасайишини тасдиқлайди. Асосан меъданинг танаси ва тубидаги без ҳужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган пепсиноген-1ни меъёрдан пасайиб кетиши ва гастрин-17ни нисбий меъёрдан сезиларли ортишини кузатилиши меъданинг фермент ажратувчи фаолияти камайганлигини кўрсатади. Бунда зардоб пепсиноген-1 концентрациясини 40 мкг/л дан ва хлорид кислота секрециясини ҳам сезиларли камайиши ҳамда атрофик гастрит ривожланиши кузатилади. Шундай қилиб, алкоголли жигар циррозида ҳам вирусли жигар циррози каби қисқа занжирли пептид алмашинуви бузилади. ХЦК-8 юқори даражада ортади. Бунинг натижасида меъда секрецияси пасаяди ва атрофик гастрит ривожланади.

Тўртинчи бобнинг кейинги қисми “Номаълум этиологияли жигар циррозида қонда холецистокинин-8 ва гастрин-17 кўрсаткичларини ўзгаришлари”га бағишланган. Алкогол ва инфекцияга боғлиқ бўлмаган жигар циррози билан хасталанган беморларда жигар ва меъданинг овқат ҳазм қилиш безлари кўрсаткичларини ўзгаришлари, хусусан қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ҳамда узун занжирли пептид гастрин-17 ни ўрганиш катта қизиқиш уйғотади. Икки нафар этиологик омили аниқланмаган жигар циррози мавжуд беморларда ўтказилган текширишларнинг таҳлиллари қуйида

келтирилган. Унда, А синфдаги жигар циррозида кўрсаткичлар салбий ҳамда жигар синамалари меъёр чегарасида бўлди. Шунингдек, пепсиноген-1 ва пепсиноген-2 ҳамда ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари меъёр чегарасида қайд этилди. Номалум этиологияли жигар циррози ташхиси қўйилган барча беморларда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг қуйи чегарасидан бирмунча паст ва меъёрга нисбатан ишончли паст натижаларни кўрсатди. Лекин, пепсиноген-2 кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди. ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари эса меъёрнинг юқори чегарасидан ошиб кетди.

Номалум этиологияли жигар циррози мавжуд беморларда ХЦК-8 миқдорини меъёрдан юқори даражада ортиши уни жигарда зарарлантирилишини пасайишидан гувоҳлик беради. Асосан меъданинг танаси ва тубидаги без ҳужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган пепсиноген-1ни меъёрдан пасайиб кетиши ва гастрин-17ни меъёрдан сезиларли ортишини меъданинг фермент ажратувчи фаолиятини камайганлигини кўрсатади. Бунда зардоб пепсиногени-1 концентрациясини 40 мкг/л дн кам бўлган белгиларгача камайиши хлорид кислота секрециясини сезиларли камайишида ва атрофик гастритни ривожланишида кузатилади. Тахмин қилиш мумкинки, меъёрида ХЦК-8 юқори даражада жигар томонидан зарарсизлантирилади. Аммо, этиологик омилга боғлиқ бўлмаган ҳолда уни жигар томонидан жигар циррозида зарарсизлантирилиши бузилади ва қонда ХЦК-8 нинг концентрацияси ортади. Бунинг натижасида меъда секрециясини камайиши ва атрофик гастрит ривожланиши қайд этилади. Олинган маълумотлар меъданинг функционал фаоллигига ХЦК-8ни кўрсаткичларини таъсири, ҳамда ривожланган атрофик гастрит туфайли ошқозон шиллик қаватини ўзгариши, ошқозондан қон кетиш хавфини ортишига олиб келади. Натижада атрофик гастритни янада аниқ ташхислаш, шунингдек, номалум этиологияли жигар циррозида ошқозон ичак тизимининг юқори қисмидан қон кетишини ўз вақтида баҳолаш ва патогенетик даволашни буюриш имконияти туғилди.

Тўртинчи бобнинг даволашга ажратилган “В ва С вирусли жигар циррозида апротинин ва итоприд гидрохлоридни биргаликда қўллаш самаралари” деб номланган қисмида 20 нафар HBV инфекцияли, 20 нафар HCV инфекцияли С синфдаги жигар циррози билан хасталанган беморларга протеаза ингибитори апротинин ва ХЦК-1 рецептори антагонисти итоприд гидрохлорид фармакологик комбинациясини қўллаш натижалари берилди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида жигарнинг барча ҳисобга олинандиган синама кўрсаткичлари меъёрдан юқори бўлди. Меъёрга нисбатан солиштирилганда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг қуйи чегарасидан паст кўрсаткичларга эга бўлди. Шу билан бир вақтда пепсиноген-2 кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлди. Даволаниш қабул қилган сурункали HBV инфекцияли жигар циррози билан беморлар қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари меъёрнинг юқориги чегарасидан ортиб кетди (9-жадвал).

9-жадвал

В вирусли жигар циррозида лаборатор кўрсаткичлари, даводан аввал ва сўнг.

Зардоб маркерлари	ЖЦ А синф (назорат)	HBV инфекцияли жигар циррози	
		С синф даводан аввал	С синф даводан сўнг
Жигар синамалари			
АСТ(ммоль/(мл/с)) 0,1-0,68	0,21±0,02	0,74±0,08*	0,56±0,06
АЛТ(ммоль/(мл/с)) 0,1-0,68	0,36±0,04	0,93±0,11*	0,71±0,09
Умумий билирубин (мкмоль/л) 8,5-20,5	13,6±1,2	47,9±5,5*	29,7±4,1**
Бевосита билирубин(мкмоль/л) 0-5,0	2,0±0,1	16,0±2,7*	14,0±2,5
ПТИ 80-105%	80±4,2*	52 ±1,2*	75 ±2,2*
Қон гидролазлари			
Пепсиноген-I (мкг/л) 40-130	117,4±15,3	24,7±5,3*	56,2±6,7**
Пепсиноген-II (мкг/л) 4-22	12,5±1,5	17,3±2,1	15,2±1,7
Пептидлар			
ХЦК-8 нг/мл 0,5-1	1,02±0,08	2,37±0,26*	1,74±0,21**
Гастрин-17 (наҳорга) пмоль/л <7	6,6±0,45	21,4±1,4*	8,9±1,1**

* - ЖЦ А синф кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ қилувчи катталиклар, ** - ЖЦ даводан олдинги ҳолатга нисбатан ишончли фарқ қилувчи катталиклар

Шу билан бир вақтда умумий билирубин кўрсаткичлари даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди, бироқ улар ЖЦ А синфдагиларни белгилардан юқори бўлди. Бевосита билирубин кўрсаткичлари эса даволашгача бўлган худди шу каби кўрсаткичлардан аҳамиятсиз даражада паст, шунингдек ЖЦ А синфдагиларни белгилардан юқори бўлди. Шу билан бир вақтда даволашгача бўлган кўрсаткичларга солиштирилганда, пепсиноген-1 кўрсаткичлари ишончли даражада юқори бўлди, пепсиноген-2 кўрсаткичлари эса ЖЦ А синфдагиларни белгиларга нисбатан ҳам аҳамиятли ўзгармади, аммо пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёр белгилари чегарасида қолди. Даволашдан кейин беморлар қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари даволашгача бўлган натижаларга нисбатан ишончли паст бўлди, аммо меъёр кўрсаткичларга нисбатан юқори чегарасидан баландроқ эди.

НСV инфекцияли жигар циррозида беморларда пепсиноген-1 кўрсаткичлари меъёрнинг қуйи чегарасидан паст бўлди. Бунда пепсиноген-2 кўрсаткичлари эса меъёр чегарасида қолди. Сурункали НCV инфекцияли жигар циррози билан хасталанган беморлар қонида ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари меъёрнинг юқори чегарасидан ошиб кетди.

НСV инфекция билан жигар циррозида аprotинин ва итoприд гидрохлоридни биргаликда қўллаш билан АЛТ ва АСТ кўрсаткичларини пасайишига эга бўлдилар, аммо бу даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда ишончли бўлмади, меъёр белгилардан юқори бўлди. Бунда умумий билирубин кўрсаткичлари даволашгача бўлган худди шундай натижалардан ишончли паст бўлди, аммо бу кўрсаткичлар меъёр белгилардан катта бўлди. Бевосита билирубин кўрсаткичлари даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичлардан аҳамиятсиз паст бўлди, улар ЖЦ А синфдагиларни белгилардан катта бўлди. Даволашгача бўлган кўрсаткичлар билан таққосланганда пепсиноген-1 кўрсаткичлари даволашгача бўлган натижаларга нисбатан солиштирилганда ишончли юқори бўлди ва меъёр чегарасида қолди. Бироқ пепсиноген-2 кўрсаткичлари меъёр чегарасида қолди. Даволанишдан кейин беморлар қонидаги ХЦК-8 ва гастрин-17 кўрсаткичлари даволашгача бўлган кўрсаткичлардан ишончли паст бўлди, аммо меъёр белгиларнинг юқори чегарасидан ортиши кузатилди.

Олиб борилган тадқиқотлар намоёиш этадики, HBV инфекцияли жигар циррозида ҳам, HCV инфекцияли жигар циррози билан хасталанган беморларда ҳам, олиб борилган даволашда аprotинин билан итoприд гидрохлорид бирга қўлланилиши натижасида жигар синамаларининг кўрсаткичлари пасайди, аммо бу кўрсаткичлар HCV инфекцияли жигар циррози билан хасталанган беморларда кўпроқ даражада пасайди. Бу жигарнинг функционал фаоллигини яхшиланганлигини кўрсатади.

Жигар циррозининг, этиологик, эпидемиологик, клиник, диагностик ва профилактик жихатлари (перспектив танлов скрининги) мавзусида ўтказилган тадқиқот натижасида қуйидаги хулосалар олинди.

ХУЛОСА

1. Андижон вилояти Мархамат тумани қишлоқ аҳолиси орасида 2017-2021 йилларда сурункали жигар касалликларини ретроспектив ва проспектив ўрганилганда жигар циррозини ривожланишида асосий хавф омили вируслар эканлиги аниқланди. Уларнинг 46,1% В вирусли гепатит негизида ривожланган жигар циррози эканлиги қайд этилди;

2. Касалликни ёшга кўра таҳлилида алкоголь этиологияли жигар циррози 60-69 ёшда, вирус этиологияси 40-49 ёшда ва номаълум этиологияли жигар циррози 20-29 ёшда кўпроқ кузатилди;

3. Жигар циррози билан хасталанган беморларда 55% ҳолатда ўлим юқори ошқозон ичак тизимида ривожланган портал гипертоник гастропатия сабабли бўлиши аниқланди;

4. Андижон вилояти Мархамат тумани популяциясида турли этиологияли жигар циррозида қон зардобидида холецистокинин-8 ни жигар томонидан зарарсизлантирилишининг пасайиши аниқланди ва шу сабабли қонда унинг концентрацияси кўтарилиши қайд этилди. Бу эса қон зардобидида пепсиноген -1 пасайиши ва гастрин-17 ни кўпайишига олиб келади, натижада беморларда ошқозон фаолияти сусаяди ва атрофик гастрит ривожланади ва

жигар циррозида ривожланган портал гипертоник гастропатияда ошқозон шиллиқ қаватидаги холатни янада оғирлаштиради.

