

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ЖУМАЕВА МАДИНА ФАХРИТДИНОВНА

**ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМЛИ БЕМОРЛАРДАГИ
КАМҚОНЛИКНИНГ РИВОЖЛАНИШ ВА КЛИНИК КЕЧИШ
ХУСУСИЯТЛАРИ**

Бухоро- 2025 й

Муаллиф: **Жумаева Мадина Фахритдиновна**
Факультет ва госпитал терапия кафедраси ассистенти, (PhD)

Тақризчилар:

R.V.Abdullayev Toshkent tibbiyot
akademiyasi Urganch filiali ichki kasalliklar,
reabilitologiya, va xalq tabobati kafedراسи
professori, tibbiyot fanlari doktori.

L.I.Maxmudova Abu Ali ibn Sino nomidagi
Buxoro davlat tibbiyot instituti, Fakultet va
gospital terapiya kafedراسи dotsenti, DSc

УЎК: 616.24+616.12-008:616.98-036-07:578.834.11

MONOGRAFIYA ANNOTASIYASI

Сурункали касалликлар камқонлиги (СКК) дунё аҳолиси орасида энг кенг тарқалган (темир танқислиги камқонлигидан кейин иккинчи ўринда туради) бўлиб, юкумли, ревматик ва ўсма касалликлари, сурункали юрак етишмовчилиги, сурункали буйрак касаллиги, қандли диабет, жигар циррози каби касалликларда ривожланиши мумкин. Шунингдек тутиш керакки, СКК билан оғриган беморлар кўпинча мураккаб патологияга эга, уларда бир пайтнинг ўзида буйраклар, юрак, жигар ва бошқа органларнинг фаолияти бузилиши мумкин. Сурункали жигар касалликлари кўп ҳолларда нефропатия билан асоратланади. Бундай ҳолларда юзага келадиган камқонлик фақат гемоглобин даражасининг пасайиши эмас, балки тўқималарга кислород ташиш қобилиятининг ҳам жиддий бузилишига олиб келади. Жигар-буйрак ўзаро алоқадорлиги ва ушбу патологияларда камқонликнинг патогенези ҳалигача тўлиқ очиқланмаган. Шу боис, камқонликнинг клиник кечиши, ташхиси ва ечимларини янгирақ ёндашувда ўрганиш долзарб аҳамият касб этади.

Бироқ, гепаторенал синдромдаги камқонлик (анемия) масаласи жаҳон тиббиётида ҳанузгача етарлича ўрганилмаган бўлиб, ушбу монографияда айнан ушбу муаммонинг патогенези, клиник кечиши ва жигар ҳамда буйрак функцияларига бўлган таъсири тўлиқ еритилган.

Аннотация монографии

Хроническая болезненная анемия (ХБА) является наиболее распространенной среди населения мира (вторая по распространенности после железодефицитной анемии) и развивается при таких заболеваниях, как инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, цирроз печени. Следует помнить, что пациенты с ХБП часто имеют сложную патологию, у которых могут одновременно нарушаться функции почек, сердца, печени и других органов. Хронические заболевания печени часто осложняются нефропатией. Анемия, возникающая в таких случаях, приводит не только к снижению уровня гемоглобина, но и к серьезному нарушению способности тканей транспортировать кислород. Печеночно-почечная взаимосвязь и патогенез анемии при данных патологиях до сих пор полностью не раскрыты. Поэтому изучение клинического течения, диагностики и решений анемии с использованием новых подходов имеет актуальное значение.

Однако вопрос анемии при гепаторенальном синдроме до сих пор недостаточно изучен в мировой медицине, и в данной монографии полностью освещены патогенез, клиническое течение и влияние этой проблемы на функции печени и почек.

ANNOTATION OF MONOGRAPHY

Chronic painful anemia (CPA) is the most common among the world's population (second most common after iron deficiency anemia) and develops in such diseases as infectious, rheumatic and tumor diseases, chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus, liver cirrhosis. It should be

remembered that patients with CKD often have a complex pathology, in which the functions of the kidneys, heart, liver, and other organs can be impaired simultaneously. Chronic liver diseases are often complicated by nephropathy. Anemia arising in such cases leads not only to a decrease in the level of hemoglobin, but also to a serious disruption of the oxygen transport capacity of tissues. The hepatorenal relationship and the pathogenesis of anemia in these pathologies are still not fully understood. Therefore, studying the clinical course, diagnosis, and solutions to anemia using new approaches is of current importance.

However, the issue of anemia in hepatorenal syndrome has not yet been sufficiently studied in world medicine, and this monograph fully covers the pathogenesis, clinical course, and impact of this problem on liver and kidney function.

МУНДАРИЖА

КИРИШ.....	7
ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМ ВА УНИНГ РИВОЖЛАНИШ ЖИХАТЛАРИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР	17
Гепаторенал синдром ҳақида умумий тушунча, эпидемиологик ва патогенетик хусусиятлари	17
Жигарнинг сурункали яллиғланишлари ва сурункали буйрак касаллиги: жигар-бўйрак ўзаро таъсир механизми.....	25
Жигарнинг сурункали вирусли яллиғланишлари компенсация даврида гепаторенал синдром ривожланиши жиҳатлари	28
Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланиши хусусиятлари, эрта ташхисоти ва даволашга замонавий қарашлар	47
ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМДА КАМҚОНЛИК РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИ ТАҲЛИЛИ	52
Гепаторенал синдромда жигар-буйрак фаолияти бузилиши даражалари ва унинг ўзаро боғлиқлик жиҳатлари таҳлили	52
Гепаторенал синдромда камқонлик учраш даражаси ва унинг жигар-буйрак фаолияти билан боғлиқлик жиҳатлари таҳлили.....	52
СБК ва фиброз даражалари асосида камқонлик ривожланишини башорат қилиш имкониятларини баҳолаш.....	59
ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМДА КАМҚОНЛИКНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ	70
Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланишининг патогенетик хусусиятлари ва клиник турларини баҳолаш	74
Гепаторенал синдромда камқонликнинг патогенетик турини эрта аниқлаш маркерлари	82
Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланган беморларда прогностик хавфни моделлаштириш	86
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	91

ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР РЎЙХАТИ

Нб	Гемоглобин
ЎНО- α	Ўсма некроз омили α
F 1,2,3	Жигар фибрози даражалари
МСН	Эритроцит таркибидаги гемоглобин миқдори
МСНС	Эритроцитлар таркибидаги гемоглобин концентрацияси
БКФТ	Буйрак коптокча фильтрация тезлиги
ГРС	Гепаторенал синдром
МАУ	Микроальбуминурия
СВГВ	Сурункали вирусли гепатит В
СВГС	Сурункали вирусли гепатит С
СБК	Сурункали буйрак касаллиги
СЯК	Сурункали яллиғланиш камқонлиги
ЭПО	Эритропоэтин

КИРИШ

Сўнгги йилларда сурункали жигар касалликларининг, хусусан, цирроз ва вирусли гепатитлар сони ортиши фонида гепаторенал синдром (ГРС) аҳоли орасида тобора кўпроқ қайд этилмоқда. Бу синдром жигарнинг декомпенсация ҳолатидаги оғир асоратлардан бири бўлиб, асосан нефрофункционал бузилишлар, гиповолемия ва микроциркуляция издан чиқиши билан характерланади. ГРСнинг шаклланиши турли клиник-функционал ўзгаришлар билан бир қаторда, гемопоз тизимига, хусусан, эритроцитлар ҳамда гемоглобин даражасига ҳам жиддий таъсир кўрсатади. Ер юзида катта ёшдаги аҳолининг 30% жигар касалликларидан азият чекмоқда. Аҳолини ногиронликка олиб келадиган сабаблар орасида жигар касалликлари асосий ўринлардан бирини эгаллаб, ўлимга энг кўп сабаб бўладиган ўнта касалликлардан биридир

Жаҳон миқёсида олиб борилган илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ГРС асосан жигар касалликларининг декомпенсацияланган босқичларида кузатилади. Ушбу ҳолатни жигар циррози ва асцит билан оғриган беморларда жигар функциясининг ёмонлашиши натижасида буйрак қон оқимининг пасайиши билан тавсифланадиган патофизиологик ҳолатнинг якуний босқичи деб ҳисоблаш мумкин. Компенсация босқичида, яъни асцит, гипонатриемия ёки портал гипертензия ривожланмаган ҳолларда бу синдром клиник жиҳатдан кам учрайди. Шу сабабли, мазкур босқичда ГРС махсус диагностикага муҳтож эмас. Бироқ, компенсация даврида ҳам буйрак фаолияти бўзилишини кузатиш мумкин. Компенсация босқичидаги сурункали гепатитда камқонлик ривожланиши беморнинг умумий ҳолати, касаллик кечиши ва асоратланишига салбий таъсир кўрсатади. Камқонлик билан кечадиган сурункали гепатитда гепаторенал синдромнинг ривожланиш эҳтимоли ошиши мумкин .

ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМ ВА УНИНГ РИВОЖЛАНИШ ЖИХАТЛАРИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР.

Гепаторенал синдром ҳақида умумий тушунча, эпидемиологик ва патогенетик хусусиятлари

Гепаторенал синдром (ГРС) — оғир жигар касалликлари, айниқса сурункали декомпенсацияланган цирроз фонида ривожланадиган, функционал буйрак етишмовчилиги ҳолатидир. Унинг асосий хусусияти – буйрак тўқимасида аниқ морфологик ўзгаришларсиз бўлиши ва ривожланишида гемодинамик бузилишлар, ренин-ангиотензин тизими ва яллиғланиш медиаторларининг ролидир [36; 1272-1284-б.].

ГРС клиник жиҳатдан икки турга ажратилади:

1-тур — тез суръатда ривожланувчи, оғир прогнози бор форма;

2-тур — секин ривожланади, кўпинча асцит ва гипонатриемия билан кечади [30; 670-685-б.].

Эпидемиологик маълумотларга кўра, цирроз билан касалланган беморларнинг тахминан 10–20%ида ГРС ривожланади. Бир қатор тадқиқотларда беморларнинг 40%ида ГРС ривожланиш хавфи борлиги кўрсатилган [77; 1040-1049-б.]. ГРС I тури айниқса 2 ҳафта ичида нефритик функциянинг 50%га тушиши билан намоён бўлади, ўлим даражаси эса 80%дан юқори [80; 199-210-б.].

Гепаторенал синдром (ГРС) эпидемиологияси бўйича сўнгги 10–15 йил ичида кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, улар турли ҳудудларда ГРС тарқалиши, хавф омиллари ва прогноз кўрсаткичларини ўрганишга қаратилган. Бир қатор хавф омиллари жигар циррози билан оғриган, аммо азотемия билан азият чекмаётган беморларда ГРС ривожланиши билан боғлиқ. Барча ўлчовлар кам тузли диетада ва диуретикларсиз камида 5 кундан кейин олинган [37; 891-908-б.]. Қуйидаги омиллар:

- Сийдик билан натрийнинг кам чиқарилиши (< 5 мЕк/Л)

- Зардобдаги натрийнинг камайиш (суюлтириладиган гипонатремия)
- Қабул қилинадиган сув чиқарилишининг камайиши
- Плазмада юқори ренин фаоллиги
- Плазмада норадреналиннинг кўпайиши
- Паст плазма осмоляллиги
- Юқори сийдик осмоляллиги
- Зардобда калийнинг кўпайиши
- Асцит
- Гепатомегалия йўқлиги
- Қизилўнғач варикоэларининг мавжудлиги
- Ёмон овқатланиш ҳолати
- Плазмада мочевиначининг ўртача кўпайиши (>30 мг / дЛ)
- Креатининининг ўртача ошиши (>1.5 мг / дЛ)
- Ўртача камайтирилган гломеруляр филтрация тезлиги (КФТ) (<50 мЛ/мин)
- Цирротик кардиомиопатия
- Адреналин етишмовчилиги

Деярли бир аср давомида ГРС ташхисот мезонлари такомиллашиб борди. Халқаро Асцит Клуби (Интернационал Асситес Слуб) 2011 йилда жигар циррозида БЎШ босқичларини белгилаш ва табақалаштиришнинг янги мезонларини ишлаб чиқди. Шундай қилиб, БЎШ 1- босқичи зардобдаги креатинин даражасининг 48 соатдан кам вақт ичида 26,4 мкмол/л га ёки 3 ойдан кам вақт ичида бошланғич даражасининг 50% га ошиши билан тавсифланади. Креатинин даражасининг 2 барабар ошиши билан 2 – босқич, 3-барабар ошиши билан 3-босқич ўрнатилади. ГРС БЎШнинг 2- ёки 3-босқичларига мос келади. Юқоридаги мезонларга мувофиқ ўрнатилган БЎШ 1-тоифадаги ГРС сифатида қайд этилади (ГРС-БЎШ деб белгиланган ГРСнинг ўзига хос шакли).

Бактериал перитонит ва ГРС. ГРСнинг ривожланиши кўп ҳолларда СБП билан боғлиқ бўлиб, асцит билан асоратланган жигар циррози бор беморларнинг 10-30 фоизда учрайди [66. 105-112-б.]. СБПни аниқлаш мезонлари куйидагилардан иборат: 1) 1 мм³ асцит суюқлигида 250 дан ортиқ полиморфонуклеар ҳужайраларни аниқлаш 2) асцит суюқлигидаги бактериал микрофлорани қорин бўшлиғи инфекцияси белгилари инкор қилинган тақдирдагина аниқлаш [62. 2087-2107-б.]. СБП юқори ўлим билан боғлиқ. Шундай қилиб, СБПнинг биринчи эпизодидан кейин бир йил ичида ўлим даражаси 30% дан 90% гача бўлади [37; 891-908-б.].

Жигар циррози бор каламушларда ўтказилган тажрибаларга кўра, лаборатория каламушларига оғиз орқали юборилган радиоактив ёрликли *Escherichia coli* нафақат ичакда, балки асцит суюқлигида ва мезентерик лимфа тугунларида ҳам топилган [37; 891-908-б.]. Ушбу ҳодиса бактериал транслокация деб номланади яъни бактерияларнинг ичак мезентерик лимфа тугунлари ва портал томир орқали тизимли қон айланиш доирасига кўчишидир. Бактериал транслокация СБП ривожланишига ёрдам беради. Мезентериал лимфа тугунлари Enterobacteriaceae оиласига мансуб *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, стрептококклар ва бошқа микроорганизмлар каби микроорганизмлар транслокациянинг энг кенг тарқалган жойи бўлиб ҳисобланади [73. 297-310-б.]. Бактериал транслокация жигар циррози билан хасталанган беморларда туғма ва орттирилган иммунитетнинг бузилиши, ичак ҳаракатининг бузилиши ва ўтказувчанлигининг ошиши шароитида кучайиши мумкин [29. 940-947-б.].

Декомпенсацияланган жигар циррозида беморларда СБП ривожланишига нейтрофиллар ва макрофаглларнинг фагоцитик фаоллиги бузилганлиги, шунингдек комплементнинг етарли даражада фаоллашмаганлиги сабабли иммунореактивликнинг бузилиши ёрдам беради. Бундай шароитда бактериялар лимфа тугунларидан қон оқимиغا, ўпка ёки сийдик йўллариغا тарқалиши ва кейинчалик асцит суюқлигида аниқланиши

мумкин. Организм ҳимоя механизмларининг бузилишидан ташқари, ичакдаги бактерияларнинг кўпайиши ва ичак шиллик қаватининг тўсиқ вазифасининг бузилиши каби қўшимча омиллар СБП ривожланишига ёрдам беради [73. 297-310-б.]. СБП билан оғриган беморларда ичак микробиотида ўзгаришлар аниқланади, бу бактерияларнинг патоген штаммларининг кўпайиши билан намоён бўлади [79. 96-105-б.]. Шу билан бирга, ингичка ичакдаги бактерияларнинг кўпайиши (1 мл ингичка ичак аспирида 10⁵ дан ортиқ колония ҳосил қилувчи бирликлар сони) СБП ривожланишига энг катта ҳисса қўшади [30. 2962-2967-б.], бу ичак ҳаракатининг пасайиши, гипохлоргидрия ва сафро секрециясининг бузилиши билан характерланади [38. 562-572-б.].

Escherichia coli ва *Klebsiella pneumoniae* кўпинча СБП ёки сийдик йўллари инфекцияларида учрайди ва *Streptococcus pneumoniae* ва *Mycoplasma pneumoniae* ўпка инфекциялари билан боғлиқ. Инфекцияланган жигар циррози беморларида ўлим даражаси инфекциясиз беморларга қараганда 4 барабар юқори. СБП ривожланганда бактерияларнинг ортиқча ўсиши СБП ривожланмаган беморларнинг атиги 0-11 фоизида содир бўлиши билан тасдиқланади [37; 891-908-б.].

Ичак шиллик қавати орқали бактерияларнинг транслокацияси ичак ўтказувчанлигининг ошиши билан боғлиқ. Жигар циррози ичак шиллик қаватининг тузилиши ва вазифасининг ўзгаришига олиб келади. Жигар циррозининг ичак шиллик қаватига таъсир қилиш механизмлари тўлиқ тушунилмаган, аммо ҳайвонларни ўрганиш шуни кўрсатадики, жигар циррози билан боғлиқ оксидловчи стресснинг ичак шиллик қаватига салбий таъсири мавжуд [37; 891-908-б.].

Чива М. ва бошқалар томонидан олиб борилган тадқиқотларда, жигар циррози энтероцитларнинг митохондриял вазифасига салбий таъсир кўрсатиши, липидларнинг оксидланишини ва жигар циррозли каламушларда оксидловчи стрессни кучайтириши аниқланди, бу эса энтероцитларга зарар етказди [32. 6164-6172-б.]. Бошқа бир эспериментал тадқиқотда жигар

циррозли каламушларида липид пероксидацияси ва оксидловчи стресс белгиси бўлган малон диалдегид даражасининг ошиши аниқланди [37; 891-908-б.]. Бундан ташқари, СБП ривожланиши Панет хужайраларининг табиий микробларга қарши моддаларни ишлаб чиқариш қобилятининг пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги кўрсатилган [39. 145-150-б.]. Шунингдек, яллиғланишга қарши цитокинлар ичак шиллиқ қаватининг эпителий хужайраларининг ўтказувчанлигини бузиши мумкин [8]. Сўнгги йилларда ГРС ривожланишининг асосий механизми сифатида иммунитет реакциясини тартибга солиш гипотезаси кенг тарқалди.

Жигар циррози сурункали буйрак касаллигининг (СБК) ўзига хос шаклини ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин – 2-тоифа ГРС, бу коптокча филтрациянинг 3 ой ёки ундан кўпроқ вақт давомида 60 мл/мин дан кам пасайиши билан тавсифланади. Зардобдаги креатинин даражаси 48 соатдан камроқ вақт ичида 26,4 мкмол/ л га ёки 3 ойдан кам вақт давомида бошланғич даражасидан 50% га кўтарилганда жигар циррозининг ўткир-СБК деб аталадиган шакли ривожланиши мумкин, бунда жигар циррози бор беморларида бундан олдин коптокча филтрацияси 3 ой ёки ундан кўпроқ вақт давомида 60 мл/миндан пасайган бўлиши керак [74; 253-266-б.].

1-тоифа ГРСнинг ривожланишида кўп ҳолларда бактериал инфекция, шу жумладан ўз-ўзидан (спонтан) пайдо бўладиган бактериал перитонит (СБП) томонидан кўзғатилади ва оғир кўп аъзолар етишмовчилиги юзага келади. 2-тоифа ГРС кўринадиган кўзғатувчи омилларсиз юзага келади ва артериал гипотензия билан намоён бўладиган гемодинамиканинг нисбий даражадаги бузилишининг натижасидир, рефрактер асцит эса бу ҳолатда биринчи ўринга чиқади [45; 605-613-б.].

Martin-Llahi et al. (2011) ўз тадқиқот ишларида циррозли беморларда ГРС I турини даволаш (терлипессин + альбумин) ва касалликнинг тарқалишини баҳолашни ўрганган бўлиб, бу тадқиқот ГРСнинг тарқалиш даражаси ва клиник прогнозига оид аниқ рақамларни тақдим этган биринчи

мукаммал клиник тадқиқотлардан бири ҳисобланади. Ушбу тадқиқот натижалари ГРС I тури цирроз билан касалланган беморларнинг 15–20%ида ривожланганлиги ва иммунотерапиядан олдин касалликнинг тезкор прогрессияси кузатилиши асослаб берилган [80; 1040-1049-б.].

2018 йилда ГРС ривожланишига таъсир қилувчи инфекция ва системавий яллиғланиш ролини ўрганиш бўйича мультицент тадқиқотлар олиб борилган ва бу тадқиқот натижалари тизимли яллиғланиш мавжуд беморларда ГРС ривожланиш хавфи 3,4 марта юқори кўрсатилган. ГРС ривожланишида яллиғланишнинг эпидемиологик ролини кўрсатади ва бунда цирроз — тўлиқ орган иммунологик декомпенсациясини ифода этиши мумкинлигини асослайди [85; 937-944-б.].

Fagundes ва издошлари (2012) ўз тадқиқотлари натижаларига асосланиб циррозда буйрак функциясининг бузилиши ва ГРС ривожланишини баҳолаш учун янги маркерни таклиф қилишган. 547 нафар бемор жалб қилинган ушбу тадқиқотда ГРС I турининг тарқалиши 15,6%; II тури 22,3% ни ташкил қилган.

ГРС ташхисотида эса NGAL ва Cystatin C каби биомаркерлар бўйича эрта аниқлаш самарадорлиги ўрганилиб, эпидемиологик баҳо беришда биомаркерлар асосида янги ташхис меъёрлари таклиф этилган ва бунинг прогностик аҳамияти кўрсатилган [102].

2014 йилда АҚШ да ўтказилган United Network for Organ Sharing (UNOS) Registry Analysis тадқиқотида жигар трансплантацияси кутилаётган беморлар орасида ГРС тарқалиши ретроспектив таҳлили ўтказилган. Тадқиқот натижалари MELD балли 30 ва ундан юқори бўлган беморлар орасида ГРС ривожланиши 28% ни ташкил этиб, ГРС ривожланган беморлар орасида трансплантациягача бўлган ўлим ҳолати икки баравар кўплигини кўрсатган [31].

ГРС ривожланиши, даволаш, прогноз ва глобал эпидемиологик долзарблигини ўрганиш юзасидан 2021 йилда ГРСни бошқариш ва унинг клиник кўрсаткичларини аниқлаш учун халқаро мутахассислар томонидан консенсус тайёрланган. Ушбу тадқиқот натижалари бўйича ГРС клиникасида

глобал ёндашувларни стандартлаш ва эпидемиологик классификация асосларини такомиллаштирилиб, эпидемиологик таҳлилларда АКІ (acute kidney injury) 1-босқичдан бошлаб кузатиш муҳимлиги таъкидланган [82; 199-210-б.].

Қуйидаги 1- жадвалда МДХ мамлакатлари ва Ўзбекистонда ўтказилган ГРС ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотлар хусусиятлари ҳақида маълумотлар келтирилган.

