

**PROTON POMPASI INGIBITORLARINING JIGAR SIRROZI BILAN OG'RIGAN BEMORLARNING RUHIY HOLATIGA TA'SIRI****Bekmurodova M.S***Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti Ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrasasi assistenti.***Maxmudova X.D***SamDTU ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrasasi assistenti Samarqand shahri. O'zbekiston*

**Muammoning dolzarbligi:** *So'nggi vaqtda surunkali jigar kasalliklari ko'plab rivojlangan mamlakatlarda o'limning eng keng tarqalgan sababi sifatida etakchi o'rinni egallamoqda. Jigar yetishmovchiligini keltirib chiqaradigan sabablardan biri jigar ensefalopatiyasi (JE) sindromi bo'lib, u miya faoliyatining kognitiv buzilishlarning minimal darajasidan tortib komagacha bo'lgan keng doiradagi nevrologik yoki psixologik buzilishlar bilan namoyon bo'ladigan belgilar majmuasidir. JE sabablari ilmiy tadqiqotchilar tomonidan atroflicha o'rganilgan, ammo shunday holatlar ham borki, dori vositalarining o'zi ham JE keltirib chiqarishi mumkin. Tadqiqotchilar jigar sirrozida Proton pompasi ingibitorlaridan (PPI) foydalanish ichak bakteriyalarida miqdoriy va sifatliy o'zgarish keltirib chiqarishi va ichaklarda patogen bakteriyalar ko'payganda ammiak ishlab chiqarilishi oshib jigar ensefalopatiyasini keltirib chiqarishi va/yoki mavjud JEni bosqichini yomonlashtirishi mumkinligi haqida dalillarni topdilar.*

**Kalit so'zlar:** *jigar ensefalopatiyasi, ichak mikrobiomasi, jigar sirrozi, gastropatiya, proton pompasi ingibitorlari.*

**KIRISH**

So'nggi paytlarda surunkali jigar kasalliklari ko'plab rivojlangan mamlakatlarda o'lim sabablari orasida etakchi o'rinni egallab kelmoqda. Jigar etishmovchiligini keltirib chiqaradigan sabablardan biri bu- jigar ensefalopatiyasi sindromi bo'lib, bu miya funktsiyasining buzilishi bo'lib, u minimal kognitiv buzilishlardan komaga qadar turli xil nevrologik yoki psixologik kasalliklar bilan namoyon bo'ladi. Jigar va o't yo'llarining surunkali kasalliklari ko'pincha oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak shilliq qavatidagi yallig'lanish va degenerativ-distروفik o'zgarishlar bilan kechadi. Dekompensatsiyalangan jigar sirrozida oshqozon yarasi bemorlarning 15 foizida, kompensatsiyalanganida - 3,3 foiz, umumiy populyatsiyada - 1,7 foiz aniqlanadi [2,7,9, 15]. Gepatogen yara (GY) jigar sirrozi bo'lgan bemorlarning 9,5 foizida va umumiy aholining 4 foizida uchraydi. Ko'pincha (kuzatuvlarning 60 foizida) GY oshqozon antrum qismida va o'n ikki barmoqli ichak ampulasida (10 foizda) lokalizatsiya qilinadi [12,14,19]. Oshqozon GY asosan venoz dimlanish fonida yuzaga keladi [11,19]. Oshqozon yarasi shakllanishining asosiy sababi jigar sirrozi bilan yuzaga keladigan gemodinamik buzilishlar hisoblanadi [15,18]. Jigarda morfologik o'zgarishlar tufayli Portal tomir tizimida qarshilik kuchayadi, bu venoz gipertenziya va tabiiy portokaval

shuntlarning ochilishiga olib keladi. Bundan tashqari, arterial gipertenziyaning paydo bo'lishi va saqlanishida arteriovenoz shuntlarning ochilishi, yurak ishlab chiqarishining ko'payishi va qon tomirlarining periferik qarshiligining pasayishi bilan qon oqimining giperdinamik holati katta rol o'ynaydi. Aylanma vazodilatatorlar darajasining oshishi va qon tomirlarining endogen vazokonstriktorlarga sezgirligining pasayishi tufayli organ ichidagi qon oqimi ortadi [9,19,23].