5. Портал гипертоник гастропатияда қисқа занжирли пептидларни ортиши ва меъда ҳазм қилиш безлари фаолиятининг пасайиши меъдадан қон кетишининг патогенетик механизмларида иштирок этади.

6. Турли этиологияли жигар циррозида меъда фаолияти бузилганда жигар циррози комплекс терапиясига протеаза ингибитори апротинин ва ХЦК-1 рецептори антагонисти итоприд гидрохлоридни фармокологик комбинациясини қўллаш, қон зардобидеги пепсиноген ва қисқа занжирли пептидларни яхшиланишига олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 ПРИ АНДИЖАНСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АШУРАЛИЕВА НИЛУФАРХОН ДИЛШОД ҚИЗИ

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ВЫБОРОЧНЫЙ
СКРИНИНГ)**

14.00.43 – Профилактическая медицина

14.00.05 – Внутренние болезни

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

АНДИЖАН – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан за №В2021.2.PhD/Tib19

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (adti.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz)

Научные руководители:

Мамасалиев Нематжон Солиевич
доктор медицинских наук, профессор

Жураева Мохигул Азимжановна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Гадаев Абдигаффар Гадаевич
доктор медицинских наук, профессор

Мирсайдуллаев Мирмахмуд Миршохилович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение:

**Ферганский медицинский институт
общественного здоровья**

Защита состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 при Андижанском государственном медицинском институте (Адрес: 170100, город Андижан, улица Ю.Атабекова, дом 1; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 170100, город Андижан, улица Ю.Атабекова, дом 1; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2024 года).

И.Ю Маматова

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, DSc профессор

Д.З.Мамарасулова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук, профессор

З.С. Салохиддинов

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире в 2017 году было зарегистрировано более 1,32 миллиона случаев смертей от цирроза печени, из них 440 000 составили женщины и 883 000 - мужчины. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в общей популяции "... ежегодный уровень смертности составил 2,4%..."². Цирроз печени занимает одно из ведущих мест среди заболеваний человека и входит в первую десятку хронических заболеваний с точки зрения увеличения числа причин нетрудоспособности и смертности. В последние годы, несмотря на достижения современной терапии и развитие трансплантации печени в ближайшие 10-20 лет ожидается увеличение смертности от заболеваний печени. Пациенты с циррозом печени (ЦП) часто нуждаются в интенсивной терапии и учитывая необходимость частой госпитализации, несут большую нагрузку на здравоохранение, требующие значительные экономические затраты.

В мире проводится ряд научных исследований по распространенности цирроза печени, их связи с факторами риска, оценке территориальных особенностей профилактики. Тот факт, что прогрессирование ЦП приводит к быстрому развитию ряда осложнений, поражающих различные системы и органы, определяется продолжительностью жизни при данном заболевании. Состояние декомпенсации, как правило, усугубляется асцитом, кровотечениями из варикозно расширенных вен желудка и пищевода, энцефалопатией, инфекционными осложнениями. Было установлено, что одной из основных причин смерти являются кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (6-40 %), энцефалопатия (30 %) и инфекционные осложнения (30 %) - пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей. Любое развитие этих осложнений было связано с периодом декомпенсации ЦП с портальной гипертензией. Внедрение методов ранней диагностики и новых методик в прогнозировании отдаленных результатов, дальнейшее совершенствование технологий может определить успех терапевтического лечения и реабилитации пациентов циррозом печени с портальной гипертензией.

На сегодняшний день в нашей стране выполняются широкомасштабные целенаправленные меры по коренному улучшению качества медицинской помощи оказываемой населению и значительному расширению её спектра. В связи с этим обозначены задачи по «...повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формированию системы медицинской стандартизации, внедрению высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, путем создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации,

²GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981519; PMCID: PMC7026710.

поддержание здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»³. Для выполнения этих задач одним из важных вопросов является повышение эффективности медицинской и социальной помощи пациентам с выявленным циррозом печени, снижение показателей инвалидизации, обеспечение качества жизни, совершенствование методов применения современных технологий при оказании медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени реализации задач, определённых в Указах Президента Республики Узбекистан за УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», УП-4063 от 18 декабря 2018 года «О мерах по поддержке профилактики неинфекционных заболеваний, здорового образа жизни и повышению физической активности населения», постановлении Президента Республики Узбекистан № 4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической работы», постановлении Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП- 215 «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг» и других нормативно-правовых документах, принятых в этом направлении.

Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям научно-исследовательских работ в республике. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Наряду с активным внедрением профилактической медицины в научную и практическую гастроэнтерологию, в последние годы проводится ряд исследований [Mehta M. et al., 2016; Шевырин А.А. и т. д. 2018 год; Куликов Е.С. и др., 2021]. Во многих странах мира существуют многочисленные научные исследования, посвящённые заболеваниям печени и в том числе циррозу печени. В ходе одного из таких исследований, было изучена распространенность цирроза печени в 195 странах мира за период с 1990 по 2017 годы. Так, например, за последние 30 лет, в республиках Средней Азии было установлено увеличение количества больных с диагнозом цирроз печени в стадии декомпенсации. Среди них, процентная доля вирусных гепатитов В и С наиболее выше наблюдалась в странах с низким уровнем экономического развития.

Цирроз печени, являясь последней стадией заболеваний печени с изменением кровотока и развитием фиброза, приводящих к серьёзным осложнениям и на сегодняшний день прогрессирование этого заболевания считается одной из важных, как медицинских, так и социальных проблем. Среди хронических заболеваний печени, летальный исход составляет 85-95% за счёт цирроза и рака печени.

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП - 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию СИСТЕМЫ здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

В настоящее время смерть больных циррозом печени наступает вследствие одного или нескольких осложнений, в независимости от этиологического фактора. К ним относятся такие осложнения, как кровотечения из варикозно расширенных вен желудка и пищевода, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярная карцинома и инфекция. Изучение этиологических факторов развития и прогнозирование этих состояний, с учетом региональных условий является не только научной задачей, но и весьма актуальной проблемой практической медицины.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Андижанского государственного медицинского института в рамках проекта № ПЗ-201205194 «Изучение эпидемиологии, путей оптимизации лечения и разработка передовых инновационных технологий профилактики хронических неинфекционных заболеваний в различных регионах Узбекистана», а также в рамках инновационного проекта коммерциализации по теме «Инновационный метод диагностики, лечения и профилактики гепатитов и заболеваний желудочно-кишечного тракта», договор 149/14 подписанный 04 августа 2021 года.

Целью исследования явилось изучение этиологических, эпидемиологических и клинико-диагностических особенностей цирроза печени, совершенствование мер его профилактики у сельских жителей Андижанской области.

Задачи исследования:

Изучить ретроспективные данные распространенности хронических заболеваний печени среди сельских жителей Андижанской области в 2017-2021 гг.;

оценка факторов риска, приводящих к циррозу печени и занимающих ведущее место в его развитии у обследуемых больных в зависимости от возраста;

доказать увеличение короткоцепочных пептидов холецистокинина-8 в крови больных циррозом печени и оценка влияния его на изменения в желудке больного;

оценить раннее выявление осложнений цирроза печени и их связи с изменениями в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта;

совершенствование диагностики, лечения и мер профилактики больных циррозом печени.

Объектом исследования: из репрезентативной популяция населения Андижанской области Мархаматского района избраны 89 больных циррозом печени различной этиологии. Из них 41 больных по причине хронического вирусного гепатита В и 39 больных с хроническим вирусным гепатитом С, 7 алкогольной и 2 больных с циррозом печени неясной этиологии.

Предметом исследования составил анализ результатов общих, иммунологических и биохимических исследований венозной крови у больных

циррозом печени.

Методы исследования. В исследовании использовались эпидемиологические, общеклинические, инструментальные, лабораторные, в том числе биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследований: при циррозе печени различной этиологии у населения сельской местности впервые доказано выявление хронического атрофического гастрита за счет увеличения в крови короткоцепочечного пептида холецистокинина (ХЦК) -8 и гастрина -17 и снижения пепсиногена 1 и 2 в крови, являющимся факторами риска кровотечений при портальной гипертонической гастропатии;

обосновано, что использование количественного определения короткоцепочечного пептида ХЦК-8 в крови дает возможность раннего выявления изменений в желудке и предотвращения дополнительных условий развития кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при циррозе печени;

доказано большее распространение В вирусного цирроза печени среди сельской популяции, который наблюдался у 46,1%, по сравнению С вирусным циррозом печени;

обоснована возможность при циррозе печени различной этиологии снижения показателей гидролаз желудка в результате увеличения в крови короткоцепочечных пептидов ХЦК-8 и гастрина-17 наблюдается снижение опорожнения желудка и задержка пищи в желудке, который в дальнейшем приводит к изменениям слизистой желудка и увеличению риска развития кровотечений при портальной гипертонической гастропатии;

доказаны положительные результаты применения у пациентов с вирусным циррозом печени среди сельской местности Мархаматского района новой фармакологической комбинации в виде ингибитора протеазы аprotинина и антагониста ХЦК-1 рецепторов итoприда гидрохлорида.