1-жадвал

Гепаторенал синдром бўйича Ўзбекистон ва МДХдаги тадқиқотлар

№	Тадқиқот жойи	Асосий йўналиш	Беморлар сони	ГРСга оид маълумот	Ахамияти
1	Ўзбекистон (Жабборов ва ҳамк., 2024)	ГРС клиник ва генетик таҳлили	50	Генетик биомаркерлар, прогноз модели	Илк индивидуал прогноз асоси
2	Ўзбекистон (HDV тадқиқоти, 2019)	Циррозда HDV тарқалиши ва асоратлар	6589	HDV юқори тарқалиши – ГРС хавфини оширади	Эпидемиологик юк ва хавф даражаси
3	Ўзбекистон (эпид. таҳлил, 2021–2022)	HDV вирусининг популяцион эпидемиологияси	14 000 (оммабоп)	HDV тарқалиши — эпидемик асос	Клиник тавсиялар учун база
4	Россия	Цирроз ва буйрак етишмовчилиги боғлиқлиги	≈200	ЎБШ ва ГРС клиник боғлиқлиги	Терапевтик стратегиялар учун асос
5	Қозоғистон	Жигар циррози билан боғлиқ ЎБШ ҳолатлари	150+	Циррозли беморларда ЎБШ таҳлили	Соғлиқни сақлаш соҳаси учун дастлабки маълумотлар

Ўзбекистон ва МДХ давлатларида Гепаторенал синдром (ГРС) бўйича тадқиқотлар асосан цирроз, HDV инфекцияси ва буйрак функциясининг бузилиши билан боғлиқ ҳолатларни камраб олган. Ўзбекистондаги сўнгги тадқиқотларда ГРСнинг клиник ва генетик омиллари (биомаркерлар орқали) илк бор таҳлил қилинган. HDV юқумининг юқори даражада тарқалгани жигар циррозининг эрта ёшда ривожланишига ва ГРС хавфининг ошишига сабаб бўлмоқда.

МДХда эса ГРС алоҳида ўрганилмаган бўлса-да, циррозга боғлиқ ўткир буйрак шикастланиши ҳолатлари ва унинг прогнозига доир маълумотлар йиғилган. Барча тадқиқотлар ГРСни эрта аниқлаш, хавфни баҳолаш ва индивидуал ёндашувни шакллантириш зарурлигини кўрсатади. Айниқса, Ўзбекистонда вирусли гепатитлар фонида ГРС бўйича илмий-амалий тадқиқотларни кенгайтириш долзарб вазифа ҳисобланади.

ГРС бўйича эпидемиологик тадқиқотлар кўпинча цирроз билан боғлиқ беморларда амалга оширилган бўлиб, ГРС тарқалиши I ва II турда кескин фарқ қилади. Яллиғланиш, инфекция ва гемодинамик ўзгаришлар — эпидемиологик хавфни шакллантирадиган асосий омиллардан бири. Биомаркерлар асосида диагностика мезонлари ва клиник прогнозлаш методларининг ривожланиши, бу соҳада янги тадқиқотлар йўналишини белгилаб бермоқда.

Жигар циррози 20-70% ҳолларда буйрак фаолиятининг бузилишига олиб келади, унинг энг оғир кўринишларидан бири эса портал гипертензия ва асцит билан прогрессияланиб боровчи жигар циррози билан оғриган беморларда пайдо бўладиган гепаторенал синдром (ГРС) бўлиб, буйракнинг ўткир шикастланиши – ГРС- БЎШ билан характерланади [74; 253-266-б.]. ГРС жигар циррози ва асцит ташхиси билан касалхонага ётқизилган беморларнинг 10 фоизида учрайди, прогрессияланиб боровчи жигар циррозининг декомпенсация босқичида бўлган беморларнинг 18 фоизида биринчи йилнинг ўзида ва декомпенсацияланган жигар циррозининг ўртача 39 фоизида бешинчи йилида ривожланади [37; 891-908-б.].

Кўпинча ГРС компенсацияланган жигар циррозининг куйида келтирилган қўзғатувчи омиллар мавжуд бўлганда пайдо бўлади, яъни бактериал инфекция ёки сепсис (57%), юқори ҳажмли парацентез (15%), ошқозон-ичакдан қон кетиш (36%), нефротоксик дориларни қўллаш, диуретиклар билан интенсив терапия пайтида гиповолемия кабилар туфайли юзага келади [37; 891-908-б.]. Портал гипертензия ва асцит билан биргаликда тез ривожланиб боровчи жигар циррози бор беморларда гепаторенал синдром энг оғир тарзда — ўткир буйрак шикастланишининг намоён бўлиши билан тавсифланади [74; 253-266-б.].

Гепаторенал синдром (ГРС) ривожланишининг хавф омиллари жигар циррози ва асцит билан оғриган беморларнинг кўпчилигида учраши қайд этилган ва кўпинча қон айланиши ва буйрак вазифаси билан боғлиқ. Учта муҳим ва осон тан олинадиган хавф омиллари мавжуд : паст ўртача артериал қон босими (< 80 мм симоб устуни), эритувчи гипонатремия ва сийдикда натрийнинг қаттиқ тутилиши (сийдик натрий < 5 мЕк/Л). Қизиғи шундаки, Чайлд-Пью бўйича йиғинди бали юқори бўлган ёки албумин, билирубин ва протромбин даражаси каби жигар фаолиятининг ёмонлашган параметрлари аниқланган жигар касаллиги бўлган беморларда ГРС ривожланиш хавфи юқори эмас [37; 891-908-б.].

Баъзи беморларда ГРС ўз-ўзидан пайдо бўлиши мумкин, бошқаларда эса бу инфекциялар билан боғлиқ бўлиши мумкин (айниқса спонтан бактериал перитонит (СБП)), ўткир алкоғолли гепатит ёки албуминни қўймасдан катта ҳажмли парацентез амалиёти. СБП инфекциясини тегишли ва ўз вақтида ташхислаш, даволаш ва ҳал қилинишига қарамай, беморларнинг тахминан 20 фоизида ГРС-БЎШ вазиятни оғирлаштиради. Албуминни қўймасдан катта ҳажмли парацентез амалиётини ўтказган 15% гача беморларда ГРС-БЎШ ни юзага келтириши мумкин. Жигар циррози бор беморларда ошқозон-ичакдан қон кетиши буйрак етишмовчилиги билан асоратланиши 10% гача содир бўлса-да, бу одатда гиповолемик шок мавжудлигида кузатилади, бу буйрак

етишмовчилиги ГРС билан эмас, балки ўткир буйрак каналчалари некроз билан боғлиқлигини кўрсатади.

Жигарнинг сурункали яллиғланишлари ва сурункали буйрак касаллиги: жигар-буйрак ўзаро таъсир механизми

Цирроз — жигар сурункали касалликлари сўнгги босқичи бўлиб, ушбу даврда жигар тўқимаси аста-секинлик билан бириктирувчи тўқима билан қоплана бошлайди ёинки, жигарнинг гистологик жиҳатдан нормал архитектураси тузилиши жиҳатдан аномал бўлган тугунларга айлана бошлайди. Ривожланган ёки декомпенсацияланган цирроз билан жигар архитектурасининг бу бузилиши юқори қаршилик билан портал гипертензияга олиб келади.

Декомпенсацияланган жигар циррози билан оғриган беморларда сурункали жигар етишмовчилиги ривожланиши билан ривожланаётган буйрак дисфункциялари орасида энг хавфлиси ГРС-БЎШ бўлиб, у юқори ўлимга олиб келади.

Гепаторенал синдромни жигар циррози ва асцит билан оғриган беморларда жигар функциясининг ёмонлашиши натижасида буйрак қон оқимининг пасайиши билан тавсифланган патофизиологик ҳолатнинг якуний босқичи деб ҳисоблаш мумкин [33. 1153-1161-б.; 36. 3684-3703-б.]. ГРС патофизиологияси остида жигар шикастланиши, портал гипертензия ва жигар фаолиятининг бузилиши, асцитнинг ривожланиши, артериал вазодилататор таъсири, тизимли яллиғланиш, бактериал транслокация ва гепаторенал рефлекс каби ўзаро боғлиқ жараёнлар ётади [38. 562-572-б.].

Артериал вазодилатация жигар циррози ва асцит билан оғриган беморларда юзага келадиган қон айланишининг бузилишидир [37; 891-908-б.]. Булар иккита асосий механизмларни ўз ичига олади: биринчиси — тизимли қон айланишининг бузилиши, иккинчиси — нейрогуморал тизимларнинг фаоллашиши. Даставвал, жигар циррози портал гипертензияни , сўнгра

иккиламчи висцерал гипертензияни келтириб чиқаради. Қон томирларнинг кенгайиши — тизимли қон томир қаршилигини пасайтиради ва кейинчалик азот оксиди (НО), углерод оксиди ва ёки эндоген каннабиноидлар ишлаб чиқаришнинг кўпайиши билан билвосита боғлиқ бўлган қон ҳажмининг самарадорлигини пасайишини келтириб чиқаради [37; 891-908-б.]. Портал гипертензия портал тизим шунтларининг ишга тушишига олиб келади. Ушбу ҳодиса катта қон айланиш доирасига ортиқча вазодиллятаторлар билан бирга висцерал қоннинг бир қисмини тушишига, яъни тизимли қон айланишига тўғридан-тўғри вазодиллятатор таъсир кўрсатиши ёки азот оксиди ёинки иккаласининг ҳам чиқарилишини оширилишига сабаб бўлади.

Висцерал қон томиридаги вазодиллятаторлар ҳам қон оқимининг вазоконстрикторларга юқори сезувчанлигига олиб келади. Силлиқ мушак хужайраларида пострецептор нуқсонни ҳам висцерал вазодиллатацияга ёрдам бериши ҳақида баъзи далиллар мавжуд [16. 7-14-б.].

Даставвал артериал қоннинг самарали ҳажми ва қон босими юракдан отилиб чиқадиган қоннинг ортиши ҳисобига амалга оширилади, бу эса гипердинамик қон айланишига олиб келади. Бирмунча кечки босқичларда висцерал вазодиллатация прогрессияланиб бориши натижасида артериал қоннинг самарали ҳажми пасайишига олиб келади, бу энди юракдан отилиб чиқадиган қон билан қопланмайди [37; 891-908-б.].

Қон босимини ушлаб туриш учун ренин-ангиотензин-алдостерон тизими (РААТ), симпатик асаб тизими (САТ) ва аргинин-вазопрессиннинг (АВП) осмотик бўлмаган гиперсекрецияси каби тизимли вазоконстриктор тизимлари фаоллашади, бу эса қон босимининг ошишига олиб келади. Плазмадаги ренин фаоллигининг пасайиши ва плазмадаги норадреналин даражасининг ошиши кузатилади. Қон босимини ушлаб туриш учун тизимли қон босими фаоллашади, бироқ нейрогуморал тизимларнинг фаоллашиши буйрақларга зарарли таъсир кўрсатади.

Буйракларда натрий ишлаб чиқарилиши, таркибида сувда эрувчи моддалари мавжуд бўлмаган сувнинг организмда сақлаб қолиниши мос равишда асцит ва шиш, шунингдек гипертонемик гипонатремияга олиб келади. Бу сезиларли даражада буйрак вазоконстрикциясига, натижада буйрак пўстлоқ қисми қон оқими пасайишига олиб боради, сўнгра гломеруляр филтрация тезлиги пасаяди [42. 1433-1443-б.].

Ангиогенезнинг кучайиши кўринишидаги тизимли қон томир ўзгаришлар — бу қон томир эндотелиал қаватида плазма ўсиш омилларининг ошиши билан боғлиқ [43. 729-737-б.; 37; 891-908-б.] . Ушбу ўзгаришлар висцерал гиперемия, портал қон оқимининг кўпайиши ва портосистемик коллатерализацияни кўллаб-қувватлайди [37; 891-908-б.]. Ушбу омиллар жигар циррозида, буйрак етишмовчилигининг ривожланишида ҳал қилувчи рол ўйнайдиган гемодинамик касалликларнинг патогенезида муҳим рол ўйнайди.

Кўп йиллар давомида ГРС-БЎШ пайдо бўлишининг гемодинамик механизми ягона тўғри гипотеза сифатида қабул қилинди, унга кўра портал гипертензияга жавобан рефлектор равишда ривожланадиган компенсатор жигардан ташқари вазодилатация айланма қоннинг самарали ҳажмининг пасайишига ва натижада артериал гипотензияга олиб келади, бу эса барорецепторларнинг ишга тушишига ҳамда тананинг асосий вазоконстриктор тизимларидан бири бўлган химоя механизмлари — ренин-ангиотензин-алдостерон тизими (РААТ) фаоллашишига олиб келади [75. 382-391-б.]. Натижада буйрак қон томирларининг турғун вазоконстрикцияси ривожланади, чунки буйракнинг қон билан таъминланиши камайганда вазоконстрикторлар янада кўпроқ ишлаб чиқарилади ва буйракнинг нисбатан ишемиясини келтириб чиқаради, бунда буйрак перфузияси, коптокча филтрация тезлиги пасаяди, азотемия пайдо бўлади, қон зардобадаги креатинин миқдори ошади, охир-оқибат функционал буйрак йетишмовчилиги шаклланади [33. 1153-1161-б.].

РААТ фаоллашиши шароитида гепатоцитларнинг шикастланиши кучаяди, жигар йетишмовчилиги кучаяди. Илгари ГРСда буйрак коптокчалари ва каналчаларидаги морфологик ўзгаришлар минимал ва носпецифик деб ҳисобланган ва буйрак йетишмовчилиги соф функционал деб ҳисобланган [37; 891-908-б.].

Сўнги йилларда ГРС патогенези бўйича янги қарашлар асосланди, унга кўра ГРС-БЎШ буйрак каналчалари хужайраларининг шикастланиши билан боғлиқ. Бунинг далили ГРС-БЎШ билан оғриган беморларда каналчаларнинг шикастланиш белгиларининг кўпайиши аниқланди: буйрак шикастланиши 1-молекулалари (КИМ-1), $\alpha 1/\beta 2$ - микроглобулин, нейтрофил желатиназа - боғланган липокалин, цистатин С ва бошқалар [45. 605-613-б.].

Ҳайвонларда жигар циррози моделида буйрак фаолияти бузилиши проксимал каналчалар некрозининг ривожланиши туфайли эканлиги ёруғлик ва электрон микроскоп ёрдамида тасдиқланган [37; 891-908-б.]. Бошқа тадқиқотларда ГРСнинг дастлабки босқичларида коптокча мезангиал матрикснинг гиперцеллюлярлиги, кейинги босқичларда проксимал ва дистал каналчалар эпителийсининг гидропик дегенерацияси аниқланган [37; 891-908-б.].

Лаборатория каламушларининг жигар циррози моделида бактериал липополисахаридларни киритиш орқали юқумли жараёнга тақлид қилиш буйрак каналчалари хужайраларида каспаза-3 ажралишининг ошишига ва апоптознинг индукциясига олиб келиши кўрсатилган [64. 1047-1053-б.].

Ҳозирги вақтда туғма ва орттирилган иммунитет компонентлари дисфункцияларининг ГРС-БЎШ ривожланишида муҳим роли бор эканлиги белгиланди.

ГРС-БЎШ ривожланишида иммунитетнинг Т-хужайраларга алоқадор қисмининг бузилиши ётади. McГоверн Б. Ҳ. ва бошқалар тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 60 та жигар циррози ташхиси қўйилган беморларда

жараённинг ўсиб бориши асносида спленомегалия ривожланиши билан боғлиқ бўлган Т-хелперларнинг (CD4+) мутлақ танқислиги борлигини кўрсатди [3. 25-б.]. Бошқа бир тадқиқотда алкоғолли жигар циррози бор беморларда Т-хужайраларининг касалликдаги роли кўриб чиқилган [4. 116-117-б.].

Соғлом гуруҳдаги беморларни назорат гуруҳларидаги беморлар билан солиштирганда қоқшол анатоксини, замбуруғ антигени каби антигенларга нисбатан Т-хужайрали иммунитет реакцияси камайганлиги аниқланган. Бундан ташқари, вирусли гепатит Б га қарши эмланган саккизта беморнинг бештасида сероконверсия жараёни бузилган. Ушбу далиллар жигарнинг оғир касалликлари бўлган беморларда адаптив иммунитетнинг хужайра бўғинининг миқдорий етишмовчилиги, шунингдек, Т-хужайралари функциясининг *in vivo* бузилишини кўрсатади. Иммунологик толерантликнинг парчаланишини кузатишнинг аниқ механизмлари номаълумлигича қолмоқда [40. 1433-1443-б.].

Сурункали жигар касалликлари (гепатит Б, С, НАЖБП, алкоғолли гепатит ва цирроз) нафақат гепатоцитларга зарар етказди, балки буйрак тўқималарида ҳам тўғридан-тўғри ва билвосита таъсир кўрсатади. Ушбу органлар ўртасидаги функционал, яллиғланиш ва иммунологик алоқалар орқали СБК ривожланишига олиб келиши мумкин.

Илмий манбаларда, компенсация давридаги циррозда ГРС ривожланиши эхтимоли ҳисобга олинмаган бўлса-да, сўнгги тадқиқотлар бу фикрни қайта кўриб чиқиш зарурлигини кўрсатмоқда [62].

Компенсация босқичидаги цирроздаги микрогемодинамик ўзгаришлар субклиник характерга эга бўлиши мумкин. Бироқ, портал гипертензияни кам симптомли кечиши, илк тартибда системали вазодилатация ва ренал вазоконстрикция механизмларини ишга туширади. Бу вазиятда ренин-ангиотензин-альдостерон тизими, симпатик фаоллик ва антидиуретик гормон

секрецияси ортиб, гломеруляр филтрация тизимида пасайишга олиб келади [81].

Айрим тадқиқотларда компенсациядаги цирроз беморларида ҳатто енгил гиповолемиа (масалан, диуретиклар, инфекция ёки ошқозон-ичак қон кетиши билан) ренал вазоконстрикцияни кучайтириши ва функционал ГРСни юзага келтириши мумкинлиги кўрсатилган [27; 23-б.]. Бу ҳолатларда ренал функциянинг пасайиши қайтар бўлмас ҳолига ўтиши мумкин.

ГРСнинг патогенези бир неча босқичдан ташкил топади:

Портал гипертензия ва вазодилатация: жигар циррози портосистемик гипертензияга олиб келади. Бу ҳолат мезентериал қон томирларида вазодилатацияни, яъни кенгайишни юзага келтиради [36; 1272-1284-б.].

Буйрак вазоконстрикцияси: периферик вазодилатация натижасида қон айланиши қайта тақсимланади ва буйракларга қон оқими камаяди. Бу — ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААС), симпатик нерв тизими ва вазопрессин секрециясининг ошишига сабаб бўлади.

Эндотелиал дисфункция ва NO мувозанатининг бузилиши: вазоактив моддаларнинг (NO, простагландинлар, эндотелин-1) мувозанати бузилиши, антидиуретик гормоннинг юқори даражаси ва ренин фаоллашуви гомеостазни бузади ва гломеруляр филтрацияни камайтиради [55; 406-460-б.].

Гепаторенал синдром цирроз ва декомпенсацияланган жигар касалликларининг оғир асоратларидан бири бўлиб, клиник кўриниши тез ёки сурункали ривожланиш эҳтимолига қараб фарқланади. Патогенези кўп босқичли бўлиб, вазодилатация, гиповолемиа ва гормонал мувозанатнинг бузилиши асосий рол ўйнайди. ГРС билан органик нефропатиялар ўртасидаги фарқлар — диагностика ва терапияда мақсадли ёндашувни талаб қилади. Янги биомаркерларни жорий қилиш ва патогенетик терапия усулларининг такомиллаштириши бу соҳада катта имкониятларни очади.

ГРС патогенезида жигар-буйрак ўзаро таъсир механизми. Сўнгги йилларда жигар ва буйрак ўртасидаги патофизиологик ўзаро таъсир тобора кўпроқ тадқиқотчилар эътиборини тортмоқда. Сурункали жигар касалликлари

(хусусан, вирусли гепатитлар, алкогольли ёки метаболик цирроз, аутоиммун гепатит) ва СБК кўп ҳолатларда бир вақтда кечиши ва бир-бирини оғирлаштириши мумкин. Бу ҳолат "жигар-буйрак ўзаро таъсирлари" ёки "hepato-renal axis" деб аталади.

Жигар-буйрак ўзаро таъсир механизмида 4 хил патогенетик жараёнлар ётиши асослаб берилган. Булар

Гемодинамик ўзгаришлар. Жигар циррози натижасида портал гипертензия, периферик вазодилатация ва гиповолемия юзага келади. Бу эса симпатик нерв тизими ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимини фаоллаштиради ва гломеруляр фильтрация тезлигининг (БКФ) тушишига олиб келади.

Портал гипертензия → системали вазодилатация → буйрак перфузияси пасайиши боғлиқлиги кузатилиб, бу ҳолат "кардио-ренал" каби "гепаторенал алоқа" терминини илмий муомалага киритди [86; 896-904-б.].

Яллиғланишли цитокинлар ва оксидловчи стресс. IL-6, ЎНО- α , CRP, MCP-1 – жигарда ишлаб чиқилиб, қон орқали нефронларга таъсир қилади. Бу медиаторлар эндотелий дисфункцияси ва гломеруляр фильтрацияни сусайтиришда асосий роль ўйнайди [34; 1049-1060-б.]. Охирги тадқиқотлар ГРС патогенезида иммун-яллиғланиш механизмини ҳам тасдиқламоқда. Cirrhosis-associated immune dysfunction (CAID) ҳолатида жигарда ва умумий организмда яллиғланиш цитокинлари (IL-6, ЎНО- α) юқори бўлади. Бу моддалар буйрак тўқималаридаги эндотелийга зарар етказиши ва гломеруляр фильтрацияда янада пасайишга сабаб бўлади [30; 670-685-б.].

Микробиота, эндотоксинлар ва иммуноактивация. Жигарда сурункали яллиғланиш билан боғлиқ ҳолатларда ичак баръери бузилади ва эндотоксинлар (масалан, липополисахаридлар) системали қон айланишига тушади. Бу ҳам СБК ривожига ҳисса қўшади. Шунингдек, микробиота ва эндотоксинлар транслокацияси, сепсисгача бўлган ҳолатларнинг ривожланиши ГРС патогенезида қўшимча роль ўйнайди. Жигар ва буйрак ўртасидаги ўзаро таъсирни баъзи тадқиқотчилар "гепаторенал кроссток" деб

атайдилар. Бу концепцияга кўра, жигардаги нохуш жараёнлар гумораль йўллар орқали буйракка таъсир қилади:

Вазоактив пептидлар (NO, эндотелин, ангиотензин-II) — буйракларда вазоконстрикцияни рағбатлантиради;

Циркулятор эндотоксинлар ва иммун комплекслар — буйрак тўқимасига иммунологик зарар етказди;

Онкотик босим пасайиши — суюқлик реабсорбциясида бузилиш яратади;

Инсулинорезистентлик ва метаболик синдром. НАЖБП ва HCV ҳолатидаги метаболик бузилишлар гиперурикемия, гиперлипидемия ва гипергликемия орқали микроваскуляр нефропатияга олиб келади .