Tadqiqotchilar proton pompasi inhibitorlarini (PPI) qo'llash ichak bakteriyalarida jigar kasalligiga hissa qo'shishi mumkin bo'lgan o'zgarishlarga olib kelishi mumkinligini isbotladilar. So'nggi yillarda ifodalangan JEdan tashqari, minimal jigar ensefalopatiyasi (MJE) deb nomlangan subklinik yoki yashirin JE shakli ham mavjudligi ma'lum bo'ldi. MJE bilan og'rigan bemorlarda kasallikning sub'ektiv belgilari yo'q, ammo maxsus psixometrik testlarda (masalan, reaksiya tezligi uchun raqamlarni bog'lash testi) ular miya funksiyasining aniq buzilishlarini namoyish etadilar: kognitiv faollik tezligining pasayishi va nozik vosita mahoratining aniqligi. Ko'pincha diqqat yetishmasligi va vosita buzilishi aniqlanadi, bu tegishli nazoratni ta'minlashning mumkin emasligida, masalan, murakkab mexanizmlarni boshqarishda, shuningdek uyqu buzilishlarida amalga oshirilishi mumkin. Jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarda minimal JEning uchrash chastotasi 30% dan 84% gacha tashkil etadi [6,15,26].

**Materiallar va tadqiqot usullari.** Jami 98 bemor ishtirok etdi, ulardan 52 nafari erkaklar va 46 nafari ayollar. O'rtacha yoshi  $48 \pm 2,4$  yoshni tashkil etdi. Barcha bemorlar jigar sirrozi bilan kasallangan bo'lib, Chaild-P'yu bo'yicha A,B,C sinflarga ajratilgan edi. Barcha bemorlar 2 guruhga bo'lingan: bemorlarning 1-guruhi, oshqozon-ichak trakti (OIT) tomonidan u yoki bu darajadagi buzilishlar tufayli davo muolajalarida Proton pompasi inhibitorlari guruhi vakillarini iste'mol qiluvchi bemorlar guruhi (n = 40) va 2-guruh bu-jigar sirrozi uchun asosiy terapiya bilan davolangan va Proton pompasi inhibitorlarini qabul qilmagan bemorlar guruhi (n=58). Shuningdek, tadqiqotda 21 kishidan iborat nazorat guruhini tashkil etgan amaliy sog'lom shaxslar ishtirok etdi.

Tadqiqotda ishtirok etishdan chetlatilgan holatlar :

1.Jigar kasalliklaridan kelib chiqmaydigan neyropsikiyatrik kasalliklarga chalingan bemorlar.

2. Og'ir somatik kasalliklarga chalingan bemorlar

3. Psixotrop dorilarni anamnezida qabul qilgan bemorlar.

4. Spirtli ichimliklar ichgan va giyohvandlik bilan og'rigan bemorlar.

5. Miyaning birlamchi va ikkilamchi o'smalari bo'lgan bemorlar.

6. Og'ir jigar ensefalopatiyasi (jigar komasi) bo'lgan bemorlar.

JE diagnostikasida yetakchi rolni klinik ma'lumotlarni baholash, birinchi navbatda bemorning ruhiy holatini baholash o'ynaydi. Aniq JE diagnostikasi juda qiyin bo'lmasada, oldingi bosqichlarda ushbu sindromni tekshirish oson emas, chunki hech qanday alomat mutlaqo sezgir va o'ziga xos emas. Biroq, bu JE ning dastlabki bosqichlari, ayniqsa MJE, alohida klinik ahamiyatga ega. Bir tomondan- ular jigar

sirozi bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatiga ta'sir qiladi, boshqa tomondan ular dori - darmonlarni kamaytirishga imkon beradi. Instrumental tekshirish usullari ikkinchi darajali rol o'ynaydi va faqat JEdan shubhalanishga imkon beradi. Biz *West-Haven* mezonlari (West-Haven criteria) yordamida JE klinik ko'rinishlarining og'irligini baholadik.