Практические результаты исследования состоят в следующем; впервые у населения сельской местности доказано, что при циррозе печени различной этиологии за счет увеличения в крови короткоцепочечного пептида холецистокинина (ХЦК) -8 и гастрина -17 и снижения пепсиногена 1 и 2 в крови развитие хронического атрофического гастрита приводит к ряду основных симптомов портальной гипертонической гастропатии приводящих к кровотечениям;

обосновано, что использование количественного определения короткоцепочечного пептида ХЦК-8 в крови дает возможность раннего выявления изменений в желудке и предотвращения дополнительных факторов кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при циррозе печени;

доказано большее распространение В вирусного цирроза печени среди сельской популяции Мархаматского района, который наблюдался у 46,1%, по сравнению С вирусным циррозом печени;

впервые при циррозе печени различной этиологии снижения показателей гидролаз желудка в результате увеличения в крови короткоцепочечных пептидов ХЦК-8 и гастрин-17 наблюдается снижение опорожнения желудка и задержка пищи в желудке, который в дальнейшем приводит к изменениям слизистой желудка и увеличению риска развития кровотечений при гипертонической гастропатии;

доказаны положительные результаты применения у пациентов с вирусным циррозом печени среди сельской местности Мархаматского района новой фармакологической комбинации в виде ингибитора протеазы аprotинина и антагониста ХЦК-1 рецепторов итoприда гидрохлорида.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обоснована современными методами и подходами использованными в процессе исследования, соответствием теоретических данных полученных результатов, методологической точностью проводимых исследований, адекватностью количества пациентов, их обоснованностью бактериологическими, микроскопическими, клиническими данными и статистическими методами исследования, а также сравнением с международным и местным опытом, выводами и результатами одобренными компетентными инстанциями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования обоснована в использовании современных маркеров ранней диагностики заболеваний желудка, в частности атрофического гастрита, в целях ранней профилактики скрытых желудочных кровотечений при циррозе печени различной этиологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что выполнением рекомендаций, сформированных на основе полученных результатов, при циррозе печени своевременно выявлена склонность к кровотечениям из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, посредством применения лечебных мероприятий, достигнута стабилизация патологического процесса, что ведёт за собой уменьшение числа госпитализаций и увеличение продолжительности жизни больных с циррозом печени.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению экспертного совета Андижанского Государственного медицинского института от 30 ноября 2023 года б-і-46/и (письмо Андижанского Государственного медицинского института от 29 декабря 2023 года № бі-41/Х направлено в Министерство здравоохранения по вопросам внедрения научных инноваций в другие учреждения здравоохранения);

суть первой научной новизны: в результате ретроспективного обследования среди сельских жителей Андижанской области подтверждено, что основными причинами смерти среди хронических заболеваний печени в 55% случаев являются кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Внедрено в практику в Наманганский филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №165/13 от 26 ноября 2023 года), Ферганский областной филиал Центра скорой медицинской

помощи Республики Узбекистан (приказ №173 от 26 ноября 2023 года), в практику терапевтических лечебных учреждений Мархаматского района Андижанской области (приказ № 59 от 30 ноября 2023 года); *Социальная значимость научной новизны*; повышение внимания и усилении мер профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта при циррозе печени у сельских жителей Андижанской области, дальнейшее улучшение профилактических мероприятий и повышение качества медицинских осмотров среди сельского населения; *Экономическая эффективность научной новизны* состоит в следующем: В результате снижения причин смерти повышается качество жизни больных, сокращаются дни госпитализации, уменьшается количество дополнительных дорогостоящих методов обследования, при использовании методов лечения не требуются дополнительные обследования, на основании рекомендаций продолжить патогенетическое лечение в амбулаторных условиях, срок лечения сокращается от 12 суток до 7 дней (1 койко день 250 000, расход на лекарственные средства 1 600 000 на курс лечения), за счет сокращения сроков лечения, необходимых для исследования, достигается экономия средств (при средней стоимости традиционного метода диагностики и лечения 4 600 000 сум из бюджета на 1-го пациента рекомендуемый метод займет 7 дней и стоимость составит 3 350 000 сум. *Вывод*: среди сельских жителей Андижанской области основными причинами смерти среди хронических заболеваний печени в 55% случаев являются кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при рекомендованном нами методе лечения и диагностике заболевания сроки лечения сократились в 1-1,5 раза и были сэкономлены 1250000 бюджетных средств за счет сокращения коек.

Суть второй научной новизны: Доказано, что у пациентов включенных в исследование, факторы риска, занимающие ведущее место в развитии и прогрессировании цирроза печени, с возрастом увеличиваются, и при мониторинге заболевания в зависимости от возрастного диапазона цирроз печени алкогольной этиологии наблюдался в 60-69 лет, вирусной этиологии в 40-49 лет и цирроз печени неясной этиологии наблюдался чаще в 20-29 лет. Внедрено в Наманганский филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №165/13 от 26 ноября 2023 года), Ферганский областной филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №173 от 26 ноября 2023 года), в практику терапевтических лечебных учреждений Мархаматского района Андижанской области (приказ № 59 от 30 ноября 2023 года). *Социальная значимость научной новизны* состоит в следующем: рекомендуется своевременно проводить профилактику кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и патогенетическую терапию больных циррозом печени при диагностике и лечении алкогольного цирроза печени в возрасте 60-69 лет, цирроза печени вирусной этиологии в 40-49 лет и цирроза печени неясной этиологии в возрасте 20-29 лет. *Экономическая эффективность научной новизны* состоит в следующем: при диагностике и лечении цирроза печени алкогольной этиологии в 60-69 лет, вирусной

этиологии в 40-49 лет и цирроза печени неясной этиологии в 20-29 лет, своевременное выявление заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта снижает риск кровотечений. *Вывод:* своевременная профилактика риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов в зависимости от этиологического фактора сопряженного с возрастом снижает смертность от цирроза печени и увеличивает продолжительность жизни.

Суть третьей научной новизны 3: Повышение холецистокинина-8 и гастрин-17 в крови при циррозе печени различной этиологии приводит к развитию атрофического гастрита, и как следствие, к увеличению возможности риска развития кровотечений при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Внедрено в Наманганский филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №165/13 от 26 ноября 2023 года), Ферганский областной филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №173 от 26 ноября 2023 года), в практику терапевтических лечебных учреждений Мархаматского района Андижанской области (приказ № 59 от 30 ноября 2023 года). *Социальная значимость научной новизны состоит* в следующем: препараты, направленные на снижение количества холецистокинина-8 и гастрин-17 при циррозе печени различной этиологии, предупреждают развитие атрофического гастрита в желудке, а также развитие заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и снижают смертность от цирроза печени от 80% до 50%. *Экономическая эффективность научной новизны* состоит в следующем: При профилактике кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных сокращается количество квалифицированных лечебных мероприятий на одного больного, не требующий интенсивное наблюдение, сокращаются дни лечения больных циррозом печени в стационаре, осложненного хроническим кровотечением, не наблюдается признаков скрытого хронического кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и синдрома анемии. За счет того, что не требуется интенсивный контроль, лечение больного в стационаре экономится в среднем на 3-5 дней, если считать расход в сутки 250 000 сум, то экономия достигается от 750 000 до 1 250 000 сум. *Вывод:* препараты, направленные на снижение количества холецистокинина-8 и гастрин-17 в крови при циррозе печени различной этиологии, уменьшают развитие атрофического гастрита в желудке и изменение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что предупреждает риск развития кровотечений.

Суть четвертой научной новизны: Рекомендовано, в комплексный план лечения патологии желудка, вызванной циррозом печени различной этиологии, в дополнение к основному стандартному лечению цирроза печени включить ингибитор протеаз аprotинина и антагониста ХЦК-1 рецепторов итoприда гидрохлорид, с учётом доказанности их гастропротекторных и кровоостанавливающих свойств. Внедрено в Наманганский филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №165/13 от 26

ноября 2023 года), Ферганский областной филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №173 от 26 ноября 2023 года), в практику терапевтических лечебных учреждений Мархаматского района Андижанской области (приказ № 59 от 30 ноября 2023 года); *Социальная значимость научной новизны состоит в следующем:* В результате лечения больных циррозом печени предлагаемой фармакологической комбинацией, помимо стандартного лечения, предупреждаются заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нормализуется уровень пепсиногена 1, 2, улучшается пассаж желудка, уменьшается риск кровотечений, снижается средняя стоимость лечения; *Экономическая эффективность научной новизны* состоит в следующем: в результате патогенетического лечения больных циррозом печени рекомендованной фармакологической комбинацией достигнута высокая экономическая эффективность и экономия до 73% средств. Экономия достигнута (койка 250 000 в сутки, лекарства 1 600 000 за курс лечения) за счет сокращения с 12 дней до 7 дней (при средней стоимости традиционного диагностического лечения 4 600 000 сумов за счёт бюджета на 1-го пациента, рекомендуемый метод обследования занимает 7 дней и стоимость составляет 3 350 000 сумов). *Вывод:* рекомендованная в комплексный план лечения патологии желудка, вызванной циррозом печени различной этиологии фармакологическая комбинация ингибитора протеаз аprotинин и антагониста ХЦК-1 рецепторов итoприда гидрохлорида, с учётом доказанности их гастропротекторных и кровоостанавливающих свойств направляет клинициста выбирать правильный алгоритм лечения.

Суть пятой научной новизны: Подтверждено, что при нарушении функции желудка на фоне цирроза печени, применение фармакологической комбинации ингибитора протеаз аprotинина и антагониста ХЦК-1 рецепторов итoприда гидрохлорида в комплексной терапии цирроза печени различной этиологии приводит к нормализации содержания пепсиногена и короткоцепочных пептидов в сыворотке крови. *Внедрение в практику научной новизны.* внедрено в Наманганский филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №165/13 от 26 ноября 2023 года), Ферганский областной филиал Центра скорой медицинской помощи Республики Узбекистан (приказ №173 от 26 ноября 2023 года), в практику терапевтических лечебных учреждений Мархаматского района Андижанской области (приказ № 59 от 30 ноября 2023 года). *Социальная значимость научной новизны состоит в следующем:* Рекомендовано использовать предложенное в качестве маркера предупреждения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что позволяет сэкономить на ЭГДС и других дорогостоящих инструментальных исследованиях. *Экономическая эффективность научной новизны* состоит в следующем: использование рекомендованного маркера риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволяет выявить кровотечение на ранней стадии и даёт возможность для его предупреждения.

Вывод: такой метод диагностики помогает клиницистам выбрать правильный алгоритм диагностирования и усовершенствовать профилактические мероприятия.

Апробация результатов исследования. Основные результаты исследования обсуждались на 3 республиканских и 2 международных конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 5 журнальных статей, 2 из которых в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность и важность проведенных исследований, цель, задачи, объект и предмет исследования, показано, что данное исследование соответствует приоритетным направлениям развития науки и техники Республики, отражены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследования, опубликованных работ, а также объеме и структуре диссертации.

В первой главе названной «Литературный обзор» диссертации приведены сведения, посвященные теме, особенности статистики распространенности цирроза печени, этиопатогенетическим аспектам, современные взгляды и интерпретация его осложнений, значение изменений слизистой оболочки желудка в течении портальной гипертонической гастропатии, освещены вопросы профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, особенности лечения и госпитализации.

Во второй главе диссертации, посвященной «**Материалам и методам исследования**», приводится общая классификация и подробное описание клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования и представлена статистическая обработка полученных результатов.

Для ретроспективного изучения были взяты отчеты медицинского управления Мархаматского района Андижанской области за 5 лет. По данным государственной статистики за 2017-2021 годы ретроспективно был проведён анализ заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, их распространенность, уровень смертности и её причины. За этот период среди взрослого населения Мархаматского района было выявлено: в 2017 году - 3800, 2018 году - 4200, 2019 году - 4 103, в 2020 году - 6 779, в 2021 году - 7 312 больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта с тенденцией

роста ($p = 0,043$). При этом количество заболеваний печени (цирроз и гепатит) неуклонно росло и на каждые 100 тысяч населения приходилось - в 2017 г. - 870, в 2018 г. - 1014, в 2019 г. - 460, в 2020 г. - 1051, в 2021 г. - 1107 человек ($p < 0,0001$), то есть средний прирост составил 4,15% в год (95% ДИ: 3,67–4,94).