Жигар-буйрак ўзаро таъсирининг тўлиқ тушунилиши ГРСни эрта аниқлаш ва даволашда муҳим аҳамиятга эга. Масалан, вазоактив терапия (терлипрессин ва альбумин) айнан бу патоген занжирни узишга қаратилган. Биомаркерлар (NGAL, Cystatin C) эса, бу занжирда қайси нуқтада бурулиш юз берганини аниқлашда ёрдам беради [98].

Қуйидаги 2-жадвалда ГРСда жигар ва буйрак яллиғланиши маркерлари бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари таҳлили келтирилган.

2-жадвал

Биомаркерлар: жигар ва буйрак яллиғланиш кўрсаткичлари

Биомаркер	Жигар билан боғлиқ	Буйрак билан боғлиқ	Илмий манба
IL-6	Жигарда яллиғланиш даражасини кўрсатади	Эндотелийга таъсир кўрсатиб, альбуминурияни кучайтиради	Solé C. et al., 2020
ЎНО-α	Гепатоцит апоптозини индукция қилади	Гломеруляр капиллярлар таназзули	Fabrizi F. et al., 2017

CRP	Системали яллиғланиш белгиси	СБК ривожланиши билан боғлиқ	Targher G. et al., 2020
Cystatin C	-	КФТ ноанъанавий баҳоси	Wong F. et al., 2021
NGAL	-	Эпителий шикастланишининг эрта маркери	Nadim et al., 2021
KIM-1	-	Тубулопатиянинг биомаркери	Duarte-Rojo et al., 2021

ГРС патогенези бўйича ўрганилган илмий манбалар бўйича ушбу соҳада эҳтиёж бўлган тадқиқотлар хулоса қилинди. Бунда жигар яллиғланишида СБКни эрта башорат қилиш моделлари етарли эмас.

Яллиғланиш ва эндотелий дисфункциясини аниқлашда ўзаро биомаркерлар (dual-organ markers) кам ўрганилган. Метаболик цирроз ва нефропатия боғлиқлиги ҳақида узоқ муддатли кузатувлар етишмайди.

Жигарнинг сурункали яллиғланиши фонида СБК ривожланиши кўп омилли патогенезга эга бўлиб, гемодинамик, яллиғланиш ва метаболик механизмлар иштирок этади. Қўшма орган биомаркерлари орқали бу жараёнларни эрта баҳолаш, нефропротектив ва антиинфламатор терапияни эрта даврда бошлаш – келгусида СБК оқибатларини олдини олишда муҳим ҳисобланади.

Жигарнинг сурункали вирусли яллиғланишлари компенсация даврида гепаторенал синдром ривожланиши жиҳатлари

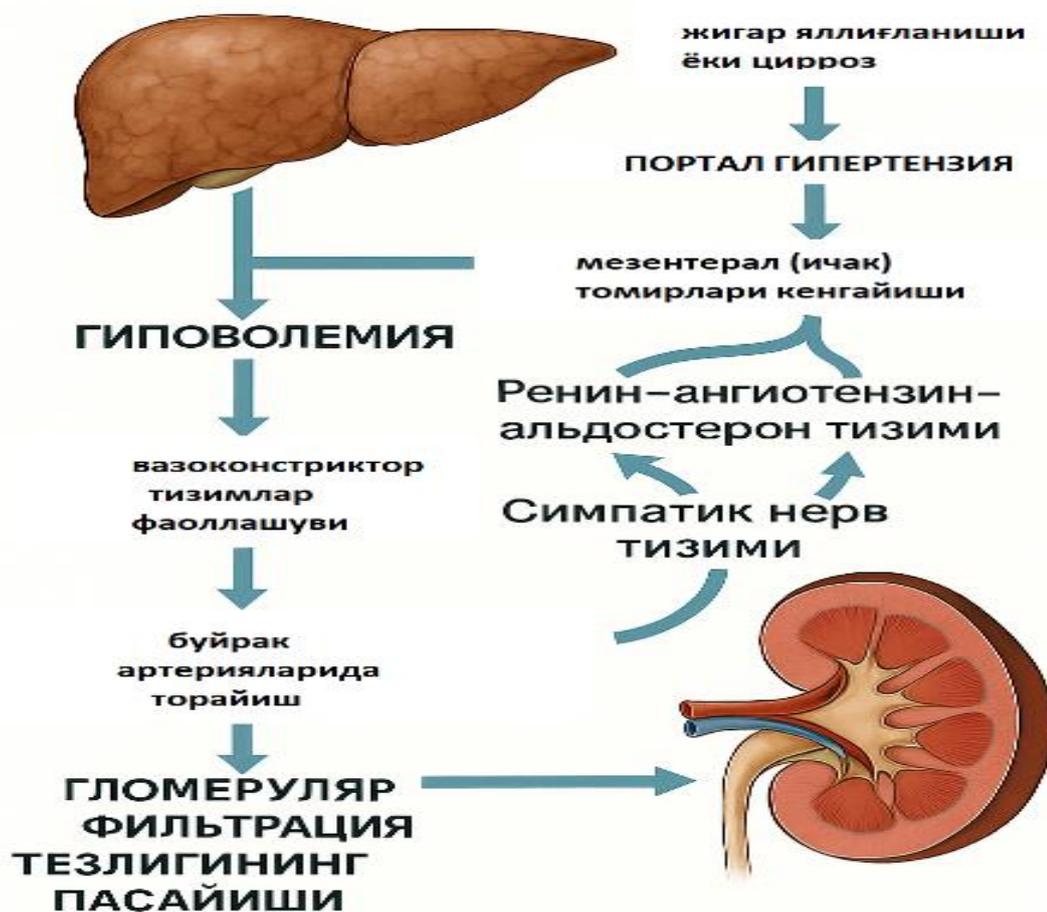
Сурункали вирусли гепатитлар (СВГ) — яъни гепатит В (HBV), гепатит С (HCV) ва гепатит D (HDV) нафақат жигар тўқимасини, балки экстрагепатик органларни ҳам шикастлайди. Бунинг ичида буйрак энг кўп таъсирланадиган органлардан бири ҳисобланади. Илмий тадқиқотлар СВГ билан касалланган

беморларда СБК ривожланиш хавфи юқори эканини кўрсатмоқда [57; 494-503-б.; 97; 214-221-б.].

Компенсация босқичидаги СБК фондида ГРСни эрта ташхислаш катта муаммолар туғдиради. Классик симптомлар (асцит, олигоурия, креатинин ўсиши) компенсация босқичида йўқ ёки енгил намоён бўлади. Шу сабабли, ICA (International Club of Ascites) томонидан 2021 йилда қабул қилинган янги диагностика мезонларида сийдик таҳлили ва сийдикдаги натрий миқдори каби кўрсаткичларга алоҳида эътибор қаратилган. Диагностик жараёнда нефротоксик дорилар, контраст моддалар, инфекция каби провокация қилувчи омиллар ҳам инобатга олиниши шарт [30; 670-685-б.].

Кўплаб тадқиқотлар биомаркерлар – NGAL, Cystatin C, IL-18 каби кўрсаткичлардан фойдаланиш орқали ГРСни бошқа ренал шикастланиш турларидан фарқлаш имконини ўрганмоқда. Bernardi et al. (2020) ўз ишида компенсация босқичида ушбу биомаркерлар ёрдамида ГРСни 3-4 кун олдин аниқлаш мумкинлигини кўрсатган. Сурункали жигар касаллигининг компенсация босқичида гепаторенал синдром камроқ ўрганилган бўлиб, бу соҳадаги илмий тадқиқотлар ҳали тўлиқ шаклланмаган. Лекин сўнгги йиллардаги баъзи муҳим тадқиқотлар компенсацияланган цирроз ва субклиник

буйрак дисфункцияси ўртасидаги алоқани очиб беришга ҳаракат қилмоқда (1.1-расм).



1- расм. Гепаторенал синдром патогенези

Жигарнинг сурункали вирусли касалликларида ГРС ривожланишининг бир неча патогенетик механизмлари таърифланган. Жумладан:

Иммунокомплекс васкулит ва мембраноз нефропатия. HCV ва HBV вирусларининг иммун жавобни активлаштириши туфайли циркуляция қилувчи иммунокомплекслар пайдо бўлади. Бу комплекслар гломеруляр базал мембранада жойлашиб, мембраноз гломерулонефрит (MGN) ва мембранопротрофиератив гломерулонефрит (MPGN)ни келтириб чиқаради [56; 1373-1380-б.].

Криоглобулинемия билан боғлиқ нефропатия. HCV инфекцияси криоглобулинемик васкулитни юзага келтиради. Бу ҳолда буйрак

гломерулаларида криоглобулин иммунокомплекслар тўпланиб, яллиғланиш ва фильтрацияни бузади [57; 494-503-б.]. Бу СБКга олиб келувчи классик патогеник йўл ҳисобланади.

Бевосита вирусли шикастланиш. HBV ва HCV вируслари нефроцитларга тўғридан-тўғри кириб, вирусли репликация орқали цитопатик таъсир кўрсатиши мумкин [96; 1025-1033-б.] Бу ҳолда тўғридан-тўғри нефроцит апоптози кузатилади.

Яллиғланиш цитокинлари ва оксидловчи стресс. HCV фонида IL-6, ЎНО- α ва IFN- γ секрецияси ошади, бу эса оксидловчи стресс ва буйрак тўқималарида микроваскуляр шикастланишни кучайтиради [97; 214-221-б.].

Фиброз ва артериялар томонидан ишемик шикастланиш. HDV вируси билан суперинфекцияланган циррозли беморларда буйрак тўқималарида фиброзлаш ва артерияларда ишемия орқали СБК ривожланади [70; 646-655-б.].

Жигарнинг сурункали вирусли яллиғланишлари, айниқса HCV, HBV ва HDV инфекциялари фонида буйракка таъсир қилувчи комплекс патогенетик механизмлар мавжуд. Улар орасида иммунокомплекс васкулит, криоглобулинемия, цитокинлар ва оксидловчи стресс асосий ўрин тутди. Бу механизмлар буйрак тўқимасининг яллиғланиши, фибрози ва функциясини йўқотиши орқали СБКга олиб келади. Эрта ташхис, вирус юқини назорат қилиш ва патогенетик терапия бу асоратларни секинлаштиришда муҳим аҳамиятга эга.

Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланиши хусусиятлари, эрта ташхисоти ва даволашга замонавий қарашлар.

Камқонлик жуда кенг тарқалган клиник ҳолат. Унинг умумий популяцияда тарқалиши 10% -24% гачани ташкил этади (1-жадвал) [63. 194-204-б.]. Бироқ, ўсмаси бор оғир касал беморларда ёки аутоиммун касалликларга чалинганларда тарқалиш 95% га ошади [73. 1011-1023-б.]. Камқонлик жигар циррози билан оғриган беморларнинг 66% -75% да

кузатилиши мумкин [63. 194-204-б.; 48. 4653-4658-б.]. Камқонликнинг энг кенг тарқалган тури бўлган темир танқислиги компенсацияланган цирроз билан оғриган беморларнинг 22 фоизида ва декомпенсацияланган касалликка чалинганларнинг 78 фоизида кузатилган.

Камқонликдан ташқари тромбоцитопения ва лейкопения циррозли беморларда кузатиладиган бошқа ғайритабiiй гематологик кўрсаткичлардир. Тромбоситопения — бу цирроз билан оғриган беморларда кузатиладиган энг кенг тарқалган гематологик аномаллик, сўнгра лейкопения ва камқонлик кузатилади [4]. Циррознинг патофизиологик оқибатлари жигарнинг синтетик ва иммунологик фаолиятларига салбий таъсир қилади. Бу гематологик дисфункциялар, шу жумладан камқонлик сифатида намоён бўлади. Цирротик беморда камқонлик мавжудлигини “шафқатсиз цикл” деб ҳисоблаш мумкин (1-расм). Қуйидаги фактлар эътиборга муҳтож: темир танқислиги камқонлигининг оғирлиги (ТТК) Чайлд Пью Туркотт (ЧПТ) бўйича ҳисобланган йиғинди балининг ортиши билан ортади: ЧПТ А (26.5%), ЧПТ Б (59.2%) ва ЧПТ С (69%). Портал гипертензия даражаси қанчалик юқори бўлса, оғир анемия ривожланиш хавфи шунча юқори (<10 гм / дЛ) бўлади [1]. Ўткир гастроинтестинал (ГИ) қон кетиши портал гипертензиянинг потенциал ҳалокатли оқибатлари бўлиши мумкин [5]. Камқонлик ўз-ўзидан компенсацияланган циррозли беморларда жигар декомпенсацияси ва жигар билан боғлиқ ўлим хавфи ортишига ҳисса қўшиши аниқланди [6]. Циррозли камқонлик билан оғриган беморларда жигар касаллигининг сўнгги босқичи (МЕЛД) кўрсаткичлари ва албумин даражасининг пастлиги учун юқори модел борлиги хабар қилинган. Охири тадқиқотлар шуни таъкидладикки, гемоглобин (Hb) оғир касаллик учун маркер сифатида қаралиши мумкин. Аксинча, МЕЛД баллари қанчалик юқори бўлса, эҳтимол гематологик асоратларга эга бўлиш эҳтимоли кўпроқ [7]. Камқонлик ривожланишида гепаторенал синдром патофизиологик ролга эга деб тахмин қилинган [8]. Камқонлик ўлим хавфини оширишдан ташқари, сурункали жигар етишмовчилигида (СЖЕ) учраш

ҳолатининг юқорилиги ҳамда касалхонага ётқизиш хавфининг кўплиги билан ҳам боғлиқ [1].

Бундан ташқари, камқонликда қон трансфузиясининг ўзи иккиламчи темирни (Fe) чўкишига сабаб бўлади, бу эса гепатоцеллуляр карцинома (ГЦК) ва ўлим хавфини ошириши мумкин. Шундай қилиб, камқонликни фақат касалликнинг асоратлари сифатида эмас, балки касаллик жараёнининг бир қисми сифатида тушуниш диққатга сазовордир. Жигар ўзининг ноёб портал айланиши туфайли синтетик ва иммунологик вазифалари кўплаб гематологик кўринишларни келтириб чиқариши мумкин ва циррозда камқонлик кўпинча мултифакториал ҳисобланади (3-жадвал).

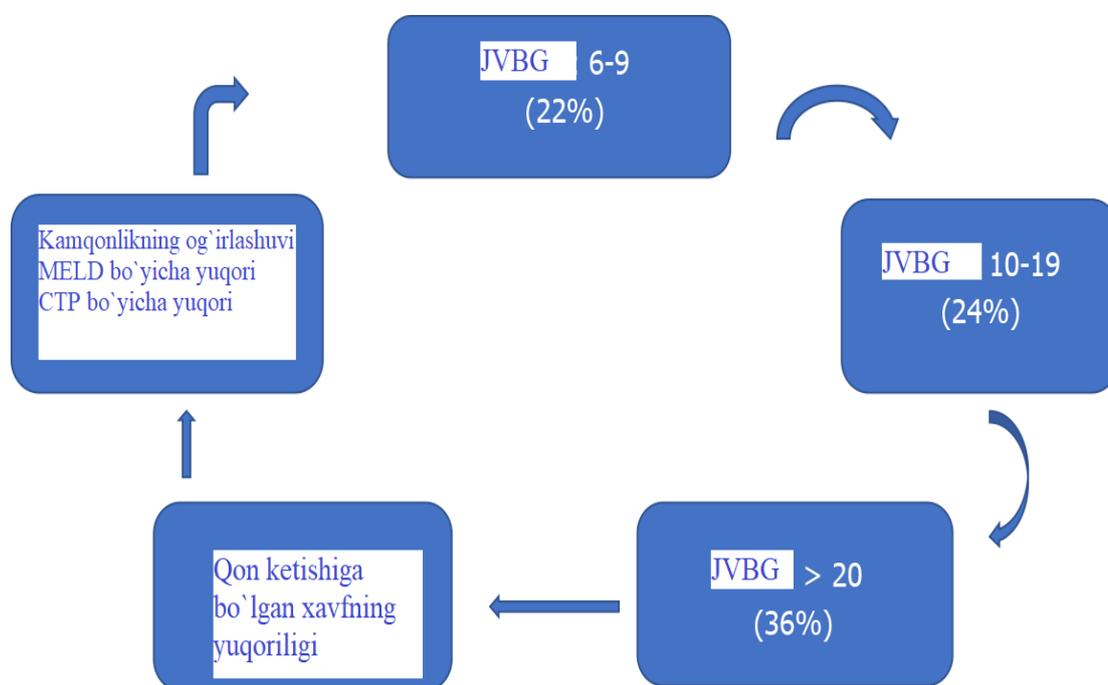
3-жадвал

Жигар циррозда камқонликнинг этиопатогенези ва тарқалиши

Камқонлик тури	Сабаби	Тарқалиши	Манбаси
Нормоцитар	Сурункали камқонлиги касалликлар	40-51.4	Singh et al[7], Özatli et al[56]
Микроцитар	Ўткир қон йўқотилиши (варикоз қон кетиши)	5-15 Жигар вазифасининг бузилиши касаллик оғирлиги билан хавф ортиши ва варикозларда қизил рангли излар	Singh et al[7], European Association for the Study of the Liver[45]
	Портал гипертензив гастропатия	20-80	Gkamprela et al[37]
	Ошқозон антрал томир эктазияси	4	Selinger and Ang[57]
	Пептик яра	35-53	Singh et al[7], Loperfido et al[58]
	Интерферон рибавириндан беморларда анемия ва кейинги гемолитик	9-13	Gonzalez-Casas et al[3]
	Гиперспленизм	24	Özatli et al[56]

	туфайли камқонлик	гемолитик		
Макроцитар	Фолий кислота (Вит Б9) етишмовчилиги		44	Herbert et al[59]
	Б12 (цианокобаламин) етишмовчилиги	витами	31.8 ББХда 43 АсизЙГ	Singh et al[7], Sharma and Jahnavi[60], Shizuma[61]

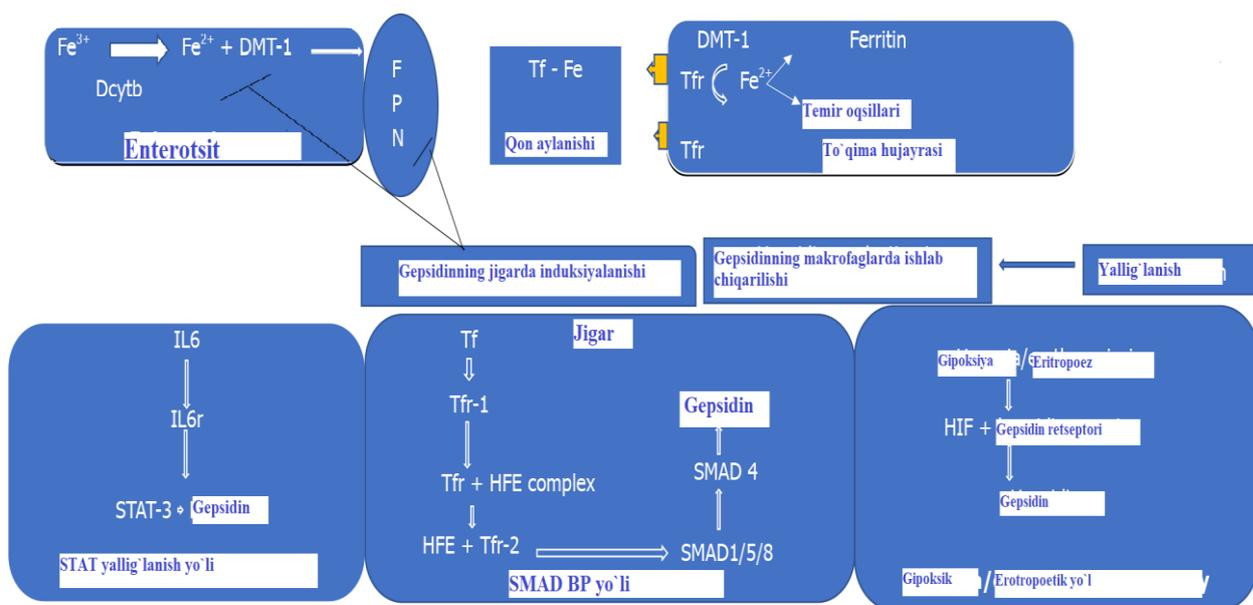
Изоҳ: ББХ- бирламчи билиар холатгит; АсизЙГ- алкоголсиз ёгли гепатоз



2-расм. Сурункали жигар касаллигида портал гипертензия ва камқонликнинг шифқоқиз айланиши. ЖВБГ: Жигар венос босим градиенти; МЕЛД: охирги босқичли жигар касаллигининг душман модели; СТП: Чайлд Турсотте Пью балли

Камқонликнинг ривожланишини тушуниш учун авваламбор ушбу кислород ташувчи микроэлемент — темирнинг (Fe) муҳим ролини тушуниш керак. Танадаги умумий темир захираларининг 80% (02-04 г) қизил қон хужайраларида (ҚҚХ) гемоглобин сифатида сақланади. Темир уч (Fe 3+) ўн икки бармоқли ичакда сўрилиши учун қуйидаги темир редуктаза дуоденал

цитохром b кўмагида темир иккига (Fe^{2+}) айланади. Ушбу темир энтероцит цитоплазмасига ўтади ва темир ташувчи фермент ферропортин томонидан сақланади ёки ташилади. Кейинги кадам Fe^{2+} дан Fe^{3+} шаклига оксидланиши, феррооксидаза гепестин ва церулоплазмин (ЦП)нинг ҳосил бўлишини ўз ичига олади. Fe^{3+} фермент трансферрин (ФТ) билан биргаликда организмда қонда айланиб юради. Эритробластлар деб номланувчи эритроцитларнинг ўтмишдошлари ФТ билан боғланган темирнинг асосий қисмидан фойдаланадилар (2-расм).



3-расм. Анемиянинг патофизиологияси ва гепсидиннинг роли. Fe^{2+} : темир; Fe^{3+} : темир; Дйтб: ўн икки бармоқли ичак ситохром Б; ДМТ-1: Икки валентли металл ташувчи-1; ФПН: Ферропортин; Тф: Трансферрин; Тфр: Трансферрин рецепторлари; ИЛ6: Интерлейкин 6; ИЛ6р: Интерлейкин 6 рецепторлари; СТАТ-3: Сигнал ўтказувчи ва транскрипция оқсилларининг фаоллаштирувчиси 3; HFE: инсон гомеостатик темир регулятори; HIF: гипоксия кўзгатувчи омил.