Bemorlarga quyidagi tadqiqot usullari o'tkazildi: sub'ektiv ma'lumotlarni o'z ichiga olgan so'rovnomma o'tkazildi, psixometrik testlar yordamida nevrologik holatni tekshirdik, bemorlar bilan savol-javob o'tkazdik, kognitiv buzilishi va depressiya darajasini MMSE testi va Bek shkalasi yordamida aniqlandik. Barcha bemorlarga quyidagi instrumental tadqiqot usullarini o'tkazildi: EEG, Transkraniyal dopplerografiya (TKDG), neoplazmalarni istisno qilish uchun miyaning MRT tekshiruvini kabilar. Laborator tekshiruvlardan : qon va siydikni to'liq tahlil qilish, qonning biokimyoviy ko'rsatkichlari, B, C, d virusli gepatitlarini miqdoriy va sifatini aniqlash, qondagi natriy va ammiakni aniqlash sinamallari o'tkazildi.

**Natijalar.** Barcha bemorlarga birinchi kuni kasalxonaga yotqizilganida va bemorlarni kasalxonadan chiqarganda, jigar sirozi bo'lgan barcha bemorlarga bir necha turdagi sub'ektiv anketalar va psixometrik testlar o'tkazildi. **MMSE** (Mini-Mental State Examination)- kognitiv holatni baholashning shkalasi 22 balldan iborat bo'lib, ball bilan baholanadi.

Jadval 1.

MMSE so'rovnomasida bemorlarni davolashdan oldin va keyin guruhlardagi natijalar dinamikasi

Guruhlar	Nazorat guruhi (n=21)	Asosiy guruh	
		1-guruh (n=40)	2-guruh (n=58)
Davolashdan oldingi va/yoki keyingi guruhlar	O'rtacha umumiy ball	O'rtacha umumiy ball	O'rtacha umumiy ball
Davolashdan oldingi o'rtacha umumiy ball	29,8,8±1,33*	25,5±1,4,4**	23,8,8±1,4,4*
Davolanishdan keying ball		20,4,4±1,22*	27,3,3±0,88**

**Eslatma.** \* -  $p < 0,05$ - farqlash.

\*\* -  $p < 0.01$ -farqlarning statik ahamiyati darajasi

Kasallikning rivojlanishi bilan bemorning shaxsiyati o'zgaradi, uning qarindoshlari ong va motor funksiyasidagi aniq o'zgarishlarga qo'shimcha ravishda befarqlik, asabiylashish va o'zini tuta olmaslik haqida xabar berishadi. JE bilan og'rigan bemorlar vaqtga nisbatan va atrofga nisbatan orientatsiyasi buziladi, o'zlarini noto'g'ri tutishadi va qo'zg'alish yoki uyquchanlik holati kelib chiqib, keyinchalik sopor va koma bilan yakunlanishi mumkin. Aniq ifodalangan JEning rivojlanishi ish va o'qishda, fanlarni o'rganish bemorlarga xotirasi bilan bog'liq doimiy muammolarga olib keladi.

Jadval 2.