Впоследствии, на основе 10% репрезентативной выборки было обследовано 6952 пациента в возрасте от 18 до 70 лет, проживающих в Мархаматском районе и состоящих на учёте в семейной поликлинике № 34. Отбор составил 694 человек. Из них дали согласие на исследование 605 человек, из которых 189 (93,1%) мужчин и 416 (84,7%) женщин. Из общей популяции было выявлено и обследовано 89 человек с циррозом печени. Из них у 39 HCV был положительный, у 41 обнаружены положительные серологические маркеры HBV -инфекции, у 7 - алкогольный, у 2 - пациенты с циррозом неизвестной этиологии.

Всем пациентам были проведены клинические и лабораторные исследования. С целью определения стадии инфекционного процесса у обследуемых с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (стандартная комбинация АО «Вектор-Бест», Россия) исследовались следующие маркеры HCV: Anti-HCVtotal, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV core IgM, Anti- HCV NS3, Anti- HCV NS4, Anti- HCV NS5 и для исследования HBV инфекции определялись: антиген HBs, HBe – антиген, анти-HBs антитела, HBe IgG, HBc IgG, HBc IgM. При этом учитывалась оптическая плотность (ОП – единица измерения, характеризующая уровень концентрации антител в единице объёма), что нашло отражение в её условных показателях. Также в сыворотке крови обследуемых методом ИФА (стандартной концентрации) были выявлены: аутоиммунный IgG к двухцепочной (ds) ДНК (натуральный), аутоиммунный IgG к одноцепочной (ss) ДНК (денатурированный), пепсиноген-1 (PG1) и пепсиноген-2 (PG2), (АО «Вектор-Бест», Россия), ХЦК-8 («BCM Diagnostics», США), гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия), антинуклеарные антитела против антигенов: RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, центромер B, Jo-1 (скрининговый тест) Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), антитела против растворимого печеночного антигена (SLA/LP), IgG AESKU DIAGNOSTICS GmbH (Германия), общий иммуноглобулин IgA, IgG («ХЕМА», Россия). Помимо вышеперечисленного, у всех больных биохимическим методом исследовались следующие печеночные пробы: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) (использовался стандартный комплект АО «Вектор-Бест»).

В ходе научной работы была изучена и проанализирована распространенность цирроза печени за 2017-2021 годы. При переходе вирусного гепатита в (F0-F3), то есть цирроз печени, она определялась по специальной формуле: $(R2 - R1) / (t2 - t1)$, где R1 – номер первой регистрации (2017 г.), R2 – количество перерегистраций. t2 – время взятия на учёт; t1 – время повторного взятия на учёт. На основании ретроспективных данных по

гепатитам и циррозам печени оценен годовой уровень распространенности представлен в таблице 1.

Таблица 1

Показатели распространенности гепатита и цирроза печени у обследуемых больных в течение года

Показатели	Ежегодное количество больных гепатитом	Ежегодная степень учета цирроза печени
R ₁ - количество взятых на первичный учёт %	15,1	42
R ₂ – количество повторно взятых на учёт, %	22,9	56
R ₂ - R ₁	7,8	14
t ₁ -время взятия на учёт(год)	42	1
t ₂ -время повторного взятия на учёт (год)	56	5
t ₂ - t ₁	14	4
Ежегодная распространённость цирроза печени (R ₂ - R ₁) (t ₂ - t ₁),%	1,1%	0,5%

Ежегодно заболеваемость гепатитами увеличивалась на 1,1%, из них 0,5% соответствовало декомпенсированной стадии цирроза печени. В течение года 50% больных гепатитом перешло в стадию декомпенсации цирроза печени, на основании чего считается очень важным для практической медицины тщательное изучение, а также анализ причин такой ситуации.

Статистические расчеты проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Windows с использованием пакетов программ MicrosoftOffice Excel-2012 и Statistica версии 6.0. Полученные данные отображались в виде $M \pm m$, где M – средний знак вариационного ряда, m – стандартная ошибка среднего знака. Достоверность различий между независимыми выборками определяли методами Манна-Уитни и Стьюдента, а для оценки динамики пар строк был использован критерий Вильсона.

Третья глава диссертации, посвященная «Распространенности цирроза печени», состоит из 2 разделов. Первый из них посвящен «Результатам ретроспективного анализа общей заболеваемости в Андиганской области».

При ретроспективном анализе установлено, что за 2017-2021 годы в Мархаматском районе Андиганской области выявлен прирост количества хронических заболеваний печени и эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Ретроспективный анализ заболеваемости в Мархаматском районе Андиганской области за 2017-2021 годы

Годы	Код	2017	2018	2019	2020	2021
Заболевания						
Система пищеварения	K9	3800	4200	4103	6995	7312

Цирроз печени	К73	42	60	67	51	56
Гепатиты	К 76	870	1014	460	1051	1107

Следует отметить, что за последние годы увеличилась не только заболеваемость, но и смертность от заболеваний органов пищеварения и печени. Причиной этого является ежегодный рост желудочно - кишечной заболеваемости ($p = 0,043$), как по данным государственной статистики за 2017-2021 годы, так и по результатам ретроспективного анализа среди взрослого населения Мархаматского района, что и отражено в таблице 2: в 2017-3800, 2018 годы - 4200, 2019. - 4103, 2020 г. - 6995, в 2021 году - у 7312 человек. Также у них отмечен стабильный рост заболеваний печени (цирроз и гепатит). Так в 2017 году- 912 человек, 2018 г. - 1074 человек, 2019 г. - 527 человек, 2020 г. - 1102 человек, в 2021 г. - выявлено 1163 человек с гепатитом и циррозом печени, и их количество в совокупности на 100 тыс. населения ($p < 0,0001$) увеличилось в среднем на 4,77% в год (95 % ДИ: 3,67–5,01).

Известно, что в контроле заболеваемости метод диспансерного наблюдения занимает ведущее место. Исходя из этого, нами были изучены показатели диспансерного учёта по Мархаматскому району в 2019-2021 годах по данным областного управления здравоохранения. Согласно этим данным, в 2019 году из 67 больных циррозом печени прошли диспансерное обследование 27, что составляет 40,3% от общего числа больных, находящихся под наблюдением. Из 393 больных гепатитом на диспансерном учете находились 103 человека, что составляет 26% от числа больных. В 2020 году под диспансерным наблюдением находились 25 из 51 больных циррозом печени, т.е. 49,0%, и 52 из 1000 больных гепатитом, т.е. 5,2%, в 2021 году - 26 из 51 больных циррозом печени, т.е. 51%. Общеизвестно, что больные циррозом печени должны находиться под регулярным диспансерным наблюдением. Однако, даже несмотря на низкий показатель диспансерного учёта, в 2020 и 2021 годах отмечено увеличение количества больных циррозом печени (с 40,3% до 51%). В то же время установлен низкий показатель процента диспансерного учёта больных с хроническим гепатитом. Низкие показатели подтверждают, что среди населения со стороны медработников, не проводятся надлежащие мероприятия по повышению осведомленности и борьбе с этим заболеванием.

Проведённый анализ подтвердил наличие увеличения из года в год осложнений цирроза печени. С таким диагнозом необходимо получать плановое лечение в условиях стационара, не менее 2-х раз в год. Число людей, находившихся на стационарном лечении по поводу хронического гепатита, за последние 3 года несколько снизилось ($p = 0,094$) (рисунок 1). Среднее количество людей, госпитализированных с циррозом печени за год, составило 130 (89%). В 2019 году этот показатель составил 44 (30%), в 2020 году – 58 (40%), в 2021 году – в среднем 78 пациентов (53%), причем расхождение в процентах обусловлено повторной госпитализацией одного пациента в течение года. В среднем от 30% до 53% пациентов лечились в больнице в течение пяти лет по поводу других заболеваний печени (рис. 1).

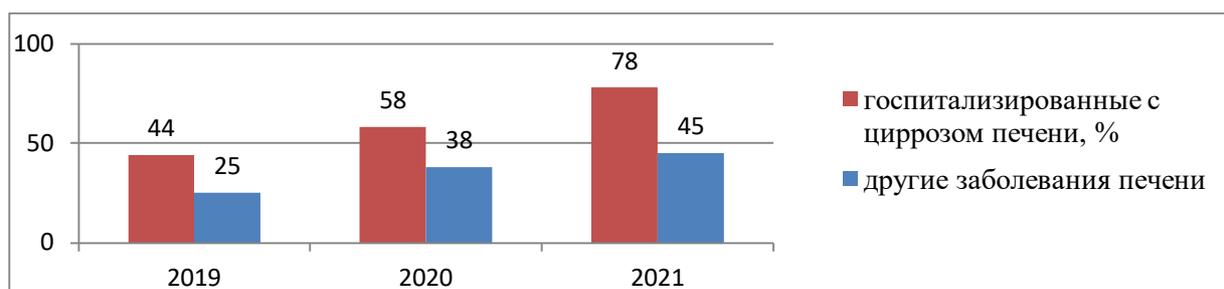


Рис 1. Показатель больных хроническими гепатитами и циррозом печени находящихся на лечении в стационарных условиях в 2019-2021 гг. (%).

Анализ показывает, что количество больных, находящихся на лечении в стационарах с циррозом печени в Андижанской области, к 2021 году увеличился на 23%. В основном это находящиеся на лечении в стационарах с интенсивной терапией ($p < 0,01$). Основной причиной этого является большое количество осложнений, отягощающих течение цирроза печени у больных. Среди осложнений наибольший процент пришёлся на кровотечения и составил 82% случаев. Также установлено, что при циррозе печени на долю портальной гипертонической гастропатии приходится 55% кровотечений.

Помимо вышеизложенного, в 2022 году было проведено проспективное исследование взрослого населения Мархаматского района Андижанской области, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3

Неорганизованная выборка групп в возрасте 18-70 лет, планируемых к обследованию

Обследуемая группа	Численность населения по последней переписи	10% случайная выборка	Группа «Несогласия» гурух (отказники, уехавшие и умершие)		Обследованная группа «Согласия»	
			Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Мужчины	2038	203	14	6,9	189	93,1
Женщины	4914	491	75	15,3	416	84,7
Общая популяция	6952	694	89	12,8	605	87,2

Проведена случайная репрезентативная выборка среди 6952 взрослых жителей Мархаматского района Андижанской области, из которых из 694 дали согласие на исследование 605 человек в возрасте от 18 до 70. Как показано в таблице 3, первая группа состояла из мужчин, а вторая - из женщин. После случайного отбора 10% выборки из обеих групп от общей численности населения была сформирована группа мужчин из 203 человек и группа женщин - 491 человек. На территории Мархаматского района в

семейной поликлинике №3 был создан скрининговый центр, где из обследуемых 694 человека группу отклика составили 87,2%. С лицами, находящимися под наблюдением, был установлен личный контакт по телефону и были приглашены 3-хкратно на медицинское обследование.