Талоқ ва жигар макрофагларида юқори самарали қайта ишлаш тизими темир захираларидан оптимал фойдаланишни таъминлайди. Шундай қилиб, инсон жигари бу юқори самарали темир гомеостазининг муҳим таркибий қисмидир. Жигар темир гомеостазида иштирок этадиган оксилларни синтез қилади: ФТ (80 кДа гликопротеин), ЗФ (мис билан боғланган зардоб ферроксидаза), кўп субунитли оксил ферритин ва 25 аминокислота пептиди, гепсидин. ТТК ўткир ёки сурункали қон йўқотганда иккиламчи бўлиши мумкин. Варикоз қон томирларидан турли сабаблар туфайли ва портал гипертензив гастропатияда (очиқ ёки ноаниқ ОИТ қон кетиши билан бирга бўлиши мумкин) қон кетганда, одатда, очиқ ошқозон-ичак тизими (ОИТ) қон кетиши юз бериши мумкин. Ўн икки бармоқли ичак яраси ва ошқозон яраси билан боғлиқ қон кетиш циррозли беморларда кўпроқ учрайди. Бундан ташқари, цирроз билан оғриган беморларда темир, витамин В 12, В 6 ва фолат етишмовчилиги камқонликлари кенг тарқалган. Бундан ташқари, портал гипертензия учун иккиламчи гиперспленизм темир танқислигига ҳисса қўшиши мумкин. Жигар циррозининг ривожланишига олиб келадиган этиологик омиллар бир нечтаси камқонлик патогенезида рол ўйнаши аниқланди, масалан алкоғолли гастрит туфайли қон йўқотилиши, хусусан, бунга мисол бўла олади. Бунга қўшимча равишда, у эритроцит ўтмишдошларига бевосита токсик таъсир кўрсатади ва витамин В12, фолий кислотаси етишмовчилигига олиб келиши мумкин. Шу билан бир қаторда, алкоғол билан боғлиқ тўйиб овқатланмаслик ҳам темирнинг сўрилиши пасайишига олиб келиши мумкин. Шунингдек, гепатит В ва С суяк илиги аплазиясига олиб келиши исботланган, Уилсон касаллиги эса тахминан 1% - 12% ҳолларда гемолитик камқонлик билан боғлиқ бўлиши мумкин, чунки миснинг гепатоцитлар некрозига сабаб бўлиши ҚҚТ мембранасини қоплаган фосфолипидларнинг оксидлаш вазифасининг танқислигини келтириб чиқаради, бу гемолизга ва жигар вазифасининг ёмонлашишига олиб келади [9]. Орттирилган гемолитик камқонликнинг яна бир шакли: Спур хужайрали камқонлик алкоғол билан боғлиқ циррозда пайдо бўлиши мумкин, бу ерда

анормал липид метаболизми ҚҚТ мембранаси ўзгаришига олиб келади ва ҚҚТ деформациясининг камайишига сабаб бўлади. Холестатик сариклик, вақтинчалик гиперлипидемия ва гемолитик камқонлик — Zieve синдромидан иборат триада алкохол билан боғлиқ циррозда камдан-кам учрайди [10]. Гарчи ҳозирда тарихий қизиқиш уйғотса-да, рибавирин, сурункали гепатит С (ВГС) ни даволашда ишлатиладиган нуклеозид антиметаболит, беморларнинг тахминан 10 фоизда дозага боғлиқ гемолитик камқонликни келтириб чиқаради [11]. Аутоиммун гемолитик камқонлик аутоиммун гепатит билан оғриган беморларда ҳам кузатилиши мумкин. Уилсон касаллигини даволашда ишлатиладиган Д-Пеницилламин ўз навбатида, ТТК сифатида намоён бўладиган темир танқислигига олиб келиши мумкин. Уилсон касаллигида ишлатиладиган яна бир дори — триентин сидеробластик камқонликка олиб келиши мумкин [9]. Бироқ, циррозда камқонликнинг энг кенг тарқалган сабаби сурункали яллиғланиш ҳолатига иккинчи даражали ривожланадиган сурункали касаллик камқонлигидир. Циррозда сурункали касаллик камқонлигининг патофизиологиясини тушунишдан олдин, таклиф қилинган “Эриптоз” гипотезасини эслатиб ўтиш мақсадга мувофиқдир: камқонликка ҳисса қўшиши мумкин бўлган эритроцитларнинг дастурлаштирилган хужайра ўлими. Бу апоптозда иштирок этадиган органоидлар йўқлигига қарамай, ядроли хужайраларнинг апоптозига ўхшайди. Мурин моделида юқори билирубин даражаси Са 2+ оқимини ошириши, сфингомиелиназанинг эритроцитлар ичида фаоллашишини кўрсатади, шу билан эриптозни кўзгатади [12].

Сурункали касалликлар камқонлиги ва гепсидиннинг бу жараёндаги муҳим роли. Темир гомеостазини сақлашда жигар томонидан ортиқча ишлаб чиқариладиган темирни тартибга солувчи гормон “гепсидин” (жигар бактерицид оқсили) ролини таъкидлаш мақсадга мувофиқдир. Плазмадаги темир даражасининг ошиши ва темирнинг қўпайиши гепсидин ишлаб чиқаришни рағбатлантиради, бу эса темирнинг ортиқча сўрилишини ва

захиралашни янада блоклайди. Темир танқислиги ҳолатларида гепсидин ишлаб чиқарилиши пасаяди, бу эса темирнинг хаддан ортиқ сўрилишини оширади. Эритропоестик жараёнларда темир кўп сарфланганлиги сабабли гепсидин ишлаб чиқарилиши камаяди. Бу захирадаги темирнинг гепатоцитлар ва макрофаглар томонидан чиқарилишини таъминлайди ва озиқ-овқатдаги темирнинг ичакда сўрилиши ошади. Цирроз каби сурункали яллиғланиш ҳолатларида гепсидин ишлаб чиқариш икки хил механизм асосида амалга оширилади: интерлейкин-6 (ИЛ-6) (яллиғланишга қарши цитокин), ИЛ-6 мустақил йўллари. Цирроз каби яллиғланиш ҳолатларида танадаги темир захиралари кўпаяди, бу эса узок муддат гепсидиннинг камаймаслигини англатади. Гарчи плазмадаги темир даражаси паст бўлса ҳам, гепсидин ишлаб чиқариш ИЛ-6 воситачилигидаги йўл билан кўпаяди (нормал шароитда гепсидин ишлаб чиқариш темир танқислигида тартибга солиниши керак эди). Бундан ташқари, циррозда гепсидин нейтрофиллар ва макрофагларнинг сирт мембраналарида мавжуд бўлган toll-like рецептор-4 ни фаоллашиши орқали миелоид хужайралар томонидан ишлаб чиқарилади. Ушбу ортиқча темир хужайралар ичида қолиб, Нв ҳосил қилиш учун сарфланади ва шу билан сурункали касалликлар камқонлиги сифатида намоён бўлади [2,13]. Учта асосий йўл стимуллар билан боғлиқ ва базал гепсидин ифодасини бошқаради. Энг яхши ўрганилган СМАД/суяк морфогенетик сигнализация йўли яллиғланиш касалликларида камқонлик эволюциясини тушунтиради. ИЛ-6 — яллиғланиш медиатори бўлиб, сигнал ўтказувчи ва транскрипсия оқсилларини фаоллаштирувчи Янус ферментларини (ЖАК-СТАТ-3) ИЛ-6 рецепторлари (ИЛ6-R) билан боғланишга ҳисса қўшади. СТАТ-3, ўз навбатида, гепсидин ошишига сабаб бўлади. Яна бир муҳим йўл ТФни трансферрин-1 рецепторлари (Тнфр1) билан боғлашни ўз ичига олади, бу эса ўз навбатида трансферрин-1 рецепторлари - инсон гомеостатик темир регулятори (тфр-1 HFE комплекси) нинг ажралишига олиб келади. Мавжуд HFE ТФ2 билан ўзаро таъсир қилади ва БМП воситачилигида СМАД 1/5/8 фосфорилланишини кучайтиради. СМАД 1/5/8 гепсидин ифодасини ошириш учун кўшимча

равишда СМАД4 ни фаоллаштиради. Энг кам ўрганилган йўл гипоксия ва эритропоез гипоксия-индукция қилинадиган омилни (ГИО) гепсидин рецепторининг промотор минтақасига тўғридан-тўғри боғлаш орқали гепсидин ифодасини ингибиция қилади. 2-расм гепсидиннинг анемия ривожланишидаги патофизиологик ролини тушунтиради [13-15].

Гепсидиннинг жигар касаллиги биомаркери сифатидаги фаолияти.

Гепсидин — жигар фибрози ва циррозида потенциал биомаркер сифатида эълон қилинган модда. Жигар циррозининг асосий сабабларидан бири бўлмиш спиртли ичимликлар гепсидин даражасининг пастлиги билан боғлиқ. Сурункали спиртли ичимликларни истеъмол қиладиган ва жигар вазифалари сақланиб қолинган хаста инсонларда гепсидин даражасининг пастлиги хужжатларда келтирилган. Гепсидин даражасининг пастлиги, айниқса, ВГС ва ВГБ инфекцияси, шунингдек, аутоиммун жигар касаллиги бўлган беморларда жигар фиброзланишини кучайтириши исботланган. Ташхисий мезон сифатида фойдаланиш, айниқса, жигар касаллиги бўлган беморларда стандартлаштиришнинг етишмаслиги туфайли чекланган[16]. Гарчанд, адабиётларда жигар циррозида камқонлик ривожланишига замин яратадиган темир танқислиги ҳамда сурункали яллиғланиш билан боғлиқ патофизиологик механизмлар ўз аксини топган бўлса-да, макроцитар камқонликка олиб келадиган патофизиологик ўзгаришлар яхши тушунтирилмаган. Дарвоза венасида қон босимининг ошиши иккиламчи талоқнинг катталашиши (спленомегалия)га туртки бўлади, алал-оқибат иккиламчи гемолизни келтириб чиқаради, бу эса ўз навбатида плазма ҳажмининг ошишига ва макроцитозга олиб боради, деб тахмин қилинган. Спиртли ичимликлар суяк илигидаги эритропоезга салбий таъсир кўрсатишдан ташқари, иккиламчи тўйиб овқатланмаслик ва фоллий кислотаси етишмовчилигига олиб келиши мумкин.

Жигар циррозида кузатиладиган камқонлик турлари. Асосий патогенетик жараёнлар билан алоқадор ва жигар циррози асносида келиб чиққан камқонлик ҚҚТ индекслари бўйича қуйидагича таснифланиши

мумкин: **Нормоцитар:** сурункали касалликлар камқонлиги; **Микроцитар:** ўткир варикоз кенгайган қон томирлардан қон кетиш, портал гастропатия туфайли сурункали қон йўқотиш, алкоголь билан боғлиқ гастрит ёки ичак малабсорбсияси, даволаш билан боғлиқ (Д-Пеницилламин); **Макроцитар:** Вит В 12, В 6, фолат етишмовчилиги; **Гемолитик:** Уилсон касаллиги, Спур хужайрали камқонлик, аутоиммун гемолитик камқонлик, даволаш билан боғлиқ (Рибавирин); **Апластик:** гепатит В, гепатит С билан боғлиқ; ва **Сидеробластик :** гиёҳванд моддалар (Уилсон касаллигида Триентен)

Жигар циррозида камқонлик ҳолатини ташхисий баҳолаш. Жигар циррозида кузатиладиган камқонлик, мустақил равишда, ўлим ва касалланишнинг кўпайиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, бир нечта сабабларни ўз ичига олган ўзаро таъсир ҳам бўлиши мумкин. Шунинг учун жигар циррозида камқонликнинг устун этиологиясини ташхислаш ва кейинчалик бошқаришда ёрдам берадиган оддий, осон, информацион ташхисий алгоритмига эга бўлиш жуда муҳимдир. Жигар циррозига алоқадор камқонликни баҳолаш учун қуйида келтирилган кўрсаткичлар асосий лаборатория текширувлари сифатида кўриб чиқилиши мумкин. Бир нечта патоген механизмлар мавжуд бўлганлиги сабабли, ушбу кўрсаткичларнинг ҳеч бири жигар циррозида камқонлик сабабини аниқлаш учун хос эмас. Бироқ, ушбу текширувларнинг ҳар бири дастлабки скрининг учун муҳим восита ва бу кўрсаткичларга қуйидагилар киради: Нв даражаси; оқ қон таначалари (ОҚТ) ва дифференциал хужайралар сони (ДХС); тромбоцитлар сони; ҚҚТ индекслари; ўртача корпускуляр ҳажм (ЎКХ); мутлақ ретикулоцитлар сони; зардобдаги темир миқдори; зардобдаги ферритин; трансферриннинг тўйинганлиги (ТТ) ва Гепсидин.

Нв даражаси. Нв даражасини баҳолаш камқонлик ташхисини қўйиш учун дастлабки скрининг усул ҳисобланади. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) камқонликни эркаклар учун < 13 г/дЛ, ҳомиладор бўлмаган аёллар учун < 12 г/дЛ ва ҳомиладор аёллар учун < 11 г/дЛ деб

таснифлайди[17]. Нб, турли лабораторияларда осонликча такрорланадиган синов бўлиб, дисперсия коэффициенти ва гематокритга нисбатан пастроқ бўлган ҳолда, афзал деб топилган текширув усули бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, беморларнинг зардобадаги глюкоза, ёинки намуналарни сақлаш вақти Нб миқдорини ўлчашга таъсир қилмайди[18]. Тўлиқ ҳужайралар сони, жумладан ОҚТ, ДХС ва тромбоцитлар сони суяк илиги фаолияти тўғрисида хулоса чиқаришга ундайди. Гиперспленизм, вит В 12 етишмовчилиги, гепатит В ёки С учун иккиламчи аплазия циррозли беморларда панцитопенияга олиб келиши мумкин.

Мутлақ ретикулоцитлар сони ва ретикулоцитлар индекси. Мутлақ ретикулоцитлар сони ва ретикулоцитлар индекси (камқонлик даражасига мослаштирилган ретикулоцитлар сони) камқонликка тегишли суяк илиги жавобини аниқлаш учун фойдали скрининг тестидир. Жигар трансплантацияси (ЖТ) ўтказилган беморларда ўлимнинг кўпайиши анормал ретикулоцитлар сони ва паст Нб концентрацияси билан боғлиқ[19].

ҚҚТ индекслари қизил ҳужайраларни тақсимлаш кенглиги. Қизил ҳужайраларни тақсимлаш кенглиги (ҚТК) яллиғланиш касаллиқларининг потенциал белгиси сифатида таклиф қилинган. Ушбу жиҳат бўйича тадқиқотлар қарама-қарши натижаларни кўрсатди. Баъзи тадқиқотчилар жигар касаллигининг ёмонлашиши билан ҚТК ортади, деб тахмин қилишди. Улар ҚТК ошиши декомпенсацияланган жигар циррозида ўлим хавфининг ортиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатди[3]. Бироқ, бошқа тадқиқотчилар аксинча далилларни келтирдилар ва жигар касаллигининг ёмонлашиши ёки жигар циррозда камқонлик турини фарқлашда аҳамият касб этган статистик маълумотлар эндиликда ҳақиқат эканлигини исботлай олмадилар[22]. Камқонлик бор ёки йўқлигига қарамасдан эритроцитлар мембранаси морфологияси ва эритроцитлар ҳажмидаги ЎҚХ ўзгаришлари жигар циррозли беморларда ҳужжатларда келтирилган. Макроцитоз ва нормоцитоз циррозда энг кўп кузатиладиган ўзгаришлардир [23]. ЎҚХ камқонлик диагностикасида

юқори башоратли қийматга эга муҳим текширувдир, айниқса алкоголь билан боғлиқ жигар касалликларида, шунингдек спиртли ичимликларни суистеъмол қилишни ташхислаш учун даркор. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, камқонлик кузатилмаган ҳолларда ҳам спиртли ичимликлар истеъмол қилган беморларнинг 64%-84.5% ида макроцитоз ($\bar{V}KX > 100$ фЛ) $\bar{V}KX > 80$ г/д ҳолати кузатилган [24,25]. Жигар циррозида витамин В₁₂ ва фолат етишмовчилиги, ҚҚТ мембранасида холестерин миқдорининг кўпайиши, етилмаган ҚҚТ (етук эритроцитлардан 20% кўпроқ) мавжудлиги макроцитозга ҳисса қўшиши мумкин. Гепатит В билан боғлиқ бўлган жигар циррозининг декомпенсацияланган босқичидаги (юқори МЕЛД баллари билан белгиланган) беморларда макроцитоз касаллик оғирлиги ва гепатит С учун иккиламчи ўлим хавфи билан боғлиқ [26,27].

Зардобдаги темирни текшириш. Зардобдаги ферритин: гепатоцит хужайралари ферритин ишлаб чиқаришнинг асосий жойи бўлиб, ферритиннинг ўзи темир гомеостазининг маркери ва ўткир фазали реактив ҳисобланади. Темир танқислиги камқонлиги ташхиси қўйилган инсонлар популяциясининг 92%да зардобдаги ферритин даражаси < 30 $\mu\text{г/дЛ}$ ни ташкил этади [28,29]. Бироқ, яллиғланиш касалликлари ва цирроз касаллиги билан оғриган беморларда ферритин қиймати < 100 $\mu\text{г/дЛ}$ бўлганда ТТК ташхисини қўйиш учун қимматли аҳамият касб этади [30]. Цирроз билан оғриган беморларда ферритинни ўлчашнинг фойдалилиги бўйича тизимли таҳлил шуни кўрсатдики, 15 г/дЛ қийматлари циррозда ТТК ташхисини қўйиш учун жуда аниқ эди, > 100 г/дЛ қийматлари эса ТТКни деярли чиқариб ташлади [31]. Эътиборга лойиқ яна бир муҳим факт шундаки, цирроз билан оғриган беморларнинг 10% -30% ортиқча темир захираси мавжуд. Бу, айниқса, алкогольсиз ёғли жигар касаллиги, алкогольли жигар касалликлари, ВГС ва бирламчи билиар холангит билан оғриган одамларда жуда муҳимдир. Темирнинг ҳаддан зиёда миқдори гемохроматоз каби ривожланган жигар хасталигига дучор бўлган беморларнинг 8 фоизида, ҳатто ўзига хос генетик

мутациялар бўлмаган тақдирда ҳам намоён бўлди. Ортиқча темир иккиламчи жигар жароҳати жараёнининг бошланишига, айниқса жигар карциномаси ривожланиш хавфини ошириши эҳтимолдан холи эмас [32]. ТТК ташхисининг қўйилиши ва гепатоцеллюлар карцинома келиб чиқиш эҳтимоллигининг ошганлигидан ташқари, зардобдаги ферритин миқдори юқори даражалари ҳам мустақил end-босқич жигар касаллиги беморларга МЕЛД ҳисобида ўлимни башорат қилиши кўрсатилган [33]. Трансферринга тўйинганлик тести (ТТТ) зардобда юқори миқдордаги ферритин ва паст миқдордаги трансферрин жигар циррозида тез-тез учрайдиган ҳолатлардан биридир. Мавжуд адабиётлар шуни кўрсатадики, ТТТ ўткир ёхуд сурункали жигар етишмовчилигида ва декомпенсацияланган циррозда ўлимнинг мустақил кўрсаткичлари [34]. ТТТ қиймати <20% ТТК даволашни бошлаш даражаси деб ҳисобланиши мумкин [35]. Европа Жигарни Ўрганиш Жамияти (ЙЖЎЖ) ирсий гемохроматоз учун скрининг биокимёвий тести сифатида аёлларда ТТТ > 45% ва эркакларда > 50% ни тавсия қилади [36]. Бироқ, ТТТ қийматини клиник ҳолатларда кузатмоқ даркор, чунки ТТТнинг ўткир фазали реактивлигига қон зардобдаги темирнинг кунлик ва овқатдаги миқдор ўзгариши таъсир қилади [37].

Зардобдаги трансферрин рецептори. Қон зардобдаги трансферрин рецепторлари даражаси темир захираларини аниқлаш учун ишлатилиши мумкин. У ТТК ни (ТТК даражаси) сурункали касалликлар камқонлигидан фарқлаш учун ишлатилиши мумкин [38]. Цирроз билан оғриган беморларда қон зардобдаги трансферрин рецепторлари 91,6% сезгир ва гемолиз ва ўткир қон йўқотиш бўлмаганида ТТК ташхиси учун 84,6% ўзига хосдир [39]. Стандартлаштирилган тестларнинг йўқлиги, мавжудлиги ва нархи унинг клиник шароитда кенг қўлланилишига чекловлар қўймоқда [37].

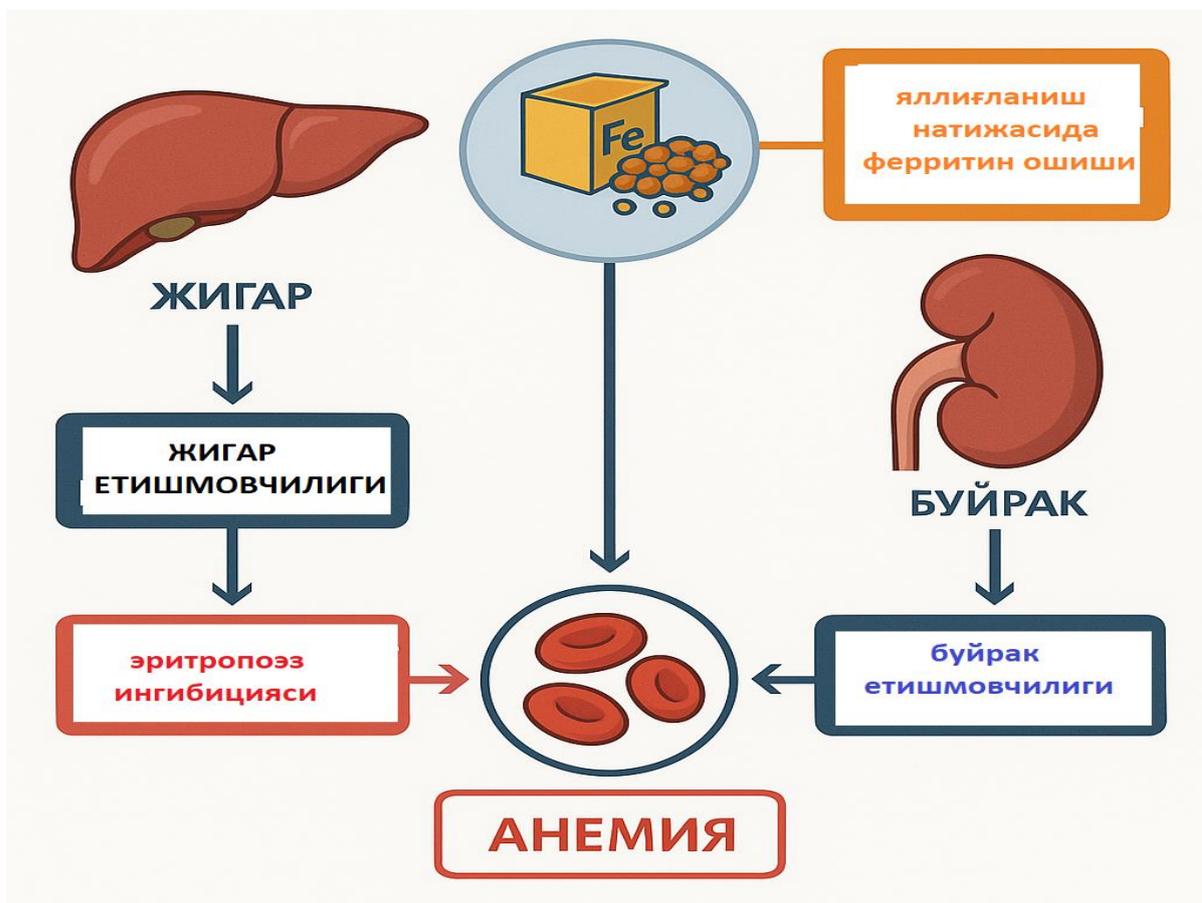
Фолий кислота, витамин В12, витамин В6. Витамин В12, В6 ва фолий кислотасининг етишмаслиги жигар циррозида камқонлик ривожланишига ёрдам берувчи омил бўлиши мумкин. Клиник овқатланиш ва метаболизм бўйича Европа жамияти кўрсатмалари циррози бўлган барча беморларда

витами́н ва микроэлементлар учун дастлабки скринингни тавсия қилади [40]. Бироқ, микронутриент етишмовчилигини аниқлаш учун лаборатория таҳлиллари циррозли беморлар учун стандартлаштирилмаган. Турли таҳлиллар: эритроцитар фолий даражаси < 140 нг/мл, плазмадаги пиридоксал 5 фосфат даражаси < 20 нмол/мл ва метилмалон кислотаси даражаси > 0,4 мкмол/Л мос равишда фолий кислотаси, В6 витамини ва В12 витамини етишмовчилиги сифатида баҳоланади [41].