**Jigar ensefalopatiyasining turli bosqichlarida PPI bilan davolangan bemorlarda davolanishdan oldin va keyin psixometrik test natijalari(1-guruh)**

JE bosqichlari	Raqamlarni bog'lash testi (sek)	
	Davolashdan oldin	Davolanishdan keyin
JE bo'lmagan bemorlar	39,8±0,3 sek	44,6,6±0,3,33***
0-I bosqich	55,6,6±0,7,78 soniya	56,2,2±1,7,7 soniya ***
II bosqich	101,8,8±2,3,3 soniya	95,2,2±3,0,04 soniya***
III bosqich	126,0,0±0,9,9 sek	138,3,3±1,005 sek ***
Nazorat guruhi (jami = 21)	37,0,09±0,72sek	

**Izoh:** \*\*\* -  $p < 0,001$ - farqlarning statik ahamiyati darajasi.

Jadval bo'yicha birinchi guruhdagi raqamlarning bog'lanish testi natijalariga ko'ra, bemorlarda davolanishdan so'ng, PPI qabul qilgan bemorlar guruhida, umumiy aqliy holat u yoki bu darajada pasayib, yomonlashgan deb aytishimiz mumkin. Davolanishdan so'ng, raqamlarning bog'lanish testining davomiyligi o'rtacha  $6,8 \pm 1,2$  sek ga oshgan.

Jadval 3.

**Jigar ensefalopatiyasining turli bosqichlarida PPI bilan davolangan bemorlarda davolanishdan oldin va keyin psixometrik test natijalari(2-guruh)**

JE bosqichlari	Raqamlarni bog'lash testi (sek)	
	Davolashdan oldin	Davolanishdan keyin
JE bo'lmagan bemorlar	41,06±0,18 sek	39,18±0,14 sek*
0-I bosqich	54,556±0,79 sek	53,16±2,46 sek*
II bosqich	89,72±2,36 sek	86,1,15±2,17 sek*
III bosqich	132.38±3.54 sek	95.2±4.2 sek *
Nazorat guruhi (jami = 21)	37,0,09±0,72sek	

**Izoh:**\*-  $p < 0.05$ -- farqlarning statik ahamiyati darajasi.

Yuqoridagi jadvalda ko'rinib turibdiki, ikkinchi guruhdagi bemorlarda ya'ni PPI qabul qilmagan va faqat jigar sirrozini davolash uchun asosiy dorilarni qabul qilgan bemorlar guruhida, raqamlarni bog'lanish testining natijasi haqida aytishimiz mumkinki, bemorlarda davolanishdan so'ng umumiy aqliy holat va psixo-nevrologik holat yaxshi tomonga o'zgargan. Davolanishdan so'ng, raqamlarning bog'lanish testining davomiyligi o'rtacha  $12,8,8 \pm 2,9,9$  soniyaga qisqargan.

Xulosalar 1Jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarda proton pompasi ingibitorlarini qabul qilish JE rivojlanishi uchun xavf omili bo'lishi mumkin.

2.EASL/AASLD mutaxassislari JEni klinik ko'rinish asosida tashxislashni tavsiya qiladilar va uning asosiy diagnostik belgilari bu- bemorda disorientatsiya va asteriksini aniqlash/mavjudligi ekanligini ta'kidlaydilar.

3.Mavjud ma'lumotlarga asoslanib, biz jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarda PPI dan ehtiyotkorlik bilan foydalanishni tavsiya etamiz. Aniq va qat'iy ko'rsatmalarga asoslanib va uzoq bo'lmagan muddatga buyurish mumkin.

#### **ADABIYOTLAR:**

1. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, et al. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:866–74.

2. Bekmuradova M. S., Bozorova S. A. USE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND THEIR IMPACT ON THE MENTAL STATUS OF PATIENTS //World Bulletin of Public Health. – 2023. – T. 29. – C. 75-79.

3. Bekmuradova M. S., Shodieva G. R. Helicobacter pylori worsening factor of the patient's condition in patients with liver encephalopathy. – 2021.

4. Bian J, Wang A, Lin J, Wu L, Huang H, Wang S, Yang X, Lu X, Xu Y, Zhao H. Association between proton pump inhibitors and hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017.

5. Bian J, Wang A, Lin J, Wu L, Huang H, Wang S, Yang X, Lu X, Xu Y, Zhao H. Association between proton pump inhibitors and hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17).

6. Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016;64:1265–72. a patient // UJCR. 2021. №1. URL:

7. Fasullo M, Rau P, Liu DQ, Holzwanger E, Mathew JP, Guilarte-Walker Y, Szabo G. Proton pump inhibitors increase the severity of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Hepatol*. 2019 Jun 27;11(6):522-530. doi: 10.4254/wjh.v11.i6.522. PMID: 31293720; PMCID: PMC6603505.

8. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut* 2016; 65:749-56.

9. Khabibovna Y. S., Salkhidinovna B. M. Effects of proton pump inhibitors on hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis //World Bulletin of Public Health. – 2022. – T. 9. – C. 230-233.

10. Min YW, Lim KS, Min BH, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:695–704.

11. Quigley EM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol* 2013;58:1020–7. [pubmed] [Google Scholar]
12. Salhiddinova, B. M. , Alisherovna , K. M. , Tashtemirova , E. M. , & Tatlibayevich, Y. S. . (2023). Hepatic Encephalopathy and Quality of Life of Patients With Viral Cirrhosis of the Liver. *Miasto Przyszłości*, 35, 1–5.
13. Salkhidinova B. M., Rabimkulova S. G., Totliboevich Y. S. Comparative assessment of the effect of omeprazole and pantoprazole on the degree of development of hepatic encephalopathy in the patients with liver cirrhosis //E-Conference Globe. – 2021. – С. 149-152.
14. Tsung-Hsing Hung, Hsing-Feng Lee, Chih-Wei Tseng, Chih-Chun Tsai, Chen-Chi Tsai. Effect of proton pump inhibitors in hospitalization on mortality of patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis but no active gastrointestinal bleeding, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Volume 42, Issue 4, 2018, 353-359.
15. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. Et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology*. 2014; 60: 715–735.
16. Wehmeyer MH, Horvatits T, Buchholz A, Krause L, Walter S, Zapf A, Lohse AW, Kluwe J; STOPPIT-trial group. Stop of proton-pump inhibitor treatment in patients with liver cirrhosis (STOPPIT): study protocol for a prospective, multicentre, controlled, randomized, double-blind trial. *Trials*. 2022 Apr 12;23(1):302.
17. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–73.
18. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–53.
19. Ziyadullaev Shukhrat Khudoyberdievich, Bekmuradova Makhsuda Salkhidinova, Toirov Doston Rustamovich, Effect of Proton Pump Inhibitors on Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Concomitant Gastrointestinal Disorders, *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, Vol. 13 No. 2, 2023, pp. 112-118. Doi: 10.5923/j.ajmms.20231302.18.
20. Бекмурадова М. С. Влияние ингибиторов протонной помпы на печеночную энцефалопатию у пациентов циррозом печени сопутствующей гастроинтестинальной патологией //Science and Education. – 2022. – Т. 3. – №. 12. – С. 280-287.
21. Бекмурадова М. С., Гаффаров Х. Х., Ярматов С. Т. Ошқозон-ичак тракти зарарланиши устунлиги билан кечган коронавирус инфекциясидан кейинги ҳолатни даволашнинг ўзига хосликлари //Scientific progress. – 2021. – Т. 2. – №. 1. – С. 489-493.

22. Бекмурадова М. С., Норматов М. Б. Сравнительная оценка динамики печеночной энцефалопатии у больных с циррозом печени //Scientific progress. – 2022. – Т. 3. – №. 2. – С. 895-899.
23. Бекмурадова м. С., Шарипова з. Ш., Шодиева г. Р. Uzbek journal of case reports //uzbek journal of case reports Учредители: Самаркандский государственный медицинский институт. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 12-14.
24. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос.журнал гастроэнтерологов, гепатологов, колопроктологов. 2016; 26(4): 71–102.
25. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. «Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина» 2018. Ст. 110-116.
26. Моисеева Е.О. «Современные клинические и инструментальные методы диагностики печеночной энцефалопатии». Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2010.78-83.