После опроса пациенты были разделены на следующие две группы: группа «несогласия» 89 человек (12,8%) и группа «согласия» 605 человек (87,2%). В группу несогласных вошли те, кто умер, был старше 70 лет или кто покинул место жительства. Из группы «согласия» цирроз печени выявлен у 89 больных (табл. 4). У 80 из них причиной был вирусный гепатит, у 7 - алкогольный, у 2 - неизвестной этиологии.

Таблица 4

Распространенность цирроза печени в исследуемой популяции

Обследуемые группы	Число обследуемых	Распространенность цирроза печени
Женщины (давщие согласие)	416	53 (8,8%)
Мужчины (давщие согласие)	189	46 (7,6%)
Общая популяция (давщие согласие)	605	89 (14,7%)
Статистическое различие	P<0.05	P<0.01

Каждый пациент с циррозом печени был диагностирован и всесторонне обследован, был определен процент распространенности в зависимости от возраста. Особое внимание было направлено на наиболее активный трудоспособный возрастной диапазон - 20-59 лет, среди которых, по результатам обследования, в 40-49 лет встречался цирроз вирусной, а в 60-69 лет чаще алкогольной этиологии ($p<0,01$).

Распространение заболевания по этиологическим факторам представлено на рис. 2.

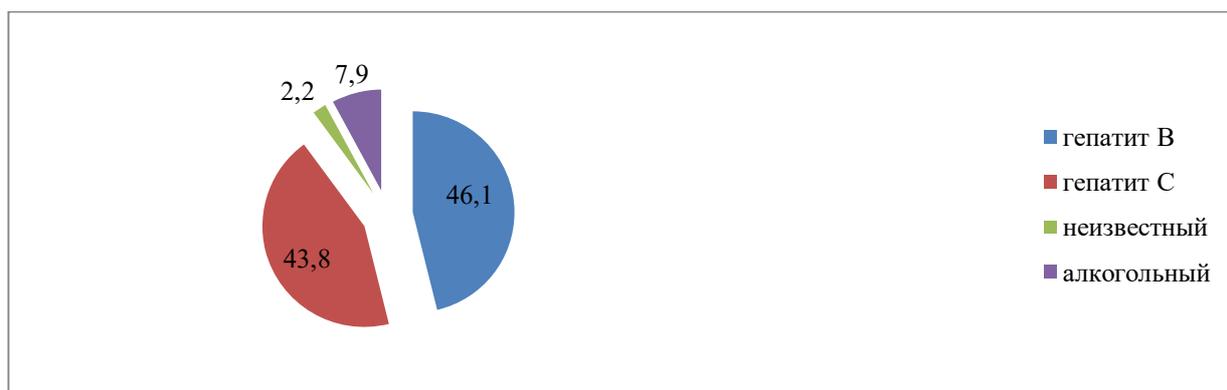


Рис.2 Распространение заболевания в зависимости от этиологического фактора

В таблице 5 представлены изменения, наблюдаемые при эзофагогастродуоденоскопии у больных, в зависимости от этиологического фактора.

Таблица 5

Изменения, наблюдаемые в пищеводно-гастроуденальной зоне при циррозе печени с учетом степени тяжести по Чайлд-Пью

Эзофагогастроуденальная зона	Общее количество n = 89	Степень тяжести по Чайлд-Пью			%	Алкогольная n=7	ЦП В вирусной	Неизвестной этиологии n=2	ЦП С вирусной этиологии
		А n =10	В n = 32	С n =37					
Рефлюкс-эзофагит	4	1	1	2	4,5	1	2	0	1
Хронический гастрит	17	1	5	11	19,1	1	8	1	7
Эрозивно-язвенная патология желудка и 12-ти перстной кишки	12	1	3	4	13,5	2	5	0	5
Портально гипертензивные гастропатии	49	9	17	23	55,1	2	23	0	24
GAVE-синдром	4	0	1	1	4,5	0	2	0	2
Полип желудка	2	0	3	1	2,2	0	1	1	0
Слизистая без изменений	1	1	0	0	1,1	1	0	0	0
Все	89	4	42	43	100	7	41	2	39

Примечание: знаком, указанным в соответствующей строке таблицы, указано абсолютное и относительное количество выявленных больных; – Межгрупповые сравнения проводились с использованием критерия Краскела-Уоллиса (p); затем с помощью критерия Манна-Уитни определяли межгрупповые различия - r^1 -достоверность различий количества полипов желудка между больными циррозом печени алкогольной и неустановленной этиологии - r^2 -достоверность различий количества полипов желудка. Больные циррозом печени вирусной и неизвестной этиологии.

Как уже говорилось выше, цирроз печени различной этиологии выявлен у 89 из 605 больных. Из них у 10 зарегистрирован класс А, у 32 - класс В, у 37 - класс С.

При эзофагогастроуденоскопии (табл. 5) основными признаками были 55,1% портальная гипертензивная гастропатия, 13,5% эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, 19,1% хронический гастрит, 4,5% рефлюкс эзофагит, 2,2% полипы желудка. Самое что обращает внимание здесь основной процент встречаемости приходится на достоверное увеличение портальной гипертензивной гастропатии, хронический гастрит, эрозии и язвы желудка. ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных с диагнозом цирроз печени изучены жалобы и клинические признаки заболевания в зависимости от возраста, которые представлены в таблице 6.

Таблица 6

Основные клинические признаки у наблюдаемых нами больных с циррозом печени(%)

Обследованные группы	Чувство тяжести в правом подреберье	Изжога	Отрыжка	Тошнота	Вздутие живота	Запор	Боли в эпигастральной области	Снижение аппетита	Бессонница и снижение памяти	желтушность	Бледность кожных покровов и слизистых	Зуд кожи	Наличие сосудистых звёздочек	Расширение вен вокруг пупка	Асцит
18-19 (1)	2	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	2
20-29 (2)	26	17	23	15	10	14	9	18	9	12	9	13	9	18	26
30-39 (3)	24	9	22	8	9	17	11	9	6	11	13	12	9	11	24
40-49 (4)	15	6	14	7	5	9	12	10	5	5	4	10	6	5	15
50-59 (5)	14	4	6	4	2	3	10	4	2	2	3	4	1	4	7
60-69 (6)	7	2	6	0	4	4	7	4	1	3	3	3	2	3	7
70 лет и старше	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
Все	89	41	72	35	30	48	51	46	24	35	32	44	28	41	82

Как показано в таблице, наиболее частыми жалобами у больных циррозом печени были ощущение тяжести в правом подреберье у 89%, асцит у 82%, отрыжка у 72%, запор у 48%, снижение аппетита у 46%, и ощущение тяжести в эпигастральной области в 51% случаев. Следует помнить, что эти жалобы являются не только основными клиническими симптомами цирроза печени, но и предикторами кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с этим, изучение механизмов развития клинических симптомов при циррозе печени является одной из основных задач научной и практической медицины. Актуальным является изучение риска кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта не только при портальной гипертензии, но и при других факторах, влияющих на слизистую оболочку.

Четвертая глава диссертации называется «**Развитие портальной гипертонической гастропатии при циррозе печени**» и состоит из 5 частей. Первая часть посвящена изучению изменений со стороны слизистой желудка и называется: «Изменение слизистой оболочки желудка и предикторы желудочного кровотечения при циррозе печени». При обследовании всех 89 пациентов и проведении им эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), оказалось, что причинами изменений в желудке оказались хронический гастрит, эрозии и язвы желудка, портальные гипертонические гастропатии. У всех больных в анамнезе было желудочно-кишечное кровотечение, асцит,

высокий билирубин, снижение ПТИ, класс С по Чайлд-Пью, индекс печеночного венозного кровотока выше 12 мм см. и как показали результаты обследования, во всех этих случаях имелась связь с портальной гастропатией. Установлено, что одним из основных причин портальной гипертонической гастропатии является поражение слизистой оболочки желудка, и ее рассматривают как одной из причин развития кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Однако, до сегодняшнего дня истинные причины острых и хронических кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка изучены недостаточно. Считается, что одной из основных причин кровотечений у больных циррозом печени является портальная гипертоническая гастропатия (ПГГ). У больных с циррозом печени не установлена корреляция между степенью тяжести гастропатии и портальным давлением, классом Чайлд-Пью и системной гемодинамикой, а наоборот, выдвинуты идеи, что физиопатология портальной гиперкинетической гастропатии может быть обусловлена другими факторами риска. Гистамин, ацетилхолин и грелин стимулируют выработку желудочного сока, тогда как соматостатин, холецистокинин, предсердный натрийуретический пептид в свою очередь и оксид азота снижают выработку желудочного сока.

Вторая часть четвертой главы называется «Особенности показателей печеночных маркеров холецистокинина-8 и гастрин-17 у больных циррозом печени, вызванным вирусом В». В ней представлены результаты исследования, биохимические и иммуноферментные анализы для изучения желудочно-кишечного тракта у 41 больного с диагнозом цирроз печени В вирусной этиологии, 39 больных С вирусной этиологии, 2 больных неясной этиологии и 7 больных алкогольной этиологии по классификации Чайлд-Пью. Согласно результатам исследования было установлено, что у лиц с циррозом печени вируса В, наблюдались высокие показатели серологических маркеров Anti-NBs и Anti-NBc IgG и их оптической плотности. Anti-NBe IgG обнаруживался в малых количествах и оптическая плотность была очень низкой.

Значение пепсиногена 1 при циррозе печени по Чайлд Пью А класса наблюдалось ниже нижней границы нормы. В противоположность этому, пепсиноген-2 оказался в пределах нормы, однако при циррозе печени В вирусной этиологии по Чайлд Пью класса А значение его в несколько раз превышало норму. У больных с явными признаками нарушения функции печени при циррозе печени по Чайлд Пью В и С класса наблюдалось повышение ХЦК-8 и гастрин-17. Отмечено, что у больных с циррозом печени, вызванным вирусом В по Чайлд Пью А класса повышение в крови ХЦК-8 было незначительно. Также отмечено, что уровни гастрин-17 были достоверно выше нормы, а пепсиноген-1 и пепсиноген-2 находились в её пределах. Это свидетельствует об отсутствии существенных изменений в деятельности пищеварительных желез желудка у больных циррозом печени А класса. Полученные данные являются признаком снижения функциональной активности пищеварительных желез желудка у больных с циррозом печени,

вызванного вирусом В, и это можно расценивать, как скрытую форму атрофического гастрита. Хронический атрофический гастрит является одной из основных причин поражения слизистой оболочки желудка. Полученные нами результаты дают основание говорить о том, что ХЦК-8 является причиной развития указанных изменений. В таблице 7 ниже даны значения оптической плотности сывороточных маркеров HCV при циррозе печени, вызванном вирусом С.