Гепаторенал синдром (ГРС) — цирроз ёки оғир жигар етишмовчилиги фонида ривожланадиган функционал буйрак етишмовчилиги бўлиб, клиник жиҳатдан юқори ўлим хавфига эга. Бу синдромда кўп ҳолларда камқонлик ҳам кузатилади ва унинг аҳамияти иккинчи даражали бўлиб кўринса-да, бемор ҳолатига жиддий таъсир кўрсатади.

Камқонлик — ГРС клиникасининг кам баҳоланадиган, лекин муҳим компонентиدير. Сўнгги йиллардаги тадқиқотлар ГРС фонида камқонликнинг ривожланиши ва унинг прогнозга таъсирига жиддий эътибор қаратмоқда. Камқонлик — бу шунчаки бирга кечувчи ҳолат эмас, балки ГРС патогенезини кучайтирувчи, органлар перфузиясини ёмонлаштирувчи ва трансплантациягача бўлган даврда ҳаёт сифатини пасайтирадиган муҳим синдромдир [32; 443-456-б., 76; 280-287-б.].

ГРСда цирроз ёки сурункали жигар етишмовчилиги фонида пайдо бўладиган функционал буйрак етишмовчилиги бўлиб, унинг клиникасида камқонлик тобора кўпроқ аҳамият касб этмоқда. Камқонлик бу ҳолатда алоҳида патология сифатида эмас, балки жигар, буйрак, иммун тизими ва яллиғланиш маркерлари ўртасидаги мураккаб ўзаро таъсир натижасида юзага келади (1.4-расм).



4- расм. Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланиш механизми.

Тадқиқотлар ГРСда камқонлик ривожланишини асосан тўрт механизмга боғламоқда [102; 146-153-б.].

:Эритропоэтин камлиги (функционал гипоксия ва тубулоинтерстициал шикаст),

- ✓ Темир сўрилишининг бузилиши ва гиперспленизм,
- ✓ Гепсидин орқали темир блокадаси (inflammation-driven anemia),
- ✓ Фолий, В12 етишмовчилиги

Кўп сонли тадқиқотлар гемоглобин даражаси аниқ прогностик кўрсаткич эмаслигини, балки гепсидин, sTfR, NGAL, CRP каби маркерлар ёрдамида камқонлик турини фарқлаш зарурлигини кўрсатмоқда [112; 1299-1310-б., 54; 1185-1194-б.].

Тау ва ҳаммуаллифлар (2021) камқонликнинг жигар билан боғлиқ патогенез механизмларида жигарда эритропозга таъсир қилувчи бир қатор патоген механизмлар мавжуд бўлиб, яллиғланиш жараёнлар (цирроз, НАЖБП, вирусли гепатитлар) фоннда IL-6, ЎНО- α , CRP даражалари ошади. Бу эса гепсидин синтезини рағбатлантириб, темир моддасининг тўқималарга йўналишини чеклайди. Жигарда синтезланадиган трансферрин даражаси пасайиши темир ташишни чеклайди. Спленомегалия фонида гипердеструктив камқонлик (эритроцитлар парчаланиши) юзага келишини асослаб берганлар [99].

Nadim et al. (2021) ва *Babitt & Lin (2012)* тадқиқотларида эса ГРС да камқонлик ривожланишида буйрак билан боғлиқ механизмларни аниқ тасвирлаган. Бунда ГРСда ривожланувчи функционал олигурик нефропатияда куйидаги жараёнлар қайд этилади: буйрак перфузиясининг пасайиши ва ишемия фонида перитубуляр ҳужайралар томонидан эритропоэтин (ЭПО) ишлаб чиқариш кескин камаяди. Бу ҳолат гипопролифератив камқонлик шаклида намоён бўлади. Шу билан бирга, ЭПО камлигидан ташқари тубуляр шикастланиш натижасида эритропозга тўсқинлик қилувчи яллиғланиш оқсиллари кўпаяди.

ГРС фонида камқонлик — клиник, биохимик ва патогенетик жиҳатдан мураккаб синдром бўлиб, жигар ва буйрак касалликларининг биргаликда кечиши унинг ривожланишини шакллантиради. Қуйидаги 1.4- жадвалда ГРС да камқонлик ривожланиши этиопатогенетик хусусиятлар қатор мамлакатларда кенг қамровли тадқиқотлар таҳлили келтирилган.

Хорижий илмий ишлар патогенезни тўлиқ ёритиш, эрта биомаркерлар орқали баҳолаш ва янги даво стратегиялари (roxadustat, anti-IL6) борасида катта ютуқларга эришмоқда. МДХда тадқиқотлар асосан клиник йўналишда, Ўзбекистонда эса ҳали илмий асосланган комплекс ёндашувга эҳтиёж юқори.

**ГРСда камқонлик ривожланиши этиопатогенетик хусусиятлар
ўрганилган илмий тадқиқотлар таҳлили**

Йўналиш	Хориж	МДХ	Ўзбекистон
Патогенез ўрганилиши	Ҳар томонлама: гепсидин, HIF, цитокинлар	Асосан клиник ва биохимик	Чекланган, асосан лаборатор
Биомаркерлар қўлланилиши	NGAL, Cystatin C, IL- 6, гепсидин	CRP, ферритин, трансферрин	Ҳозирча асосан Нб, ферритин
Даволаш ёндашуви	ESA + IV Iron + HIF ингибиторлари	ESA ва темир асосида	ESA чекланган, IV темир мавжуд эмас
Тадқиқот даражаси	Рандомизацияланган клиник тадқиқотлар	Ретроспектив ва клиник кузатувлар	Кичик сўровномавий таҳлиллар

АҚШ ва Европа тадқиқотлари ўрганилганда Wong F. et al. (2021) ўз тадқиқотларида ГРС билан касалланган беморларда камқонлик прогнознинг мустақил омили эканини кўрсатди. Нб < 90 г/л бўлган беморларда ўлим хавфи 2,1 марта юқори бўлиши таъкидланган.

Chen N. et al. (2019, NEJM) – гипоксия-индуцирланган фактор (HIF) стабилизаторлари (roxadustat) камқонликни даволашда самарали ва хавфсиз эканини исботлади. Tay MZ et al. (2021) – цирроз ва буйрак дисфункциясини боғловчи цитокин профилларини таҳлил қилиб, анти-IL6 терапиянинг потенциал фойдасини кўрсатди.

Wong ва ҳамкасблари (2020) билан олиб борилган тадқиқотларда 2 тип ГРС (HRS-2) билан касалланган 9 бемор (ўз вақтида холат назорат гуруҳига

солиштирилган) ларда гематологик кўрсаткичлар: Hb паст даражада ва MELD/CTP балллари юқори бўлган. Бу ўз навбатида гемоглобин паст бўлганларда буйрак функциясидаги бузилишлар ҳам оғир – гипоксия орқали нефроцитда ишемия таъсири белгилари аниқланган. Бу иш аниқ кўрсатдики: анемик гипоксия микроциркулятор бузилишлар ва нефрон ишида заифлашувга олиб келиб, ГРС ривожланишини рағбатлантириши мумкин [112; 1299-1310-б.]

МДХ мамлакатларидаги олимлар томонидан цирроз билан оғриган 102 беморда ўтказилган тадқиқотда, 67% да камқонлик аниқланган; уларнинг 54% да темир боғлиқ, 31% да яллиғланишли ва 15% да гемолиз билан боғлиқ камқонлик бўлган. Ким Е.В. (2018) – жигар нефропатияси бўлган беморларда эритропоездаги сустлик асосан сиқилган гломеруляр филтрация ва юқори гепсидин даражаси билан боғлиқ эканини таъкидлаган.

Болгарияда (2025) олиб борилган илмий тадқиқотларда 361 беморда камқонлик даражаси ва жигар функционал ҳолати ўртасида аниқ корреляция қайд этилган. Hb <10 г/дл бўлган беморларда госпитализация ва буйрак шикастланиши ҳолати анча юқори бўлган [79; 21-27-б.].

Ўзбекистонда ГРСда камқонлик масаласи етарлича ўрганилмаган бўлиб, алоҳида йўналиш сифатида тадқиқ этилаётган илмий ишлар сони чекланган. Бироқ умумий цирроз ва СБК бўйича ишлардан келиб чиққан ҳолда, куйидагиларни қайд этиш мумкин. Каримов А.Ҳ. (2022) илмий тадқиқотларида цирроз фонида нефропатия билан касалланган беморларда камқонлик 72% ҳолатда кузатилган, уларда гипохром ва нормоцитар турлар устунлик қилган. Ахмедова Н.Ш. ва Нуруллаева Д.Ф. (2023) томонидан олиб борилган тадқиқотларда жигарнинг сурункали вирусли касалликларида камқонлик ривожланишида вирус хусусиятлари ва вирусга қарши терапия таъсири аҳамиятли эканлиги ўрганилган [2; 76-77-б.].

Камқонлик профилактикаси бўйича олиб борилган илмий тадқиқотларга оид манбаалар таҳлилида ГРС фонидаги камқонликда roxadustat каби HIF стабилизаторларининг самарадорлиги кўрсатилган. Гемоглобин даражаси

сезиларли ошган, ЭПО инъекцияларига бўлган эҳтиёж камайган [46; 1011-1022-б.].

Macdougall I.C. et al. (2018) ўз клиник тадқиқотларида ГРС билан касалланган беморларда парентерал темирни (ferric carboxymaltose) ESA билан бирга қўллаш гемоглобин даражасини барқарорлаштиришга ёрдам беришини асослаган [75; 280-287-б.].

Цирроз ва ГРСда яллиғланишни пасайтириш (IL-6 блокаторлари, антиоксидантлар) камқонликни профилактика қилишда нутритив ёндашувлар самарали тактика сифатида кўрилади [99].

ГРСда камқонликни аниқлашда стандарт Нб мезони етарли эмас. Биомаркерлар (гепсидин, NGAL, IL-6, Cystatin C) асосида аниқ ташхис усуллари ривожланмоқда. Профилактикада HIF стабилизаторлари, ESA, нутритив қўллаб-қувватлаш ва яллиғланишни бошқариш муҳим ўрин тутди. Хорижда бу борада жиддий илғор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон ва МДХ худудларида эса мазкур ёндашувларнинг жорий этилиши долзарб ҳисобланади.

Сурункали вирусли гепатит Б (HBV) ва гепатит С (HCV) нафақат жигар, балки буйрак тўқималарига ҳам салбий таъсир кўрсатади. Айниқса, HCV билан боғлиқ ҳолларда иммун комплекс васкулит, мембранопрлифератив гломерулонефрит (МППН), ва баъзида криоглобулинемик нефрит ривожланади [57; 494-503-б.].

HBV билан боғлиқ ҳолларда ҳам иммун патогенез асосида мембраноз нефропатия, мезангиокапилляр гломерулонефрит ва IgA нефропатиялар қайд этилган [44; 3684-3703-б.]. Бу ҳолатлар вақт ўтиши билан СБК ривожланишига сабаб бўлади. Жигар-буйрак-камқонлик бўлган беморларда клиник белгилари ўзаро устма-уст тушгани сабабли, ташхисда қийинчиликлар юзага келади. СБК фонидаги камқонликда гемоглобин даражаси паст, аммо темир кўрсаткичлари (ферритин, гепсидин) адаштирадиган кўринишда бўлади. Гепатит билан боғлиқ гематологик мураккабликлар (спленомегалия, портал гипертензия) ҳам камқонликни чуқурлаштиради. NGAL, гепсидин, sTfR, RDW

каби биомаркерлар орқали бу ҳолатларни эрта фарқлаш имкони яратилади [106; 1031-1042-б.].

ГРС да камқонликнинг ривожланишида қуйидаги асосий патогенетик механизмлар қатнашади:

Сурункали яллиғланиш синдроми (сурункали яллиғланиш камқонлиги), бунда HCV/HBV инфекциясида цитокинлар (IL-6, $\text{TNF-}\alpha$) гепсидин синтезини рағбатлантириб, темирни функционал блоклайди ва темир танқислиги камқонлигини келтириб чиқаради [61; 67-79-б.].

Буйрак функциясининг пасайиши, бунда СБКда эритропоэтин (ЭПО) ишлаб чиқарилиши пасаяди ва бу эритропоэзни сусайтиради. Бунга қўшимча равишда, уремик токсинлар ҳам суяк илигининг фаоллигини пасайтиради.

Антивирус терапия таъсири, бунда Интерферон ва рибавирин каби препаратлар гемолиз, миелосупрессия ва ЭПО резистентликка сабаб бўлиши мумкин [87; 1138-1143-б.].

ГРСда камқонликнинг ривожланиши — жигар ва буйрак функцияларининг ўзаро таъсирига асосланган мураккаб жараён. Жаҳон амалиётида биомаркерларга асосланган патогенетик ташхис қўйиш усуллари, таргетланган даволаш ва прогнозлаш аллақачон амалиётга жорий этилган. МДХ ва Ўзбекистонда эса клиник тадқиқотлар чекланган бўлиб, ушбу соҳада илмий-тадқиқот ишларини кенгайтириш долзарб ҳисобланади. Камқонликни эрта аниқлаш ва мақсадли даволаш орқали ГРСдаги беморларда ҳаёт сифатини яхшилаш мумкин.

Сўнгги йилларда камқонликнинг ГРСдаги ролини чуқурроқ ўрганишга қаратилган тадқиқотлар хорижда ҳам, МДХ мамлакатларида ҳам фаоллашган бўлса-да, Ўзбекистонда ушбу йўналиш етарлича қамраб олинмаган.

Гепаторенал синдром ташхисоти ва давосининг янгича тамойиллари

Асцит, спонтан бактериал перитонит ва гепаторенал синдромни ташхислаш, баҳолаш ва даволаш: ААСЛД 2021 амалий қўлланмаси юқорида айтиб ўтилган цирроз асоратларини ташхислаш, баҳолаш ва даволаш бўйича

кенг камровли кўрсатмаларни тақдим этади. У 2012 йилда нашр этилган худди шу мавзулар бўйича аввалги ААСЛД қўлланмасини алмаштиради [10]. ГРС-БЎШни даволаш хавф омилларини тўғри бошқаришга боғлиқ [1]. БЎШ таърифига кўра, зардобдаги креатининнинг 48 соат ичида камида 0,3 мг/дл га ошиши ёки олдинги 7 кун ичида маълум бўлган ёки тахмин қилинган сСрнинг 50% ёки ундан юқори кўтарилиши керак. Зардобдаги тестлари сСр аномалликларини аниқлаши мумкин, агар мавжуд бўлса, беморнинг бошланғич сСр даражаси, гемоглобин/гематокрит, умумий протеин/албумин, калций бикарбонат ва сийдик кислотаси билан солиштириш керак. Бундан ташқари, сийдикни сийдик ҳажмининг пасайиши (1,105), сийдикдаги натрий (>1,105), сийдикдаги натрий (<1%), карбамиднинг фраксиёсел чиқарилиши учун текшириш керак. (<10%). Диуретиклар натрийнинг чиқарилишига таъсир қилса-да, диуретикларни қабул қилиш карбамиднинг фраксиёсел чиқарилишига ҳам, сийдик кислотасига ҳам таъсир қилмайди. Ушбу тестлар ўткир найчали некроз, ўткир интерстициал нефрит, сийдик йўллари инфекцияси ёки сийдик йўлларининг обструкцияси каби дифференциал ташхисни таъминлаши мумкин, бу эса ГДС-аки га қараганда турли хил даволаш тавсияларини талаб қилади.[10]

Зардобдаги тестлари сСр аномалликларини аниқлаши мумкин, агар мавжуд бўлса, беморнинг бошланғич сСр даражаси, гемоглобин/гематокрит, умумий протеин/албумин, калций бикарбонат ва сийдик кислотаси билан солиштириш керак. Бундан ташқари, сийдикни текшириш яъни сийдик ҳажмининг пасайиши (1,105), сийдикдаги натрий (>1,105), сийдикдаги натрий (<1%), сийдик кислотасининг фракцион чиқарилиши текшириш керак. (<10%). Диуретиклар натрийнинг чиқарилишига таъсир қилса-да, диуретикларни қабул қилиш сийдик кислотасининг фракцион чиқарилишига ҳам, сийдик кислотасига ҳам таъсир қилмайди. Ушбу тестлар ўткир найчали некроз, ўткир интерстициал нефрит, сийдик йўллари инфекцияси ёки сийдик йўлларининг

обструкцияси каби дифференциал ташхисни таъминлаши мумкин, бу эса ГРС-БЎШ га қараганда турли хил даволаш тавсияларини талаб қилади [10].

Ўткир буйрак шикастланишининг босқичини аниқлаш. Беморда бошқа ташхисларни истисно қилгандан сўнг, БЎШ ташхиси қўйилади ва кейинги қадам беморда БЎШ 1, 2 ёки 3 босқичлари борлигини аниқлашдир (жадвал).[10]

5- жадвал

БЎШ босқичлари

БЎШ босқичлари	Изоҳ
И	$cCr \geq 0,3$ мг/дл бошланғич даражадан 2 гача ошиши
ИИ	cCr бошланғич даражадан 2-3 мартаба ошиши
ИИИ	$cCr > 3$ -

Изоҳ: БЎШ – буйракнинг ўткир шикастланиши, cCr – зардобдаги креатинин

3. *Ўткир буйрак шикастланиши 1-босқич бўлган беморларда амалга ошириладиган кейинги ҳаракатлар.*

БЎШни бирон бир махсус даво орқали қайтариб бўлмайди, аммо баъзи асосий сабабларни даволаш мумкин. Агар БЎШ ташхиси қўйилган бўлса, хавф омилларига қарши курашиш лозим, мисол учун нефротоксик дориларни бекор қилмоқ, диуретикларни камайтирмоқ ёинки улардан воз кечмоқ, β -блокаторлар ёки бошқа антигипертензив дориларни қўллашни камайтириш ёки бекор қилиш, инфекцияларни текшириш ва даволашни ўз ичига олиши мумкин. Гар cCr миқдори хавф омилларини бошқарилиши ҳисобига нормал ҳолатни эгалласа, клиник ҳолат кузатишда давом эттирилади. Аксинча, cCr миқдори 1-2 кунни ичида нормал ҳолатга келмаса, унда албумин билан провакация ўтказилишига туғри келади. Ушбу препарат инсон албумининг гипертоник (25%) эритмасини ўз ичига олиб, 1г/кг/кунлик (юқори доза 100

г/кунлик; юқори тезлик 1-2 мл/дақ) токи муайян ҳажмга эришилгунга қадар (гемодинамик кўрсаткичлар ҳамда буйрак фаолияти яхши натижаларни эгаллаган замон) ёинки максимум 2 кун давомида қабул қилинади. сСр нинг муқим миқдори 1,5 мг/дл дан ошса, томир торайтирувчи дори воситаларини қўллашни тезда амалга ошириш лозим. Агарда албумин қўлланилгандан сўнг ҳам клиник ҳолат ўзгаришсиз қолса, у ҳолда қуйида келтирилган жадвалга муурожаат қилинмоғи даркор (3-жадвал). [10]

6-жадвал

ГРС-БЎШ10 ташхисий мезонлари

Асцит билан асоратланган жигар циррози
ИСА-БЎШ мезонларига асосланган ҳолда буйракнинг ўткир шикастланишини баҳолаш (48 соатни ичида чегара миқдордан $c_{Cp} \geq 0,3$ мг/дл гача ортиши ёхуд сўнгги 7 кун ичида аниқ ёки тахминий $c_{Cp} \geq 50\%$ кўпайиши)
Кетма-кет 2 кун давомида сийдик ҳайдовчиларни бекор қилишдан кейин натижанинг юқлиги ва инсон албуминининг гиперонкотик (25%) эритмасини қуйиш орқали плазма ҳажмини ошириш (1 г/кг тана вазнига кунлик миқдор)
Шок йўқлиги
Нефротоксик дориларни ҳозирги пайтда ёки яқинда қўлланмаганлиги (НСЯҚД, аминокликозидлар ёки ёд сақловчи контраст моддалар)
Протеинурия (кунига > 500 мг), микрогематурия (ҳар бир кўриш майдони учун > 50 қизил қон таначалари) ва/ёки буйрак ультратовуш текшируви билан тасдиқланадиган буйракнинг структуравий шикастланиши ҳақида ҳеч қандай далил йўқ.

ГРС-БўШ ташхисини тасдиқлаш учун беморлар юқорида келтирилган мезонларга мос белгиларга ега бўлиши керак. БЎШ- буйракнинг ўткир шикастланиши. ХАК- халқаро асцит клуби; НСЯҚД – ностероид яллиғланишига қарши дорилар; сСр – зардобдаги креатинин

4. 2- ёхуд 3-босқичдаги буйракнинг ўткир шикастланиши мавжуд беморларни олиб боришдаги кейинги ҳаракатлар.

2- ёки 3-босқичдаги буйракнинг ўткир шикастланиши мавжуд беморларга албумин эритмаси қуйиш мобайнида қайд этилган хавф

омилларини бошқариш : одам альбуминининг гиперонкотик эритмаси (25%). 2 кун мобайнида 1 г/кг тана вазнига қўйилади. Агарда c_{Cr} нормал ҳолатга келса, шифокор беморни кузатишда давом этади. Агар рухсат бўлмаса, шифокор ГРС-БЎШ диагностикаси учун қўлланиладиган мезонларга муурожаат қилиши керак. (3-жадвал)[10]

Гепаторенал синдром мезонларига жавоб берадиган ўткир буйрак шикастланиши бўлган беморни олиб бориш.