Таблица 7

Показатели оптической плотности сывороточных маркеров ВГС при циррозе печени, вызванном С-вирусом

Сывороточные маркёры HCV	ЦП по Чайлд Пью А класс		ЦП по Чайлд Пью В и С класс	
	%	Оптическая плотность	%	Оптическая плотность
Anti-HCV total	72,5±6,8	1,762±0,18	68,9±7,1	1,917±0,18
Anti-HCV coreIgG	83,1±7,6	1,945±0,21	79,2±8,3	1,698±0,17
Anti-HCV coreIgM	-	-	85,4±9,1	2,014±0,19
Anti- HCV NS3	-	-	74,1±7,9	0,642±0,07
Anti- HCV NS4	57,3±6,2	0,529±0,06	87,5±9,4	2,323±0,24
Anti- HCV NS5	47,5±5,1	0,683±0,07	81,3±8,5	2,142±0,22

При циррозе печени класса А, вызванном вирусом С в большинстве выявляются серологические маркеры Anti-HCV total и Anti-HCVcore IgG. При сравнении с циррозом печени С вирусной этиологии при классах В и С наблюдаются признаки повышения оптической плотности. При этом Anti-HCV NS4 и Anti-HCV NS5 обнаруживались относительно мало, а признаки оптической плотности были невысокими (табл. 6). В фазе при классе А серологические маркеры Anti-HCV total, Anti-HCVcore IgG были ниже по сравнению с В и С кдассами. В большинстве случаев у больных обнаруживались Anti-HCVcore IgM, Anti- HCV NS4 и Anti – HCV NS5. При этом признаки оптической плотности при А классе цирроза печени были достоверно выше. Кроме того, как показано в таблице, маркер Anti-HCV NS3 редко встречался с низкими значениями оптической плотности.

В следующей части четвертой главы под названием «Особенности показателей желудочных пищеварительных гидролаз, а также холецистокинина и гастрин-17 у больных циррозом печени, вызванным С-вирусом», при циррозе, вызванном данным вирусом (табл. 8)), печеночные пробы, в частности, общие показатели, кроме билирубина, оказались достоверно повышены относительно нормы. Уровни пепсиногена-1 в крови были достоверно ниже нормы. Показатели пепсиногена-2 по сравнению с нормой были отмечены незначительно выше и сохранялись в пределах нормы.

При этом несмотря на то, что, уровни ХЦК-8 и гастрин-17 в крови были несколько выше, они незначительно превышали верхнюю границу нормы.

Все рассмотренные показатели при циррозе печени вирусной С этиологии по Чайлд Пью В и С класса были достоверно выше, чем в ЦП А класса. Таким образом, уровень пепсиногена-1 в этой группе больных был ниже нижней границы нормы и достоверно ниже по сравнению ЦП А класса. При этом отмечено, что показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы, но в несколько раз ниже стадии А класса, тогда как показатели ХЦК-8 и гастрин-17 были достоверно высокими по сравнению со стадией А класса и превышали. верхнюю границу нормы в 2,5 раза (8-табл.).

Таблица 8

Показатели, определяемые в крови больных циррозом печени С-вирусной этиологии

Сывороточные маркёры	А класс по Чайлд- Пью	В класс по Чайлд- Пью	С класс Чайлд- Пью
Печёночные пробы			
АСТ(ммоль/(мл/ч)) (норма 0,1-0,68)	0,21±0,02	0,91±0,13**	1,09±0,09**
АЛТ(ммоль/(мл/ч)) (норма 0,1-0,68)	0,36±0,04	1,24±0,13*	2,26±0,13**
Общий билирубин (мкмоль/л) (норма 8,5-20,5)	13,6±1,2	29,3±5,3*	41,5±6,7**
Непрямой билирубин (мкмоль/л)(норма 0-5,0)	2,0±0,1	5,4±0,87*	14,2±4,27**
Протромбиновый индекси (ПТИ), норма (80-105)	79±1,2	68±2,2*	56±3,2**
Гидролазы крови			
Пепсиноген-I(мкг/л) (норма 40–130)	117,4±15,3	41,9±5,3*	14,5±2,3**
Пепсиноген-II(мкг/л) (норма 4–22)	12,5±1,5	19,4±2,1	10,2±1,4**
Пептиды			
ХЦК-8 (норма 0,5–1 нг/мл)	1,01±0,08	1,16±0,11*	2,56±0,26**
Гастрин-17 норма <7 пмоль/л	6,6±0,45	9,1±0,82*	15,3±1,6**

* - уровень достоверности по сравнению с А классом; ** - уровень достоверности по отношению с В классом.

Таким образом, при циррозе печени С-вирусной этиологии: концентрация пепсиногена-1 в сыворотке крови до 40 мкг/л и одновременно при этом значительное снижение секреции соляной кислоты, указывают на развитие атрофического гастрита; повышение гастрин-17 в крови и снижение выделения соляной кислоты являются дополнительными

причинами развития атрофического гастрита; повышение ХЦК-8 в крови является показателем нарушения функции печени, что приводит к снижению нейтрализации этого пептида в печени. По нашему мнению, повышение ХЦК-8 в крови является основным фактором, приводящим к развитию желудочных расстройств; при обследовании больных с циррозом печени с вирусной этиологии целесообразно исследовать функциональное состояние желудка, как органа, вовлеченного в патологический процесс, а именно определение в крови пищеварительных гидролаз, а также пептидов, контролирующих эти органы. Данный информативный скрининговый тест считается фактором риска желудочного кровотечения.

Следующая часть этой главы называется «Изменение показателей холецистокинина-8 и гастрина-17 у больных алкогольным циррозом печени». Было обнаружено, что у семи пациентов с алкогольным циррозом печени были значительно достоверно повышены функциональные показатели печени. Кроме того, в этой группе пациентов уровни гамма-глутамилтрансферазы и иммуноглобулина А были достоверно выше нормы. При этом наблюдалось, что показатели пепсиногена-1 были достоверно ниже нижней границы нормы. Отмечено, что показатели пепсиногена-2 находятся в пределах нормы. Показатели ХЦК-8 и гастрин-17 были достоверно высокими по сравнению с нормой и в 2,5 раза превышали ее верхнюю границу.

Более высокий по сравнению с нормой уровень ХЦК-8 в крови больных алкогольным циррозом печени подтверждает снижение его распада печенью. Снижение пепсиногена-1 и значительное увеличение гастрин-17, которые в основном продуцируются железистыми клетками тела и дна желудка, свидетельствуют о снижении фермент-секретирующего свойства желудка. При этом значительно снижается концентрация сывороточного пепсиногена-1 от 40 мкг/л и секреция соляной кислоты, а также наблюдается развитие атрофического гастрита. Таким образом, при алкогольном циррозе печени, как и при вирусном циррозе печени, нарушается метаболизм короткоцепочных пептидов. Высокая степень увеличения ХЦК-8. В результате снижается желудочная секреция и развивается атрофический гастрит.

Следующая часть четвертой главы посвящена «Изменению показателей холецистокинина-8 и гастрин-17 в крови при циррозе печени неясной этиологии». Большой интерес представляет изучение изменений показателей пищеварительных желез печени и желудка, в частности ХЦК-8 и гастрин-17, у больных циррозом печени, не связанным с алкоголем или инфекцией. Ниже представлен анализ двух исследований, проведенных у больных циррозом печени без выявления этиологического фактора, в которых референтные показатели были отрицательными, а печеночные тесты - в пределах нормы. Также в пределах нормы зафиксированы показатели пепсиноген-1 и пепсиноген-2, а также ХЦК-8 и гастрин-17. У всех пациентов с диагнозом цирроз печени неясной этиологии уровень пепсиногена-1 был несколько ниже нижней границы нормы и достоверно ниже нормы. Однако

показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы. Уровни ХЦК-8 и гастрин-17 превышали верхнюю границу нормы.

У больных циррозом печени неясной этиологии увеличение количества ХЦК-8 выше нормы свидетельствует об уменьшении его нейтрализации в печени. Снижение пепсиногена-1 и значительное увеличение гастрин-17, которые в основном продуцируются железистыми клетками тела и дна желудка, свидетельствуют о снижении фермент-секретирующей активности желудка. Снижение концентрации пепсиногена-1 в сыворотке крови менее 40 мкг/л наблюдается при значительном снижении секреции соляной кислоты и развитии атрофического гастрита. Но независимо от этиологического фактора при циррозе печени нарушается его нейтрализация печенью, и концентрация ХЦК-8 в крови увеличивается. Результативно идёт снижение желудочной секреции и развитие атрофического гастрита. Из полученных данных следует, что влияние ХЦК-8 на функциональную активность желудка, приводит к атрофическому гастриту на фоне портальной гастропатии и изменению слизистой оболочки желудка, что можно принять триггером повышенного риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В результате появилась возможность более точно поставить диагноз атрофического гастрита, а также своевременно оценить опасность кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при циррозе печени неясной этиологии и назначить патогенетическое лечение.

В четвертой главе называемом "Эффективность совместного применения аprotинина и итоприда гидрохлорида при В и С вирусном циррозе печени" были описаны результаты применения фармакологической комбинации протеаза ингибитора аprotинина и антагониста ХЦК-1 рецепторов итоприда гидрохлорида, назначенных 20 пациентам с циррозом печени HBV-инфекцией 20 пациентам с HCV-инфекционным циррозом печени класса С.

В результате проведенных работ все показатели исследования были выше нормы. Показатель пепсиногена-1 был ниже нижних показателей нормы. Одновременно показатели пепсиногена-2 были на границе нормы. При лечении больных В вирусным циррозом печени показатели ХЦК-8 и гастрин-17 повысились больше чем верхней границы нормы. (9- таблица).

Таблица 9

Показатели лабораторных исследований у больных с В вирусным циррозом печени. до и после лечения

Сывороточные маркёры	Показатели контроля	HBV – ЦП	
		Цирроз печени С класс до лечения	Цирроз печени С класс после лечения
Печёночные пробы			
АСТ(ммоль/(мл/ч) 0,1-0,68	0,21±0,02	0,74±0,08*	0,56±0,06
АЛТ(ммоль/(мл/ч) 0,1-0,68	0,36±0,04	0,93±0,11*	0,71±0,09

Общий билирубин (мкмоль/л) 8,5-20,5	13,6±1,2	47,9±5,5*	29,7±4,1**
прямой билирубин (мкмоль/л) 0-5,0	2,0±0,1	16,0±2, 7*	14,0±2, 5
ПТИ 80=105%	80±4, 2*	52 ±1,2*	75 ±2,2*
Гидролаза крови			
Пепсиноген-I (мкг/л) 40-130	117,4±15, 3	24,7±5,3*	56,2±6,7**
Пепсиноген-II (мкг/л), 4-22	12,5±1,5	17,3±2,1	15,2±1,7
Пептиды			
ХЦК-8 нг/мл	1,02±0,08	2,37±0,26*	1,74±0,21**
Гастрин-17 норма(натошак) <7 пмоль/л	6,6±0,45	21,4±1,4*	8,9±1,1**

* - уровень достоверности по сравнению с А классом; ** - уровень достоверности по отношению с В классом

Одновременно показатели общего билирубина были достоверно ниже аналогичных показателей до лечения, но они были выше контрольных значений. Показатели непрямого билирубина, с другой стороны, были незначительно ниже аналогичных показателей до лечения, а также выше значений цирроза класса А. При одновременном сравнении с показателями до лечения показатели пепсиногена-1 были достоверно высокими, в то время как показатели пепсиногена-2 существенно не изменились по сравнению с контрольными показателями, но показатели пепсиногена-1 оставались в пределах контрольных значений. После лечения уровни ХЦК-8 и гастрин-17 в крови пациентов были достоверно низкими по сравнению с результатами до лечения, но по сравнению с нормой были выше нормы.

У пациентов с циррозом печени, инфицированным HCV, показатели пепсиногена-1 были ниже нижней границы нормы. В этом случае показатели пепсиногена-2 оставались на границе нормы. В крови пациентов с хроническим HCV-инфицированным циррозом печени показатели ХЦК-8 и гастрин-17 превышали верхнюю границу нормы.

У больных с С вирусным циррозом печени при комбинированном применении аprotинина и итоприда гидрохлорида наблюдалось снижение показателей АЛТ и АСТ, но это не было достоверным при сравнении с аналогичными показателями до лечения, значения были выше нормальных отметок. При этом общие показатели билирубина были достоверно ниже, чем при тех же результатах до лечения, но эти показатели были выше нормальных значений. Показатели непрямого билирубина были незначительно ниже аналогичных показателей до лечения, которые были выше нормальных значений. Показатели пепсиногена-1 были достоверно выше по сравнению с результатами до лечения, и при классе А значения оставались в пределах

допустимых значений. Однако показатели пепсиногена-2 оставались в пределах допустимых значений. После лечения показатели ХЦК-8 и гастрин-17 в крови пациентов были достоверно ниже, чем до лечения, но упала по сравнению с показателями высокой границы нормы.

Исследования показали, что как при циррозе печени HBV инфекцией, так и у пациентов с циррозом печени, инфицированным HCV, в результате комбинированного применения аprotинина и итоприда гидрохлорида печеночные показатели снизилась, но эти показатели снизились в большей степени у пациентов с HCV-инфицированным циррозом печени. Это свидетельствует об улучшении функциональной активности печени.

На основании полученных в результате исследования этиологических, эпидемиологических, клинико-диагностических и профилактических аспектов цирроза печени (перспективный выборочный скрининг) были сделаны следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. В ходе ретроспективного и проспективного исследований хронических заболеваний печени среди сельских жителей Мархаматского района Андижанской области за 2017-2021 годы было установлено, что вирусы являются основным фактором риска развития цирроза печени. Отмечено, что у 46,1% из них развился цирроз печени на почве вируса гепатита В;

2. При анализе заболевания в возрастном аспекте цирроз печени алкогольной этиологии наблюдался чаще в возрасте 60-69 лет, цирроз печени вирусной этиологии - в 40-49 лет, цирроз печени - печень неясной этиологии в возрасте 20-29 лет;

3. Установлено, что у 55% больных циррозом печени смерть развивается вследствие гипертонической портальной гастропатии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта;

4. При циррозе печени различной этиологии выявлено снижение утилизации печенью холецистокинина-8 в сыворотке крови, в связи с чем повышается его концентрация в крови. Это приводит к снижению пепсиногена-1 и увеличению гастрин-17 в сыворотке крови, в результате чего у больных наблюдается снижение функциональной активности желудка и развитию атрофического гастрита, осложняющие состояние слизистой оболочки желудка при портальной гипертонической гастропатии;

5. При портальной гипертонической гастропатии в патогенетических механизмах желудочного кровотечения участвуют увеличение короткоцепочных пептидов и снижение функциональной активности пищеварительных желез;

6. Применение фармакологической комбинации ингибитора протеазы аprotинина и антагониста ХЦК-1 рецепторов итоприда гидрохлорида для комплексной терапии цирроза печени с нарушением желудочной деятельности при циррозах печени различной этиологии приводит к

улучшению уровня пепсиногена 1, 2 и короткоцепочечных пептидов в сыворотке крови.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE
ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

ASHURALIEVA NILUFARKHON DILSHOD KIZI

**ETIOLOGICAL, EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, DIAGNOSTIC AND
PREVENTIVE ASPECTS OF LIVER CIRRHOSIS (PROSPECTIVE
SELECTIVE SCREENING)**

**14.00.43 – Preventive medicine
14.00.05 – Internal medicine**

ABSTRACT OF PhD DISSERTATION ON MEDICAL SCIENCES

Subject of the doctoral dissertation (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the №B2021.2.PhD/Tib195.

The dissertation is carried out at the Andijan State Medical Institute.

Abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian and English (abstract)) on the web page of the Scientific Council (www.adti.uz) and Informational and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisors:	Mamasaliev Nematjon Solievich doctor of medical sciences, professor Juraeva Mohigul Azimjanovna doctor of medical sciences, docent
Official opponents:	Gadayev Abdigaffar Gadayevich doctor of medical sciences, professor Mirsaydullayev Mirmaxmud Mirshoxidovoch doctor of medical sciences, associate professor
Leading organization:	Fergana Institute of Public Health Medicine

The dissertation will be defended on « ___ » _____ 2024 at ___ p.m. hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan city, Yu. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Andijan State Medical Institute (Registration number № _____) (Address: 170100, Andijan c., Yu. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50).

Abstract of the dissertation sent out on « ___ » _____ 2024.
(mailing report № _____ of _____ 2024).

I.Yu. Mamatova
Chairman of the scientific council on award
of scientific degrees,
DSc, professor

D.Z. Mamarasulova
Scientific secretary of the scientific council
on award of scientific degrees,
doctor of medical science, professor

Z.S. Salohiddinov
Chairman of the scientific seminar at the scientific
council for the awarding of academic degrees,
doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study was to study the etiological, epidemiological and clinical diagnostic features of liver cirrhosis, and to improve measures for its prevention among rural residents of the Andijan region.

The object of the study were 89 patients with liver cirrhosis. Of these, 41 patients were due to chronic viral hepatitis B and 39 patients with chronic viral hepatitis C, 7 alcoholic and 2 patients with liver cirrhosis of unknown etiology.

The scientific novelty of the study is as follows: for the first time in liver cirrhosis of various etiologies, it is confirmed that bleeding from chronic atrophic gastritis Portal hypertonic gastropathy, which developed due to a decrease in pepsinogen 1 and 2 in the stomach with an increase in the blood short-chain peptide cholecystokinin-8 and gastrin-17 in the population;

it was justified that with the help of the detection of the short – chain peptide cholecystokinin-8 (CCK-8) in the blood in liver cirrhosis, it is possible to detect changes in the stomach early and prevent the creation of additional conditions for bleeding from the upper digestive system;

for the first time in the population of rural people, liver cirrhosis developed on the basis of viral hepatitis B was observed in 46.1%, and C was found to be more prevalent compared to viral liver cirrhosis;

it is based on the fact that in liver cirrhosis of various etiologies, changes in the gastric mucosa due to an increase in konda short-chain peptide CCK-8 and gastrin-17 can cause an increase in the percentage of bleeding from portal hypertonic gastropathy due to decreased gastric emptying and food retention;

Itopride hydrochloride, the antagonist of the protease inhibitor aprotinin and the CCK-1 receptor, has been shown to be used as a treatment for a new pharmacological combination in patients with viral liver cirrhosis among the villagers of the marhamat district.

The practical results of the study include; it has been confirmed that due to the development of chronic atrophic gastritis due to a decrease in pepsinogen 1 and 2 in the stomach with an increase in the short-chain peptide cholecystokinin-8 and gastrin-17 in the blood in liver cirrhosis of various etiologies, the risk of bleeding in portal hypertonic gastropathy can be prevented;

the use of short-chain peptide cholecystokinin-8 (CCK-8) in the blood of liver cirrhosis as a diagnostic marker of changes in the stomach was justified;

it is based on the fact that in liver cirrhosis of various etiologies, due to the increase of short-chain peptide CCK-8 and gastrin-17, changes in the gastric mucosa as a result of decreased gastric peristalsis and retention of food may cause an increase in the percentage of bleeding from portal hypertensive gastropathy;

liver cirrhosis developed on the basis of viral hepatitis V was observed in 46.1%, and it was found that the prevalence is higher than cirrhosis of the liver caused by the C virus;

the use of a new pharmacological combination that improves gastric motility and normalizes secretion together with protease inhibitor aprotinin and CCK-1

receptor antagonist itopride hydrochloride has been proven as a treatment method in patients with viral liver cirrhosis in the rural population.

Implementation of research results. According to the conclusion of the expert council of Andijan State Medical Institute No6 i-46/u dated November 30, 2023 (letter of *the* Andijan State Medical Institute dated December 29, 2023 No. 6i-41/X was sent to the Ministry of Health on the implementation of scientific innovations in other healthcare institutions).

the first scientific news: as a result of a retrospective examination among rural residents of Andijan region, the main causes of death among chronic liver diseases were observed as a result of bleeding from the upper gastrointestinal system in 55% of cases. Namangan Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan (Order No. 165/13 of November 26, 2023), Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan Fergana Region (Order No. 173 of November 26, 2023) and TTB of Markhamat District of Andijan Region (59 of November 30, 2023) was put into practice in therapeutic treatment institutions. *Social effectiveness of scientific innovation:* Increasing attention to the upper gastrointestinal tract system developed in rural residents of Andijan region, increasing preventive measures, increasing the quality of medical examinations among rural residents *The economic efficiency of the scientific innovation:* as a result of reducing the causes of death, the quality of life of patients is increased, the days of hospitalization are reduced, the additional expensive examination methods are reduced, additional examinations are not required when the treatment methods are used, the treatment time required for research is based on the recommendation to continue the pathogenetic treatment used on an outpatient basis 12 from day to 7 days (bed 250000 for 1 day, medication 1600000 per treatment course) saving was achieved (if the average cost of traditional diagnostic treatment method is 4 600 000 soums from the budget for the 1st patient, then it will take 7 days to carry out examination with the recommended method and the price is 3,350,000 soums. *Conclusion:* As a result of a retrospective examination, the main causes of death among the rural residents of Andijan region were bleeding from the upper gastrointestinal tract in 55% of cases, and the treatment time using the recommended treatment method was 1-1.5 times, it allows to save the budget funds by 1,250,000 soums at the expense of diagnostics;

the second scientific innovation: in the patients included in the investigation, it was proven that the risk factors that cause liver cirrhosis and take a leading place in its development increase with age, and in the analysis of the disease by age, liver cirrhosis of alcoholic etiology is 60-69 years old, viral etiology is 40-49 years old, and liver cirrhosis of unknown etiology It has been proven that it is observed more often at the age of 20-29. Namangan Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan (Order No. 165/13 of November 26, 2023), Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan Fergana Region (Order No. 173 of November 26, 2023) and TTB of Markhamat District of Andijan Region (59 of November 30, 2023) was put into practice in therapeutic treatment institutions. *The social effectiveness of the scientific innovation* is as follows: prevention of bleeding

from the upper gastrointestinal tract and pathogenetic therapy in patients with liver cirrhosis in the diagnosis and treatment of liver cirrhosis of alcoholic etiology at 60-69 years of age, viral etiology at 40-49 years of age, and liver cirrhosis of unknown etiology at 20-29 years of age. By paying attention to the population on time, it creates a sense of satisfaction in them. *The economic efficiency of the scientific innovation* is as follows: alcoholic liver cirrhosis at 60-69 years, viral etiology at 40-49 years, and liver cirrhosis of unknown etiology at 20-29 years. Timely detection of diseases of the upper gastrointestinal system in diagnosis and treatment reduces the risk of bleeding. *Conclusion:* timely prevention of the risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract reduces the mortality rate from liver cirrhosis, and increases life expectancy, taking into account the age of the patients, which is related to the etiological factor.