Таъкидлаш жоизки, шифохона шифокори ГРС-БЎШ ни аниқлашда асосий рол ўйнайди. Бироқ, ташхис қўйилгач, мутахассисларни (масалан, гепатолог, гастроэнтеролог, нефролог, интенсив терапия шифокори, трансплантация бўйича жарроҳ) жалб қилиш муҳимдир. ГРС-БЎШ билан касалланган барча беморлар жигар касаллигининг илғор босқичида ва даволанишни талаб қиладиган кўплаб қўшимча касалликлар мавжуд. Мультидисциплинар жамоа ташкил этилгандан сўнг, даволаниш бўйича қарорлар биргаликда қабул қилиниши мумкин. ААСЛД ГРС-БЎШ билан оғриган беморларда буйрак фаолиятини яхшилаш учун албумин билан биргаликда вазоконстрикторларни тавсия қилади. ААСЛД йўриқномаси терлипрессинни ГРС-БЎШ учун танланадиган вазоконстриктор сифатида белгилайди ва терлипрессин мавжуд бўлмаган шароитларда алтернативаларни тавсия қилади. Иккинчи танлов норэпинефрин бўлиб, у инфузия учун интенсив терапия бўлимини талаб қилади. Агар иккаласини ҳам бериш имкони бўлмаса, октреотидли мидодринни оғиз орқали юбориш мумкин; бироқ, кўрсатмалар ушбу режимнинг самарадорлиги паст эканлигини таъкидлайди. Даволаш бўйича кўрсатмалар, жумладан дозалаш ва мониторинг бўйича тавсиялар ушбу шарҳда кейинроқ муҳокама қилинади.

ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМДА КАМҚОНЛИК РИВОЖЛАНИШИНING КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИ ТАҲЛИЛИ

Гепаторенал синдромда жигар-буйрак фаолияти бузилиши даражалари ва унинг ўзаро боғлиқлик жиҳатлари таҳлили

ГРС билан оғриган беморларда камқонликнинг ривожланиши ва клиник кечишига оид тадқиқотни ўтказишда, энг аввало жалб этилган беморлар гуруҳларини шакллантириш мақсадга мувофиқ деб билдик. Ўрганилган ва таҳлил қилинган илмий адабиётларнинг аксариятида гепаторенал синдром, жигар касалликларининг декомпенсация босқичи, яъни жигар хужайра етишмовчилигида кўп омилли механизм асосида буйрак фаолияти бузилиши хусусиятлари баён қилинганига гувоҳ бўлдик.

Нефрологик нуқтаи назардан олиб борилган тадқиқотлар эса коморбид ҳолатларда буйрак фаолияти бузилиши клиник намоён бўлиши асосида энг камида 7-10 йиллик давр кечиши эҳтимоллиги ётиши, яъни нефропатиялар узоқ вақт клиник белгиларсиз кечиши таъкидланган.

Юқоридаги хусусиятларни инобатга олиб биз ҳам ўз олдимизга гепаторенал синдромнинг эрта ташхисот маркерларини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик ва шу асосда тадқиқотга жалб қилинган беморларни икки гуруҳга ажратдик.

1 (асосий) гуруҳ - жигар циррозининг компенсация даври, яъни касаллик клиник жиҳатдан анча кам белгилар билан кечадиган, асцит аниқланмаган, яққол намоён бўлмаган спленомегалия ва портал гипертензия мавжуд беморлар (Чайлд-Пью бўйича А синф), n=65. Ушбу гуруҳда ўртача ёш $50,8 \pm 1,1$ га тенг бўлиб, эркаклар 47,7% ни (n=31), аёллар 52,3% (n=34) ни ташкил этди.

2 (қийсий) гуруҳ - жигар циррозининг суб- ва декомпенсация даври, яъни касаллик клиник жиҳатдан яққол белгилар билан кечадиган, чарчоқ,

холсизлик, диспепсия, спленомегалия, асцит, геморрагик асоратлар мавжуд беморлар (Чайлд-Пью бўйича В-С синф), n=49. Бу гуруҳда ўртача ёш 54,2±1,3 га тенг бўлиб, эркаклар 59,2% ни (n=29), аёллар 40,8% (n=20) ни ташкил этди.

Тадқиқотнинг дастлабки босқичларида камқонлик ривожланишининг жигар ва буйрак фаолияти билан боғлиқлигини баҳолаш мақсадида ҳар иккала орган фаолияти бузилиш даражасини ўргандик ва солиштирма таҳлил қилдик.

Жигар фаолиятини баҳолашда циррозда жигар шикастланиш даражасини аниқлашга мўлжалланган MELD шкаласи (Model for End-Stage Liver Disease) дан фойдаландик. Бунда қуйидаги формула (онлайн калькулятор ёрдамида)да ҳисобланди.

MELD (оригинал) шкаласи ҳисобланади қуйидаги формула бўйича:

$$MELD (ориг) = (0.957 \cdot \ln(\text{креатинин (мг/дл)} \cdot 88.41) + 0.378 \cdot \ln(\text{билирубин (мг/дл)} \cdot 17.1042) + 1.120 \cdot \ln(\text{МНО}) + 0.643) \cdot 10$$

Ушбу формулада креатинин ва билирубин миқдори мг/дл қўлланилади (Креатинин: 1 мг/дл = 88.41 мкмоль/л, Билирубин: 1 мг/дл = 17.1042 мкмоль/л. Агар креатинин < 88.4 мкмоль/л ёки билирубин < 17.1 мкмоль/л кам бўлса, 1 мг/дл деб олинади)

МНО (халқаро меъёрлаштирилган нисбат) — коагулограмма кўрсаткичи.

Ушбу формула интерпретациясида MELD балли асосида 3 ойлик ўлим эҳтимоли баҳоланади. Бунда < 9 баллда охириги 3 ойдаги леталлик эҳтимоли 1,9% ; 10–19 баллда 6%; 20–29 баллда 19,6%; 30–39 баллда 52,6% ва 40≤ балл бўлганда 71,3% ни ташкил этади.

Буйрак фаолиятини баҳолашда эса цистатин С кўрсаткичлари асосида СКД-ЕРІ формуласи ёрдамида БКФТ аниқланди. Шунингдек суткалик сийдикдаги альбумин миқдори аниқланди ва альбуминурия даражаси баҳоланди.

1-жадвалда тадқиқот гуруҳларида жигар ва буйрак фаолиятини баҳолашда қўлланиладиган лаборатор маркерларнинг ўртача кўрсаткичлари таҳлили келтирилган.

**Тадқиқот гуруҳларида жигар ва буйрак фаолиятини баҳоловчи
лаборатор маркерлар кўрсаткичлари умумий тавсифи**

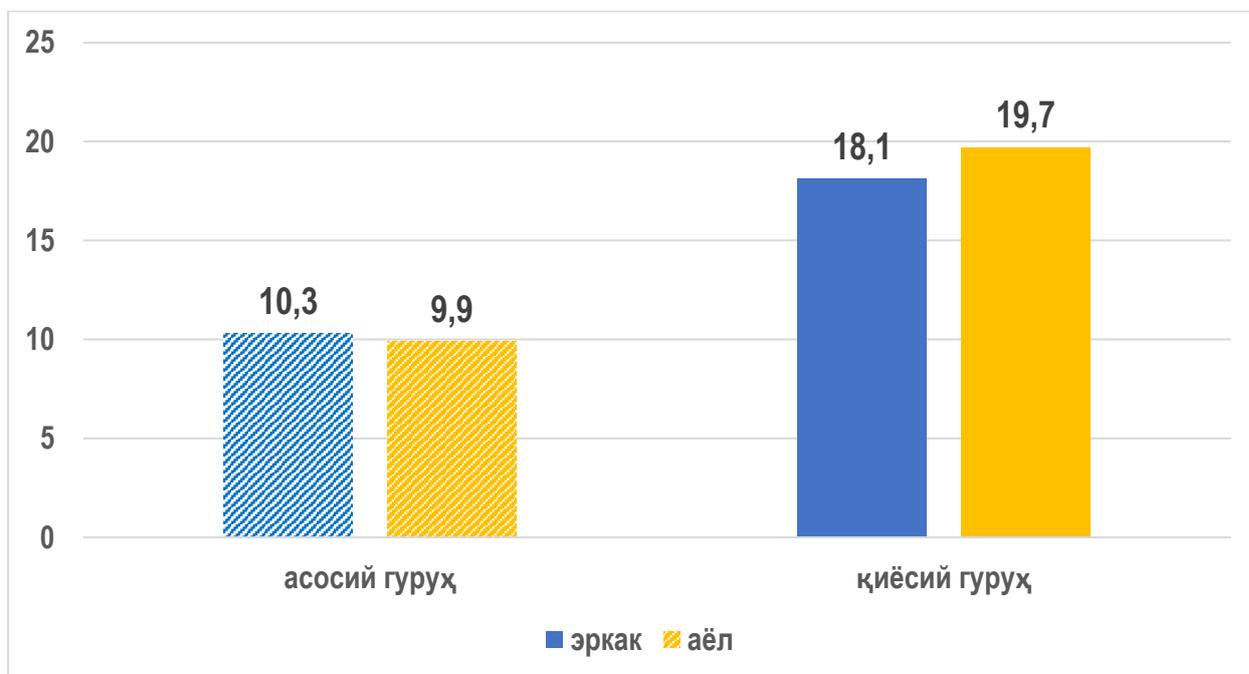
кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=40	Асосий гуруҳ n=65	Қиёсий гуруҳ n=49
Билирубин, мкмоль/л	10,3±1,1	29,7±0,6*	45,7±0,8**^
АЛТ, МЕ/л	27,8±2,4	53,1±1,3*	49,1,1±1,4**^
АСТ, МЕ/л	26,3±2,5	50,8±1,3**	46,2±1,1*^
Креатинин, мкмоль/л	57,5±3,5	97,4±1,4*	112,5±1,6**^
Мочевина, ммоль/л	4,3±0,7	7,3±0,3*	10,3±0,6**^
Альбумин, г/л	39,4±1,2	29,2±0,8*	21,4±0,9**^
ПВ, сек	10,1±0,4	15,7±0,2*	18,4±0,3**^
МНО	0,93±0,2	1,52±0,4*	1,81±0,3**^^
Фибриноген,г/л	3,2±0,7	2,1±0,5*	1,8±0,7**^

Изоҳ: *- назорат гуруҳига нисбатан р кўрсаткичлари, бунда *-р<0,05, **-р<0,01; ^- гуруҳлараро р кўрсаткичлари, бунда ^-р<0,05, ^^-р<0,01

Жадвалдаги маълумотлардан англаш мумкинки, қиёсий гуруҳда жигар фаолиятини белгиловчи биомаркерлар ўртача кўрсаткичи асосий гуруҳга нисбатан анча юқори, жумладан билирубин миқдори қиёсий гуруҳда асосий гуруҳга нисбатан 1,5 марта, назорат гуруҳига нисбатан 4,4 марта юқори. Худди шундай тенденция креатинин миқдорида ҳам кузатилди, бунда солиштирма таҳлилда қиёсий гуруҳда асосий гуруҳга нисбатан 1,15 марта, назорат гуруҳига нисбатан эса 1,95 марта юқори. Альбумин миқдори эса камайиб бориш характерига эга бўлиб, асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 0,74 марта, қиёсий гуруҳда эса назорат гуруҳига нисбатан 0,5 марта

камайган. Асосий ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичлари орасидаги фарқ ишончли бўлиб, 0,73 мартани ташкил этди ($p < 0,05$).

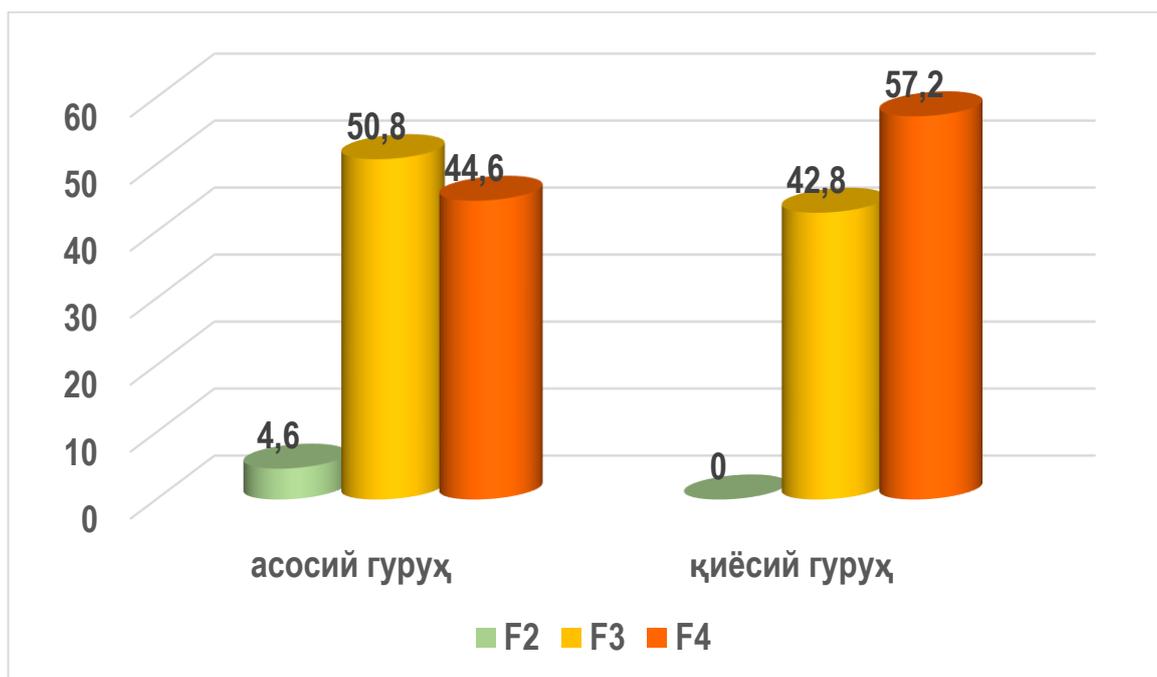
Лаборатор маркерлар асосида асосий ва қиёсий гуруҳдаги беморларда жигар фаолияти MELD шкаласи бўйича баҳоланди ва солиштирма таҳлил ўтказилди (3.1-расм).



1-расм. Асосий ва қиёсий гуруҳдаги беморларда жигар фаолияти MELD шкаласи таҳлили

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги беморларда жигар ҳолати баллари қиёсий гуруҳга нисбатан ишончли кўрсаткич билан пастроқ бўлсада, асосий гуруҳда эркакларда нисбатан юқори балл (1,04 марта, $p < 0,05$) кузатилган бўлса, қиёсий гуруҳда бу тесқари тенденцияда намоён бўлди, яъни жигар ҳолати пастиги аёлларда нисбатан кўпроқ аниқланди (1,08 марта паст, $p < 0,05$).

Шунингдек, беморларда ультратовушли эластометрия усулида фиброз даражаси баҳоланди ва тадқиқот гуруҳлари орасида солиштирма таҳлил ўтказилди (3.2-расм). Натижалар METAVIR (F0- F4) шкаласи асосида баҳоланди.

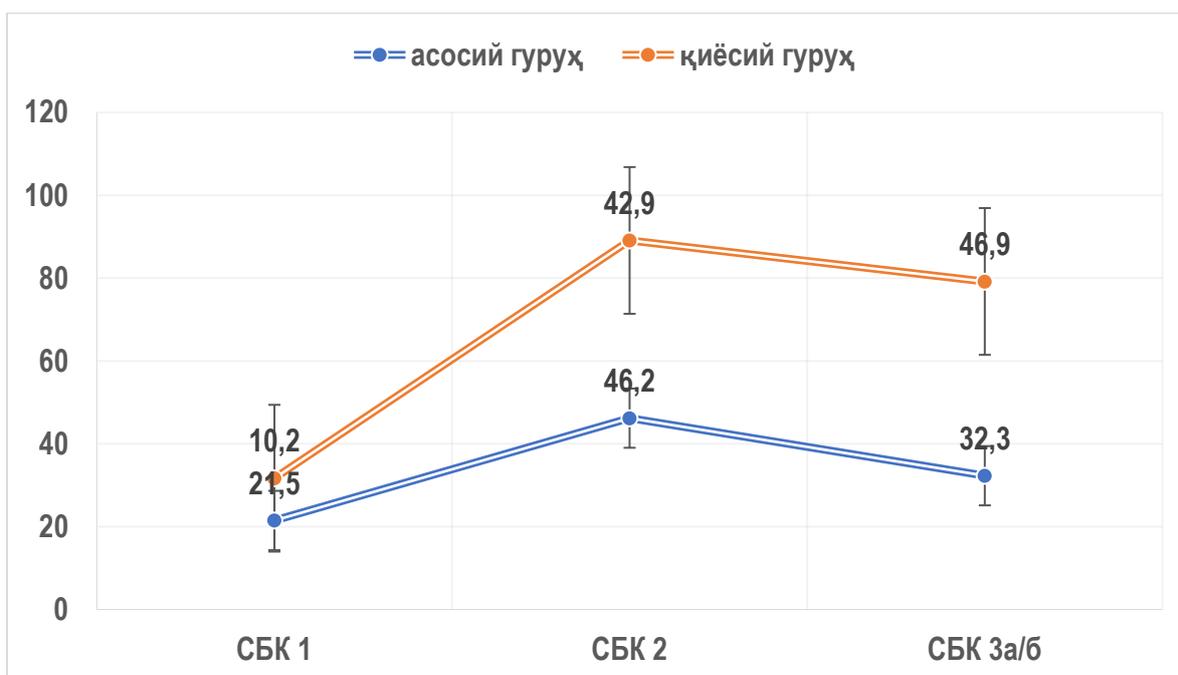


2 расм. Жигарда фиброз даражасини баҳолаш натижалари (METAVIR)

Эластограмма натижалари солиштирма таҳлилида асосий гуруҳимизда METAVIR бўйича 3 нафар беморда (4,6%) F2 босқичдаги фиброз аниқланган. Асосий ҳажмни F3 ва F4 босқичлар ташкил этиб, уларнинг улуши табиий равишда қиёсий гуруҳда юқори кўрсаткичларни ташкил этди.

СБК босқичи таҳлили NKFK/DOQI (National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcome Quality Initiative, 2002), Россия Нефрологлари Илмий Жамияти (2010) таснифига мувофиқ баҳоланди ва гуруҳлараро солиштирма таҳлил қилинди (3.3-расм) .

Расмда келтирилган маълумотлар бўйича шуни таъкидлаш керакки, қиёсий гуруҳда СБК клиник босқичлари оғир даражаси, асосий гуруҳга нисбатан кўпроқ аниқланди. Шуни таъкидлаш керакки, ҳар иккала гуруҳда ҳам СБК оғир даражалари салмоғи юқори бўлиб, қиёсий гуруҳда СБК 3a/б босқичи асосий гуруҳга нисбатан 1,45 марта кўп кузатилди, мос ҳолда қиёсий гуруҳда $46,9 \pm 2,8\%$ ва асосий гуруҳда эса $32,3\%$ ни ташкил этди.



3-расм. Тадқиқот гуруҳларида СБК клиник босқичлари учраш даражаси таҳлили (%)

ГРС да жигар ва буйрак фаолияти бузилиши орасида ўзаро боғлиқлик жиҳатларини баҳолаш мақсадида жигар фаолиятини баҳоловчи маркерлар, шкалалар ва СБК кўрсаткичлари орасидаги ўзаро боғлиқликлар таҳлилинини ўтказдик (3.2-жадвал).

2-жадвал

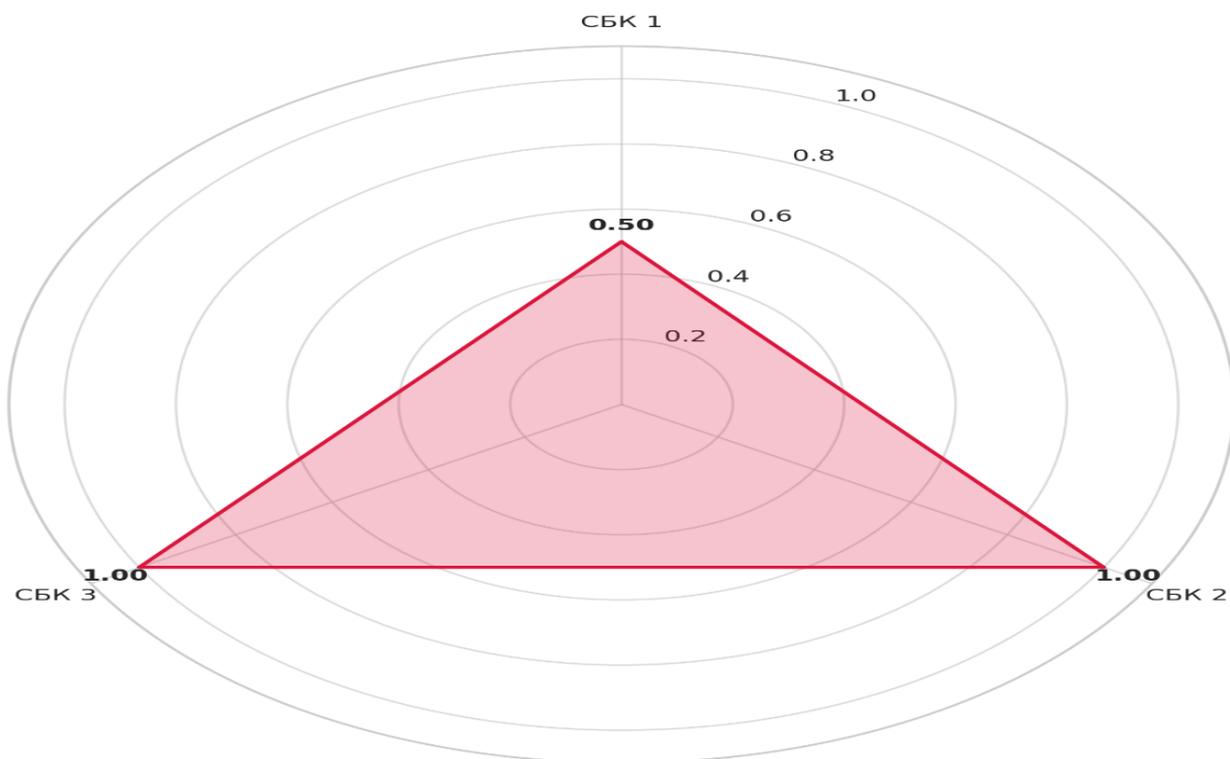
Жигар фиброз даражаси ва буйрак фаолияти орасидаги боғлиқлик таҳлили

Фиброз даражаси	СБК 1 (%)	СБК 2 (%)	СБК 3 (%)
F2	5,3	3,9	0
F3	84,2	21,6	38,6
F4	10,5	74,5	61,4

F2 — енгил фиброз бўлиб, унинг фонида СБК асосан 1 ва 2 босқичда учрайди. Бу ҳолат шундан далолат берадики, F2 жигар фибрози фонида буйрак функцияси бузилиши оғир даражалари аниқланмади. F3 даражадаги

фиброз фонида СБК 1 даражаси энг кўп учраши гувоҳи бўлдик. Шу билан бирга, СБК 3 (38,6%) ҳолати ҳам мавжуд бўлиб, F3 — кетма-кет ривожланиш йўлининг ўтиш нуқтаси эканини кўрсатади. Жигар фиброзининг F4 даражасида СБК 1 — 10,5%, СБК 2 — 74,5% ва СБК 3а/б — 61,4% ҳолларда аниқланиб, оғир жигар фибрози ҳолатида гепаторенал синдром ва ренал гипоперфузия орқали буйрак шикастланиши тез ва шиддатли кечади. Бу клиник ассоциация — жигар фиброзининг прогрессияси — буйрак фаолиятини оғирлаштирувчи асосий омил эканлигини кўрсатади.

Жигар фибрози даражалари (F2–F4) бўйича СБК 1, 2 ва 3 босқичларининг тарқалиш фоизларини баҳолаш асосида, ҳар бир СБК босқичи учун Спирман корреляция коэффиценти (r) ҳисобланди, бунда СБК 1: $r = 0.50$ – ўртача боғлиқлик, СБК 2: $r = 1.00$ – жуда кучли, мусбат боғлиқлик ва СБК 3а/б: $r = 1.00$ – яна шу даражадаги кучли боғлиқлик аниқланди (3.3-расм).



4- расм. Жигар фиброз даражалари ва СБК босқичлари ўртасидаги Спирман корреляцияси (r)

Ушбу радиал диаграммада жигар фиброзининг F2, F3 ва F4 даражалари билан сурункали буйрак касаллигининг клиник босқичлари (СБК 1, СБК 2 ва СБК 3) ўртасидаги Спирман корреляция коэффиценти (r) ифодаланган.

СБК 2 ва СБК 3 босқичлари учун $r=1.00$ — бу жигар фибрози даражалари ривожланиши билан СБК оғирлашуви мустақил, кучли боғлиқликка эга эканлигини кўрсатади.

СБК 1 учун $r=0.50$ — бу яққол намоён бўлмаган фиброз ҳолатида СБК аломатлари реверсив ёки субклиник тарзда кечиши мумкинлигини билдириши мумкин.

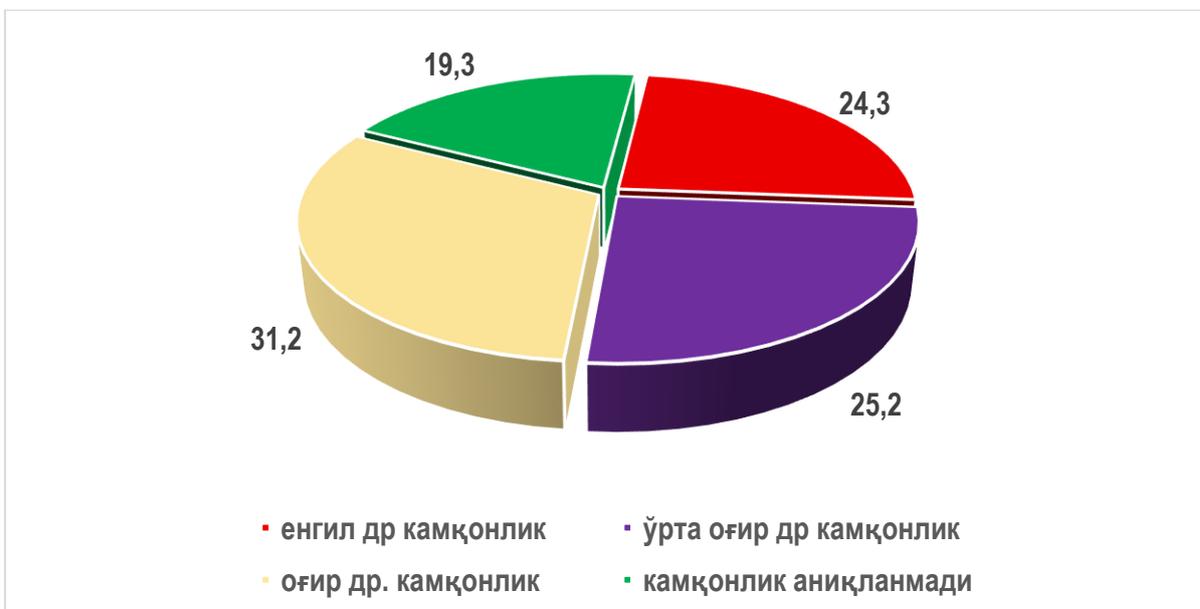
Бу тенденциялар гепаторенал ўзаро таъсир моделида муҳим ўрин тутди. Чунки жигардаги фибротик ўзгаришлар — перипортал гипертензия, гипоальбуминемия ва тизимли вазодилатация фониди — ренал перфузиянинг пасайишига, тубулоинтерстициал гипоксияга олиб келиши мумкин.

Жигарда фиброз даражалари ортиши билан СБК 2 ва 3 босқичлари кўпайиши — фиброз даражаси нефропатия прогрессиясига прогностик белгилардан бири бўлиши мумкинлигини кўрсатади. F3 ва F4 даражаларидаги фиброз ҳолатлари — нефрологик мониторингга эҳтиёж юқори бўлган ҳолатлар сифатида қаралиши керак.

Гепаторенал синдромда камқонлик учраш даражаси ва унинг жигар-буйрак фаолияти билан боғлиқлик жиҳатлари таҳлили

Тадқиқот иши асосий мақсадидан келиб чиқиб, ГРС да камқонлик учраш даражаси таҳлилини ўтказдик. Дастлаб гемоглобин кўрсаткичига асосланиб камқонлик клиник даражаси учраш частотаси баҳоланди (3.4-расм).

ГРС аниқланган беморлар орасида 24,3 % да камқонлик енгил даражаси, 25,2% да ўрта оғирлик даражаси 24,3% да оғир даражаси ва 19,2% беморларда камқонлик аниқланмади.

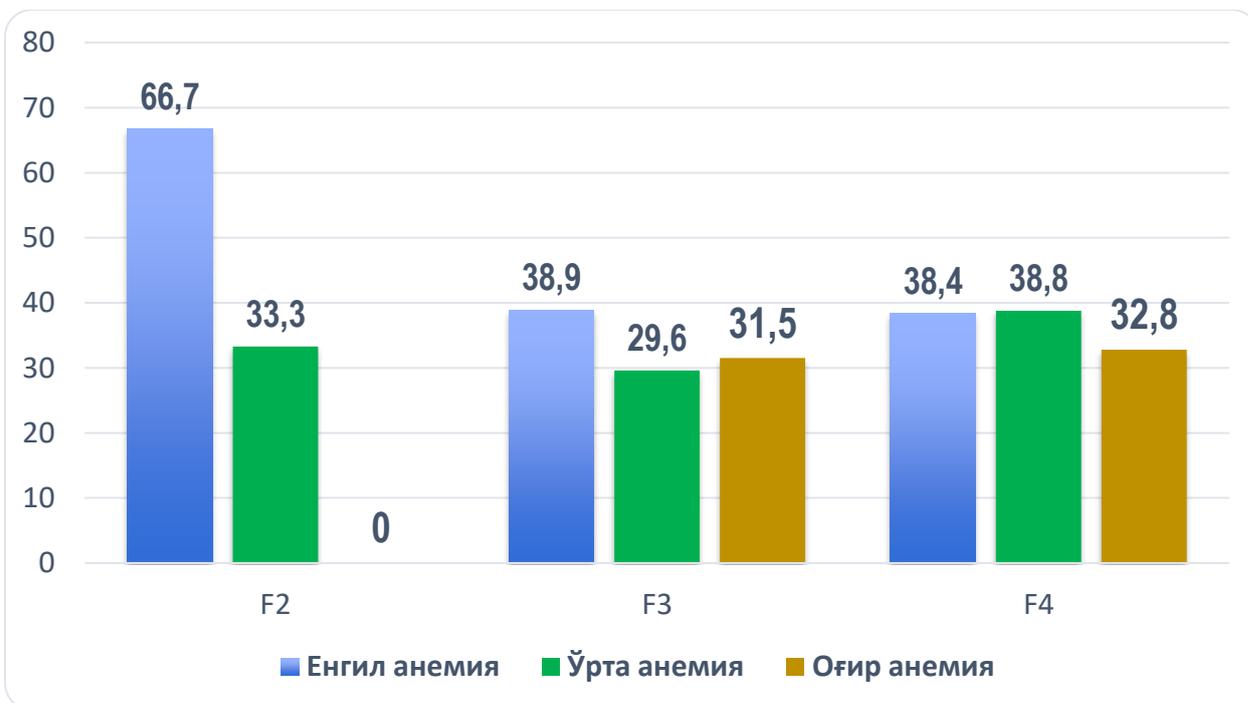


5-расм. ГРС мавжуд беморларда камқонлик учраш даражалари (%).

ГРС да камқонлик ривожланишидаги патогенетик хавф омилини аниқлаш мақсадида жигар ва буйрак фаолиятини баҳоловчи маркерлар ва камқонлик даражалари орасидаги боғлиқлик ўрганилди. ГРС да камқонлик ривожланишида жигар фибрози таъсирини аниқлаш мақсадида жигар фибрози даражалари (F2, F3, F4) бўйича камқонлик оғирлик даражалари (енгил, ўрта, оғир) қандай ўзгариши ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги юзасидан таҳлил ўтказилди (3.5-расм).

Натижалар таҳлили фиброз даражаси ошиб борган сари камқонлик оғирлик даражаси ҳам кучайишини кўрсатди. F2 даражасида камқонлик асосан енгил шаклда (66.7%) учраган бўлса, F3 ва F4 даражаларида ўрта ва оғир камқонлик ҳолатлари анча юқори кўрсаткичларни намоён этган (F4 учун оғир камқонлик 32.8%).

Жигар фибрози даражаси ошиб бориши билан камқонлик даражаси ҳам оғирлашиб боради. Бу маълумотлар жигар фибрози бўлган беморларда камқонликнинг оғирлигини фиброз маркерлари асосида башорат қилиш имконини беради. F4 даражаси — клиник амалиётда оғир камқонликни прогностик белгиси сифатида кўрилиши мумкин.



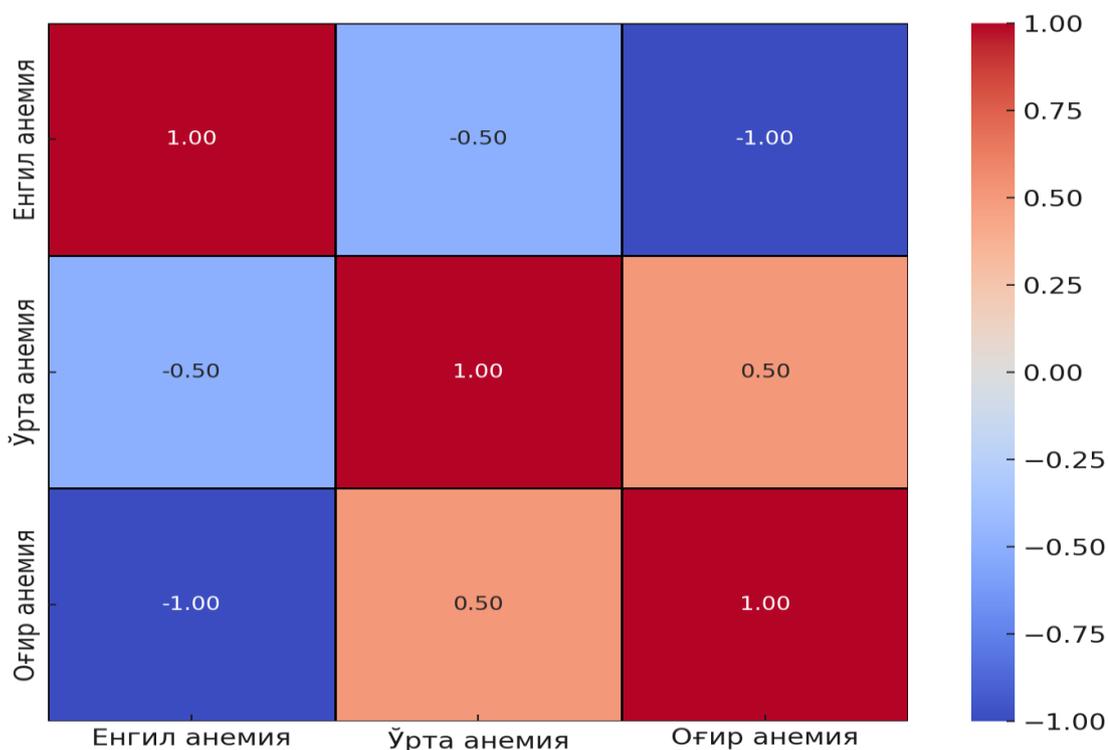
6-расм. Фиброз даражалари бўйича камқонлик учраш частотаси (%)

Жигар фибрози даражалари (F2, F3, F4) ва уларга мос камқонлик оғирлик даражалари (енгил, ўрта, оғир) ўртасидаги **Спирман корреляция коэффиценти** ҳисоблаб чиқилди (3.6-расм).

Енгил даражадаги камқонликнинг фиброз даражасига тескари пропорционалиги қайд этилди: F2: енгил камқонлик – 66.7%; F4: енгил камқонлик – 38.4%; Спирман корреляцияси: $r = -1.00$ (енгил камқонлик ва оғир фиброз ўртасида кучли манфий боғлиқлик)

Оғир камқонлик ва юқори фиброз даражаси (F4) ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик кузатилди: F2: оғир камқонлик – 0%; F4: оғир камқонлик – 32.8%; Спирман корреляцияси: $r = +1.00$ — кучли мусбат боғлиқлик

Ўрта камқонлик фиброз даражаларининг ўртасидаги гуруҳларда стабил даражада сақланган (29.6–38.8%), аммо тенденцияси оғирлашув томон бўлгани учун эҳтиёткорлик билан баҳоланиши зарур .



7-расм. Фиброз даражалари ва камқонлик даражалари ўртасидаги корреляция (Спирман)

Енгил даражадаги камқонлик ва фиброз даражалари ўртасида корреляция: $r = -1.00$, яъни фиброз даражаси ошиб борган сари енгил камқонлик ҳолатлари мутаносиб равишда камайиб боради. F2 даражасида енгил камқонлик 66, 7% бўлса, F4 даражасида бу кўрсаткич 38.4% гача тушган. Бу натижа жигардаги тўқима фиброзининг авж олиши билан организмдаги кислород ташиш қобилиятини пасайиши ва компенсация механизмларининг етарли эмаслиги билан изоҳланди.

Ўрта камқонлик ва фиброз даражалари ўртасида корреляция коэффиценти $r = +0.50$ га тенг бўлиб, бу ўртача мусбат корреляция саналиб, фиброз даражаси ошиб борган сари ўрта даражадаги камқонлик ҳолатлари бироз ошиш тенденциясини кўрсатади. Масалан, F2 даражасида ўрта оғирлик даражасидаги камқонлик 33,3% бўлса, F4 даражасида бу кўрсаткич 38.8% ни ташкил қилди ($p < 0,01$). Бу ҳолат фибрознинг ўсиши билан тўқималардаги кислород талабининг ортиши, эритропоэтин фаолиятининг пасайиши ҳамда

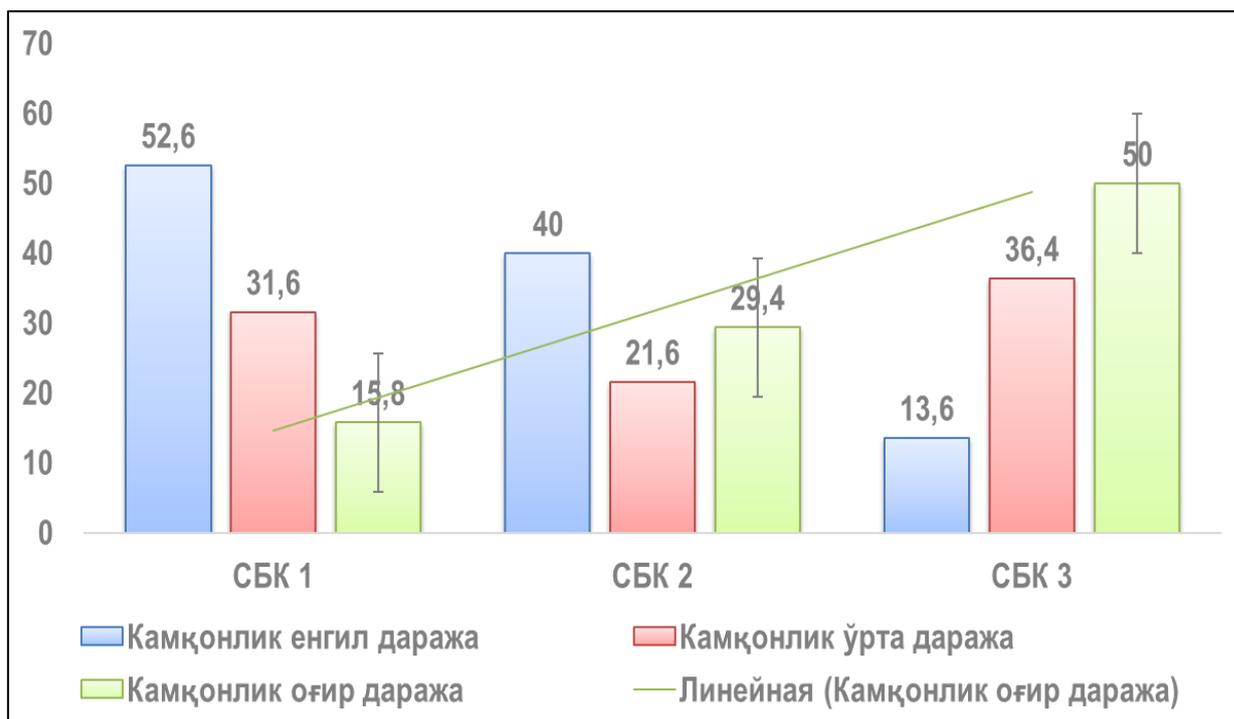
полидефицитли ҳолат (темир, витамин В12, фолат танқислиги) билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Оғир даражадаги камқонлик ва фиброз даражалари ўртасида корреляция коэффиценти эса $r = 1.0$ га тенг ($p < 0,01$), бу кучли мусбат корреляция бўлиб, фиброз даражаси ошиб борган сари оғир камқонлик учраш фоизи мутаносиб ошиб бориши кузатилди. Фибрознинг F2 даражасида оғир даражадаги камқонлик аниқланмади, F4 даражасида эса у 32.8% гача етди. Бу жигар функциясининг сезиларли пасайиши фониди, альбумин синтези камайиши, портал гипертензия, спленомегалия (гиперспленизм) орқали эритроцитлар яшаш даврининг қисқариши каби патогенетик механизмлар билан боғлиқ бўлиши мумкинлик эҳтимоли мавжуд.

Корреляцион таҳлилдан хулоса қилиш мумкинки, камқонлик оғирлик даражасини жигар фиброз босқичлари асосида башорат қилиш мумкин. F4 даражасидаги беморлар камқонликнинг оғир шакли учун юқори хавф гуруҳи ҳисобланади. Ушбу боғлиқлик диагностик ва прогностик моделлар ишлаб чиқишда, клиник алгоритмларга аниқ қарор қўшишда муҳим асос бўлади. Ушбу маълумотлар жигар фибрози даражаси асосида камқонлик клиник оғирлигини башоратлаш имконини беради. Демак, F4 даражаси юқори бўлган беморлар — оғир камқонлик хавфи гуруҳи сифатида ажратилиши керак.

Худди шундай таҳлил СБК клиник босқичлари ва камқонлик даражаси орасида ўтказилди (3.8-расм). Расмга келтирилган маълумотлар асосида камқонлик енгил даражаси бўйича таҳлилида СБК 1 клиник босқичида камқонликнинг енгил даражаси 52.6% ни ташкил қилган, бу эса ушбу босқичда эритропоз жароғи ҳали етарли даражада фаол эканлигини, нефронлар ва гормонал регуляция тизимлари ҳали жуда ҳам издан чиқмаганини кўрсатади. СБК 2 босқичида бу кўрсаткич 40,0% гача пасайган — бу даврда қон яратиш учун масъул бўлган эритропоэтин синтези пасайиб, темир метаболизмида мувозанатсизлик бошланганини англатади. СБК 3 босқичида енгил камқонлик фоизи 13, 6% гача тушиб кетганлиги гувоҳи бўлди. Бу эса нефропатиянинг илгарилаб бориши билан енгил камқонлик шакллари оғир шаклларга алмашиб

бораётганини кўрсатади. ГРС даги спленомегалия, портал гипертензия ва микронутриент танқислиги каби ҳолатлар бу жараённи тезлаштиради.

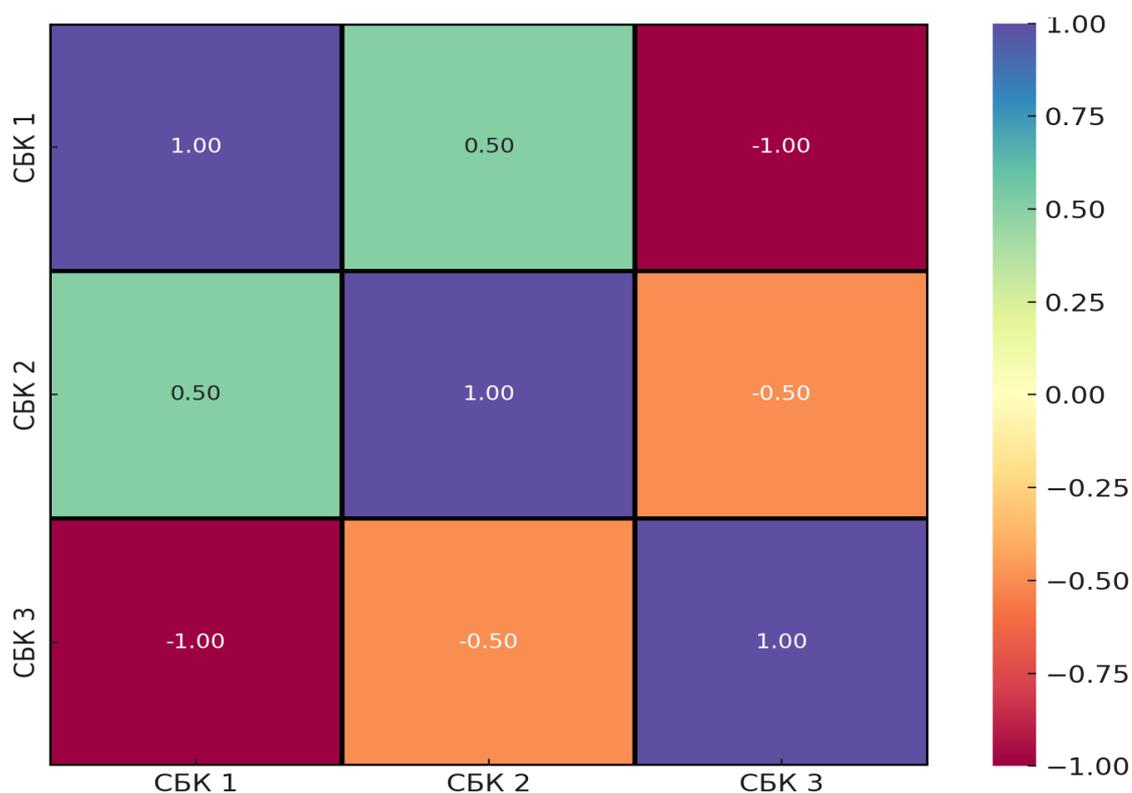


8-расм. ГРС да СБК клиник босқичлари бўйича камқонлик даражалари (n=92, %)

Ўрта оғирлик даражасидаги камқонлик ўрта даражаси бўйича таҳлилда СБК 1 босқичида ўрта камқонлик фоизи 31.6% ни ташкил қилган, бу етарлича қон шаклланса-да, эритропоезга салбий таъсир қилувчи омиллар мавжудлигини кўрсатади (масалан, тўпланган уремик токсинлар, паст даражали яллиғланиш). СБК 2 босқичида ўрта камқонлик даражаси 21.6% гача пасайган — бу организмдаги компенсация механизмлари таъсири эҳтимоллигини кўрсатади. СБК 3 босқичида ўрта оғирликдаги камқонлик 36.4% ни ташкил қилиб, ГРС даги асоратлар, жумладан қон йўқотиш, нутритив дефицитлар, гипоальбуминемия ва микроспленизм таъсири борлигини англатади. Ўрта даражадаги камқонликнинг динамикаси ноанъанавий шаклда ўзгариши, яъни СБК 2 да пасайиб, СБК 3 да қайта ошиши бу даражанинг ўтиш босқичи (транзитор ҳолат) сифатида қаралиши мумкинлигини англатади.