the third scientific innovation: it has been proved that the increase of cholecystokinin-8 and gastrin-17 in the blood in liver cirrhosis of various etiologies can lead to the development of atrophic gastritis in the stomach and, as a result, increase the risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract. Namangan Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan (Order No. 165/13 of November 26, 2023), Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan Fergana Region (Order No. 173 of November 26, 2023) and TTB of Markhamat District of Andijan Region (59 of November 30, 2023) was put into practice in therapeutic treatment institutions. *The social effectiveness of the scientific innovation* is as follows: drugs aimed at reducing the amount of cholecystokinin-8 and gastrin-17 in the blood in liver cirrhosis of various etiologies prevent the development of atrophic gastritis in the stomach and the development of diseases of the upper gastrointestinal system, and the death rate from liver cirrhosis can be reduced from 80% to 50% . *The economic efficiency of the scientific innovation is as follows:* in the prevention of bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients, the number of qualified treatment measures per patient is reduced, intensive monitoring is not required, treatment days are shortened for patients with cirrhosis of the liver complicated by chronic bleeding in the hospital, chronic bleeding from the upper gastrointestinal tract condition and deficiency syndrome is not observed. Due to the fact that intensive care is not required, treatment of the patient in an inpatient facility is saved, for an average of 3-5 days, in the case of 250,000 beds per day, savings of 750,000 to 1,250,000 soums are achieved. *Conclusion:* in liver cirrhosis of various etiologies, drugs aimed at reducing the amount of cholecystokinin-8 and gastrin-17 in the blood can prevent the development of atrophic gastritis in the stomach and the development of diseases of the upper gastrointestinal system, and the death rate from liver cirrhosis can be reduced from 80% to 50%..

The essence of the fourth scientific innovation: in the comprehensive treatment plan of gastric pathology caused by liver cirrhosis of various etiologies, in addition to the main standard treatment of liver cirrhosis, recommending protease inhibitor aprotinin and CCK-1 receptor antagonist itopride hydrochloride has been proven to stabilize their gastroprotective and bleeding propensity processes. Namangan Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic

of Uzbekistan (Order No. 165/13 of November 26, 2023), Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan Fergana Region (Order No. 173 of November 26, 2023) and TTB of Markhamat District of Andijan Region (59 of November 30, 2023) was put into practice in therapeutic treatment institutions. *The social effectiveness of scientific work is as follows;* As a result of the proposed pharmacological combination, in addition to the standard treatment of liver cirrhosis patients, the development of diseases of the upper gastrointestinal system is prevented, pepsinogen 1, 2 is normalized, gastric passage is improved, the risk of bleeding is reduced, and the average cost of treatment is saved. *The economic efficiency of scientific work* consists of the following; As a result of the pathogenetic treatment of patients with cirrhosis of the liver with the recommended pharmacological combination, high economic efficiency and savings of up to 73% of funds were achieved. Savings were achieved due to the reduction from 12 days to 7 days (bed 250,000 per day, medication 1,600,000 per course of treatment) and the price is 3,350,000 soums). *Conclusion:* In the complex therapy of liver cirrhosis, using the pharmacological combination of the HTSK-1 receptor antagonist itopride hydrochloride and the protease inhibitor aprotinin, their gastroprotective and anti-inflammatory properties normalize the activity of diseases of the upper gastrointestinal tract and lead clinicians to choose the correct treatment algorithm.

fifth scientific innovation; It has been proven that the use of a pharmacological combination of the protease inhibitor aprotinin and the XTSK-1 receptor antagonist itopride hydrochloride in case of gastric dysfunction in liver cirrhosis of various etiologies, in addition to the complex therapy of liver cirrhosis, leads to the reduction of pepsinogen 1, 2 and short-chain peptides in the blood serum. Namangan Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan (Order No. 165/13 of November 26, 2023), Branch of the Scientific Medical Center of Emergency Medical Care of the Republic of Uzbekistan Fergana Region (Order No. 173 of November 26, 2023) and TTB of Markhamat District of Andijan Region (59 of November 30, 2023) was put into practice in therapeutic treatment institutions. *The social effectiveness of scientific work is as follows;* The recommended use as a marker of the risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract allows early detection and prevention of bleeding. *The economic efficiency of scientific work consists of the following;* Cost savings associated with EGDS and other instrumental tests used to detect upper gastrointestinal bleeding. *Conclusion:* this diagnostic method made it possible to correctly select the diagnostic algorithm and save money on the implementation of preventive measures.

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ашуралиева Н.Д., Жўраева М.А., Мамасолиев Н.С, Распространенность цирроза печени среди сельского населения Андижанской области // Тиббиётда янги кун.-2023-№-11.(61); 24-31 бетлар (14.00.00. №22).
2. Ашуралиева Н.Д., Мамасолиев Н.С, Жўраева М.А., /Эпидемиологические клиник-диагностические особенности цирроза печени// Тиббиётда янги кун-2023 №10 (60).- 872-877 бетлар (14.00.00 №22)
3. Zhuraeva M.A., Mamasoliev N.S., Ashuralieva N.D.. / Specificities of cholecystokinin-8 and gastrin-17 in patients with B viral liver cirrhosis.//Central Asian Journal of Medical and Natural Science . V.-: 04, Issue: 06 | Nov-Dec.- 2023.- 535-539 бетлар.-Google Sholar, (14.00.00.)
4. Zhuraeva M.A., Aleinik V.A., Ashuralieva N.D., Halikova D.S., Ravzatov J.B., Abdulazizhozhyev B.K. /Parameters of blood short-chain peptides and digestive hydrolases in patients with chronic hepatitis B virus infection // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2021. - Vol. 11. - N. 5. - P. 973-978. doi: 10.15789/2220-7619-POB-1393. Scopus. (14.00.00).
5. Zhuraeva M.A., Aleynik V.A., Ashuralieva N.D., Kholikova D.S Effect of pentagastrin and gastrin-17 on the secretory function of the gastric glands. //Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;-V-11:-P. 75-78. (In Russ.) Scopus. (14.00.00)

II бўлим (II часть; II part)

6. Johraeva M.A., Mamasoliev N.S., Ashuralieva N.D., Ashuralieva M.A. / Predictor of bleeding from the intestinal system of the upper stomach in cirrhosis of the liver // International journal of advanced research in education, technology and Management . V.3. Issue 2. 2024 й., стр..297-302.
7. Ашуралиева Н.Д., Мамасолиев Н.С., Жўраева М.А., Ашуралиева М.А. /Жигар циррозида портал гипертоник гастропатиянинг ривожланиши /Актуальные проблемы внутренних болезней, новый подход к лечению, сборник тезисов 2024 г. Бухара., стр 12-13.
8. Ашуралиева Н.Д., Жураева М.А., Мамасолиев Н.С., Каландаров Д.М. /Влияние ХЦК-8 на течение С вирусного цирроза печени /"The use of high innovative technologies in preventiv medicine " internationals scientific and practical conference on the topic. 30 april, 2024 v.1., page. 203
9. Ашуралиева Н.Д., Жураева М.А., Мамасолиев Н.С., Каландаров Д.М. /Влияние ХЦК-8 на течение В вирусного цирроза печени /"The use of high innovative technologies in preventiv medicine " internationals scientific and practical conference on the topic. 30 april, 2024 v.1., page. 203
10. Ашуралиева Н.Д., Жураева М.А., Мамасолиев Н.С., Ашуралиева М.А./Диспансеризация больных циррозом печени среди сельского

- населения/ /"The use of high innovative technologies in preventiv medicine " internationals scientific and practical conference on the topic. 30 april, 2024 v.1., page. 204.
11. Жураева М.А., Хошимова С.Т., Н.Д.Ашуралиева /Ретроспективный анализ распространения цирроза печени среди сельского населения/ Science and scientific reseash in the modern world. Conference of Turkey Vol.2.№.4(2024), 16-18.
 12. Ашуралиева Н.Д. Жигар циррози касаллиги билан хасталанган беморларда диагностика, даволаш ва профилактик чора тадбирларни такомиллаштириш усули. / Услугий тавсиянома / 2023й. с. 22.
 13. Ашуралиева Н.Д., Жураева М.А., Алейник В.А. /Способ лечения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при циррозе печени различной этиологии. /Рационализаторское предложение. №208 от 07.12.2023 года.
 14. Ашуралиева Н.Д., Жураева М.А., Мамасолиев Н.С. /Способ профилактики кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при циррозе печени различной этиологии. /Рационализаторское предложение. №209 от 07.12.2023 года
 15. Ашуралиева Н.Д., Хошимова С.Т., Ашуралиева М.А. Цирроз печени – современный взгляд на заболевание //Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агенства» под общей редакцией О.В.Стрельченко, том 11 2023 год . г. Новосибирск., стр. 211-217
 16. Алейник В.А., Жураева М.А., Ашуралиева Н.Д, Холмирзаева З.Б., Холмирзаева М.Б., Солиева М.И. / Изменение показателей ХЦК-8 у больных хроническим вирусным циррозом печени// Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агенства» под общей редакцией О.В.Стрельченко, том 11 2023 год . г. Новосибирск., стр. 201-204
 17. Алейник В.А., Жураева М.А., Ашуралиева Н.Д Влияние ингибиторов протеаз на утилизацию печенью ХЦК-8 /Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения сборник тезисов Санкт-Петербург 2021 под редакцией академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимова Е.А., стр 24-25.