Оғир даражадаги камқонликнинг СБК босқичлари бўйича таҳлилида СБК 1 босқичида оғир даражадаги камқонлик — 15.8% ни ташкил этиб, бу эса фиброз, гиперспленизм, ички резорбция бузилишлари ҳали кучли эмаслигини билдириши мумкин. СБК 2 босқичида ушбу кўрсаткич 29.4% гача ошган. Бу босқичда тўқималарда гипоксия кучайиб, эритроцитлар ҳаёт даври қисқараётгани, гемопоз сўнаётганини англатади. СБК 3 босқичида эса оғир даражадаги камқонлик 50.0% ни ташкил этган — бу ўта хавфли босқич бўлиб, гепаторенал синдром, спленомегалия, портал гипертензия, гипоальбуминемия, ва эритропоэтин дефицитининг кулминацион кўриниши билан биргаликда кечиши кузатилди.

Тадқиқот ишида ГРС мавжуд беморларда буйрак фаолияти ва камқонлик орасидаги корреляцион боғлиқлик таҳлил қилинди (3.9-расм).



9-расм. ГРС СБК клиник босқичлари ва камқонлик оғирлик даражалари ўртасидаги Спирман корреляция матрицаси

Таҳлил натижалари бўйича энгил даражадаги камқонлик ва СБК даражаси орасида $r = -1.00$ кучли манфий корреляция аниқланди, яъни СБК клиник босқичи ошиб бориши билан энгил камқонлик фоизи мутаносиб камаймоқда. Бу СБКнинг 1-босқичида компенсация механизмлари ишлаётганини, 3-босқичда эса улар тўлиқ ечимсиз бўлиб қолишини кўрсатади.

Камқонликнинг ўрта оғир даражаси ва СБК орасида $r = +0.50$ ўртача мусбат корреляция кузатилиб, ушбу камқонлик, айниқса, СБК 3 босқичида тез-тез учрай бошлашини англатади. Бу ҳолат камқонликнинг ўтиш шакли сифатида қаралиши мумкин.

Оғир даражали камқонлик ва СБК клиник босқичлари орасида кучли мусбат корреляцион боғлиқлик мавжуд бўлиб ($r = +1.0, p < 0,001$), СБК клиник босқичи ошиши билан оғир камқонлик ҳолатлари мутаносиб равишда ошмоқда. Бу нефропатиянинг авж олган шаклларида эритропоз сўниши ва микроэлемент танқислиги билан изоҳланади. Хулоса қилиб айтганда, СБК клиник босқичи — камқонлик оғирлигини клиник прогнозлашда ишончли биомаркер сифатида қаралиши мумкин. Бу боғлиқликлар аниқ, узвий ва статистик жиҳатдан аҳамиятлидир.

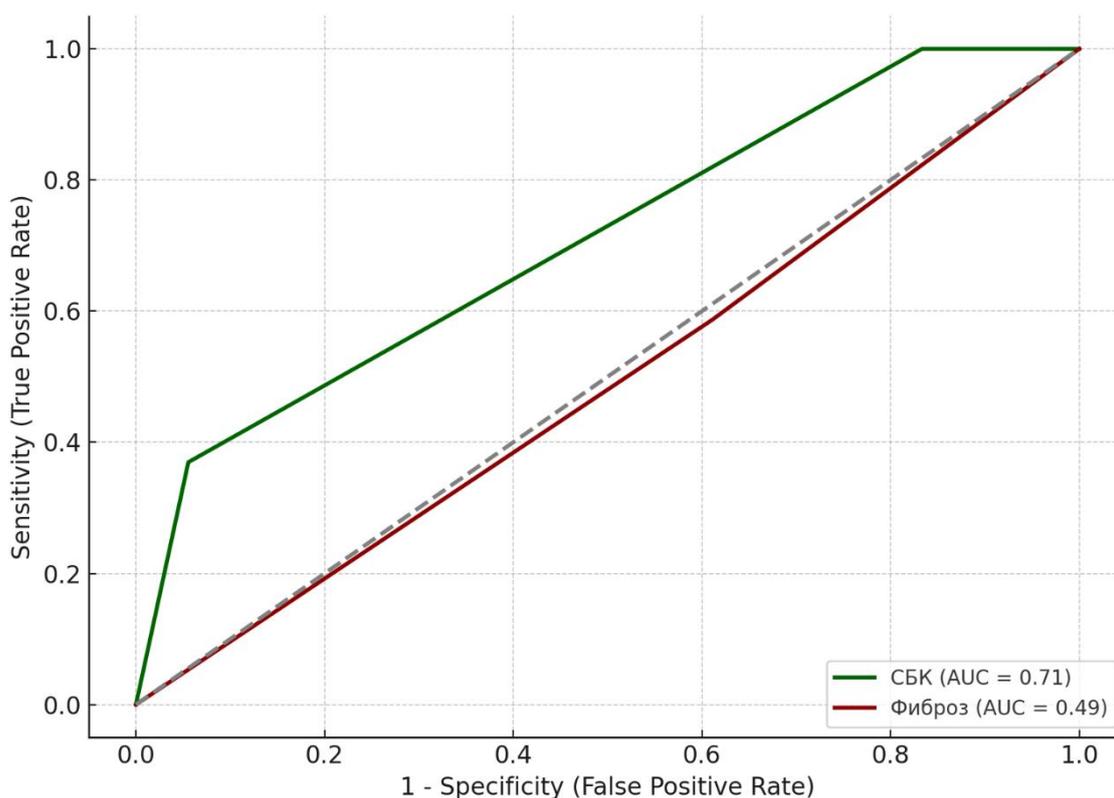
СБК ва фиброз даражалари асосида камқонлик ривожланишини башорат қилиш имкониятларини баҳолаш

Биз юқорида ГРС мавжуд беморларда камқонлик ривожланишининг жигар ва буйрак фаолияти бузилишига боғлиқлигини алоҳида патогенетик механизмларни инобатга олиб таҳлил қилдик.

Лекин беморларда ГРС да жигар хужайра етишмовчилигида буйрак фаолияти бузилиши оқибатида беморлардаги камқонликнинг патогенетик мураккаблашиши кузатилади. Шундан келиб чиқиб биз тадқиқотимизда камқонликнинг ҳар иккала орган фаолияти бузилиши даражасидан келиб чиқиб таҳлил қилдик.

Камқонлик — бугунги кун клиник амалиётида энг кўп учрайдиган, аммо кўп ҳолатларда кам баҳоланадиган синдромлардан бири ҳисобланади. Айниқса, кўп органли шикастланиш (жигар ва буйрак дисфункцияси) фониди ривожланадиган камқонликлар патогенезини, оғирлашиш даражасини ва башорат қобилиятини баҳолаш клиник ва илмий нуқтаи назардан муҳим аҳамиятга эга.

Буйрак фаолиятини ифодаловчи СБК клиник босқичлари ва жигар фибрози даражалари ушбу синдромнинг ривожланишида қандай роль ўйнаши, уларнинг камқонлик ривожланишига қай даражада таъсир кўрсатиши, шунингдек, ушбу параметрлар асосида камқонлик ривожланишини қанчалик аниқ башорат қилиш мумкинлиги масалалари ROC таҳлили ёрдамида чуқур таҳлил қилинди (10-расм).



10-расм. ГРС да СБК ва жигар фибрози асосида камқонликни башорат қилиш ROC таҳлили

Камқонлик ривожланишининг клиник прогнозини баҳолаш мақсадида жигар фибрози (F) ва сурункали буйрак етишмовчилиги даражаси (СБК) билан боғлиқ ROC таҳлили ўтказилди. Ушбу таҳлилда камқонлик мавжудлиги бинар кўринишда (1 – камқонлик мавжуд, 0 – камқонлик мавжуд эмас белгиланган бўлиб, ҳар бир орган функциясининг клиник даражалари прогностик тест сифатида баҳоланди.

Таҳлил қилинган маълумотлар тўпламида ҳар бир бемор учун қуйидаги параметрлар қайд этилган:

- СБК клиник босқичи (1, 2, 3);
- Жигар фибрози даражаси (F2, F3, F4);
- Камқонликнинг мавжудлиги (0 — йўқ, 1 — бор);
- Камқонлик даражаси (A_dar): 1 — енгил, 2 — ўрта, 3 — оғир.

СБК ва фиброз даражалари прогнозловчи тестлар сифатида баҳоланди, камқонликнинг мавжудлиги эса ўлчов объекти (target event) сифатида қабул қилинди. Бинар ROC таҳлил усулида чекловсиз сезгирлик (sensitivity) ва 1-спецификлик (1-specificity) орқали ROC қисқа чизиғи тузилди. AUC (Area Under Curve) орқали ушбу тестларнинг прогностик қиймати баҳоланди.

СБК даражаси бўйича ROC таҳлил натижаларига кўра:

- СБК даражаси учун $AUC = 0.71$ ($p < 0.01$) аниқланди. Бу дегани, агар икки бемордан бири камқонликли ва бири камқонликсиз бўлса, СБК клиник босқичи 71% эҳтимол билан камқонликли беморда юқори бўлади. Бу натижа тўғри башоратнинг яхши даражаси ҳисобланади.

- Жигар фибрози даражаси бўйича ROC таҳлил натижаларида эса фиброз даражаси учун $AUC = 0.49$ аниқланди. Бу қиймат ROC таҳлил нуқтаи назаридан тақрибан тасодикий баҳолаш даражаси билан тенг. Яъни жигар фибрози даражаси асосида камқонликни башорат қилиш статистик жиҳатдан ишончлиги СБК нисбатан пастроқ.

Солиштирма таҳлил ва умумий баҳолашда — икки орган функцияси кўрсаткичи (СБК ва жигар фибрози даражалари)дан қай бири камқонлик ривожланишини яхшироқ башорат қила олишини аниқлаш эди.

ГРС мавжуд беморларда СБК даражаси камқонликнинг ривожланишида асосий патогенетик компонент ҳисобланади, бу ҳолат нафақат статистик, балки биологик нуқтаи назардан ҳам тасдиқланади. Жигар фибрози даражаси эса баъзи беморларда у камқонликни кучайтирувчи фоновий фактор бўлиб хизмат қилса, камқонлик ривожланишини башорат қилишда муҳим омил бўлмайди. ROC таҳлил асосида СБК клиник босқичлари камқонликни эрта аниқлаш учун диагностик скрининг параметр сифатида таклиф этилиши мумкин. Ушбу таҳлил натижаларига кўра, клиник амалиётда ГРС да СБК даражасига қараб камқонлик хавфини баҳолаш алгоритмлари ишлаб чиқиши мақсадга мувофиқ. Келгусида жигар фибрози даражаси билан аниқроқ боғлиқ камқонлик шакллари таҳлил қилиш учун камқонлик даражаси, биомаркерлар (гепсидин, ферритин) ва альбумин кўрсаткичлари ҳам ҳисобга олиниши лозим.

3 бобга хулоса. ГРС мавжуд беморларда жигар фаолияти бузилиши ва СБК клиник босқичлари орасида патогенетик боғлиқлик мавжуд.

Шунингдек, фиброз ва СБК даражаларининг камқонлик ривожланишидаги патогенетик таъсири солиштирма ўрганилганда буйрак фаолияти бузилиши камқонлик ривожланишда муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди.

ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМДА КАМҚОНЛИКНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

Биз диссертациянинг учинчи бобида ГРСда камқонлик ривожланишининг жигар ва буйрак фаолияти билан боғлиқлик жиҳатларини таҳлил қилган эдик. Таҳлил натижалари ГРСда камқонлик ривожланишида буйрак фаолияти бузилиши кўпроқ патогенетик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди.

Диссертацияни ушбу бобида эса бизлар ГРСда камқонлик клиник кечиш хусусиятларини ўрганиб, камқонликнинг патогенетик шакллари, учраш даражаси ва эрта аниқлашнинг лаборатор маркерларини баҳолашни мақсад қилдик.

Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланишининг патогенетик хусусиятлари ва клиник турларини баҳолаш

Гепаторенал синдромда жигар ва буйрак функциялари ўзаро узвий боғлиқ бўлиб, камқонлик бу алоқаларнинг ёритилишида муҳим клиник кўрсаткич сифатида намоён бўлиши мумкин. Ушбу бўлимда гемоглобин даражаси ва унинг асосий орган функцияси кўрсаткичлари, яъни жигар ва буйрак фаолиятини баҳоловчи бир қатор лаборатор биомаркерлар билан боғлиқлиги таҳлили ўтказилди.

Қуйидаги жадвалда тадқиқотга жалб қилинган гуруҳларда ГРС ва камқонлик ташхиси учун зарур лаборатор маркерларнинг умумий таснифи келтирилган (1-жадвал).

Жадвалда келтирилган маълумотлар асосида асосий ва қиёсий гуруҳдаги беморларда ГРС фонида ривожланган камқонлик даражаси, патогенетик шакли, асосий механизмлари ва жигар ҳамда буйрак фаолиятига боғлиқ омиллар таъсирининг солиштирма таҳлилинини ўтказдик.

**ГРС фонда аниқланган камқонлик мавжуд беморлардаги лаборатор
маркерлар кўрсаткичлари умумий тавсифи**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=40	Асосий гуруҳ n=65	Қиёсий гуруҳ n=49
Гемоглобин, г/л	132,6 [127,3; 138,1]	98,3*^ [62,1; 128,5]	89,1* [53,3; 97,4]
Эритроцит, 10 ¹² /л	4,2 [3,91; 4,48]	3,2*^ [2,7; 3,5]	2,5* [1,61; 3,2]
MCV, fl	88,3 [84,1; 91,3]	74,6*^^ [66,3; 83,7]	97,4** [82,2; 112,5]
MCH, пг	29,6 [27,1; 33,6]	23,8*^ [21,6; 25,7]	28,3* [27,4;36,6]
MCHC, г/л	336,4 [328,4; 352,1]	289,2*^ [210,7; 303,6]	382,7* [361,8; 407,9]
Ретикулоцит, %о	5,1 [2;7]	7,4**^^^ [3;10]	2,2* [1;4]
Лейкоцит, 10 ⁹ /л	5,8 [4,6; 6,7]	6,4*^^ [5,1; 8,7]	3,1* [2,1; 4,3]
Тромбоцит, 10 ⁹ /л	214,5 [198,1; 256,8]	231,5*^^ [191,5; 271,1]	104,7* [88,4; 127,1]
Ферритин, нг/мл	112,5 [58,4;128,4]	412,6**^ [334,8;812,7]	346,2** [298,4;547,1]
Трансферрин, г/л	2,8	6,2**^^	2,4*

	[2,2; 3,5]	[4,9; 7,7]	[1,8; 3,1]
Гепсидин, нг/мл	103,2 [54,3; 117,5]	349,9***^ [298,1; 412,3]	327,5** [258,2; 389,7]
Эритропоэтин, мМЕ/л	17,9 [14,5; 22,4]	10,6*^ [7,1; 12,2]	7,9** [5,4; 11,7]
ЎНО- α , пг/мл	3,2 [0,9; 3,7]	14,6***^ [9,2; 18,4]	12,7** [8,9; 17,6]
Цистатин С, мг/л	0,67 [0,42; 0,82]	1,57***^ [1,17; 1,81]	1,63** [1,37; 2,05]
Мочевина, ммоль/л	4,9 [3,7; 5,8]	8,8***^^ [7,2; 10,4]	11,6*** [7,9; 14,1]
МАУ, г/сутка	2,2 [0,7; 2,6]	112,4***^^ [79,4; 150,2]	236,1*** [132,7; 302,6]

Изоҳ: *- назорат гуруҳига нисбатан p кўрсаткичлари, бунда $*-p<0,05$, $**-$
 $p<0,01$; $***-p<0,001$;

^ - гуруҳлараро p кўрсаткичлари, бунда $^ -p<0,05$, $^^-p<0,01$

Жадвалдаги маълумотлар таҳлили бўйича гемоглобин ва эритроцитлар даражасининг ҳар икки гуруҳда ҳам назорат гуруҳига нисбатан кескин пасайгани, мос ҳолда асосий гуруҳда гемоглобин ўртача миқдори $94,3 \pm 1,7$ г/л ва қиёсий гуруҳда $89,1 \pm 1,9$ г/л ($p<0,01$), камқонликнинг асосий ва давомли патоген жараён эканлигини тасдиқлайди. Камқонликнинг патогенетик шаклини баҳолашда МСV, МСН, МСНС (эритроцит индекси) кўрсаткичларига эътибор қаратилди, бунда МСV: асосий гуруҳда – 74,6 fl ва қиёсий гуруҳда – 97,4 fl;

МСН: асосий гуруҳда – 23,8 пг ва қиёсий гуруҳда – 28,3 пг; МСНС: асосий гуруҳда – 289,2 г/л ва қиёсий гуруҳда – 386,8 г/л. Бу кўрсаткичлардан хулоса қилиш мумкинки, асосий гуруҳда микроцитар ва нормоцитар характердаги камқонлик ($MSV < 80$ fl), қиёсий гуруҳда эса макроцитар ва қисман нормоцитар хусусиятлар намоён бўлганлиги кузатилди. МСНС

юқорилиги – гиперхром камқонлик ёки дегидратация билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ретикулоцит кўрсаткичининг ўзгариши асосий ва қиёсий гуруҳда ҳам гипорегенератор камқонлик мавжудлигини кўрсатди. Лекин асосий гуруҳда ретикулоцит миқдорининг қиёсий гуруҳга нисбатан 0,31 марта юқорилиги, қисман бўлсада эритропоэзни стимуллаш имконияти мавжудлигини кўрсатади.

Жадвалда келтирилган лейкоцитлар ва тромбоцитлар миқдори ўзгаришларининг солиштирма таҳлили, қиёсий гуруҳда гиперспленизм жараёни устунлик қилишидан далолат беради. Асосий гуруҳдаги лейкоцитлар миқдорининг нисбатан юқорилиги, камқонликнинг яллиғланиш билан боғлиқлигидан далолат беради.

Камқонликнинг патогенетик хусусиятларини баҳоловчи кўрсаткичлар сифатида ферритин, гепсидин, трансферрин ва эритропоэтин солиштирма таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари асосий гуруҳда ферритин миқдорининг қиёсий гуруҳга нисбатан 1,19 марта юқорилиги (мос ҳолда 412,6 нг/мл ва 346,2 нг/мл) компенсация давридаги ГРСда камқонлик кўпроқ яллиғланиш оқибатида ривожланишини кўрсатди, яъни ферритин юқори (темир тўпланиб қолган), лекин трансферрин паст. Худди шундай гепсидиннинг гуруҳлараро солиштирма таҳлилида асосий гуруҳда темирнинг ичаклардан сўрилиши блокраниши ҳисобидан нутритив танқислик ривожланиши микроцитар камқонлик туридан далолат беради.

Эритропоэтин даражасининг пасайиши – ренал патогенездаги гипорегенератив камқонликни кўрсатади. ЎНО-α миқдори компенсация даврида кўпроқ бўлиб, яллиғланиш ва фиброз фониди темир ва гемопоезни тормозлаш мумкинлигини кўрсатди.

Хулоса қилиш мумкинки, камқонлик ҳар иккала тадқиқот гуруҳида ҳам клиник жиҳатдан аҳамиятли, бироқ патогенетик жиҳатдан фарқли эканлиги аниқланди.

Жумладан, асосий (компенсация даври) гуруҳда камқонлик сурункали яллиғланиш, гепсидин орқали темир блокадаси ва субклиник СБК оқибатида

эритропоз сўниши ҳисобига ривожланса, қиёсий гуруҳ беморларида патогенетик омил бўлиб гиперспленизм, қон йўқотиш, нутритив танқислик ва ГРС кўпроқ аҳамиятлидир.

Эритропозтин, трансферрин, гепсидин, МАУ ва цистатин С — компенсация давридаги ГРС камқонликни эрта башорат қилишда муҳим маркерлар сифатида тавсия қилинди.

Циррознинг компенсация босқичи беморларида нефропатия ва камқонликни ҳамкор мониторинг қилиш — келажакда ГРСни олдини олишда стратегик нуқта бўлиши мумкин.

Гепаторенал синдромда камқонликнинг патогенетик турини эрта аниқлаш маркерлари

Олдинги параграфда келтирилган маълумотлар асосида асосий ва қиёсий гуруҳ беморларида камқонлик ривожланишининг патогенетик омиллари ва механизмини таҳлил қилдик ва жадвал шаклида изоҳ келтирдик (2 ва 3-жадваллар)

2-жадвал

Асосий гуруҳда (компенсация босқичида) камқонлик ривожланиши омиллари

Патогенетик омил	Камқонлик ривожланиши механизми
Гепсидин	Яллиғланиш орқали темир метаболизмини чеклайди
Эритропозтин етишмовчилиги	СБК фониди рўй беради; компенсациядаёқ сездирмайдиган гипорегенерация
МАУ	Эпителий шикастланиши — ренал барьер бузилиши
ЎНО- α ўсиши	Яллиғланиш ва тўқима фиброзининг эрта маркери

Гипоальбунемия	Нутритив статус ва эритропоз учун зарур оқсиллар камаяди
----------------	--

3-жадвал

Қиёсий гуруҳда (декомпенсация босқичида) камқонлик ривожланиши омиллари

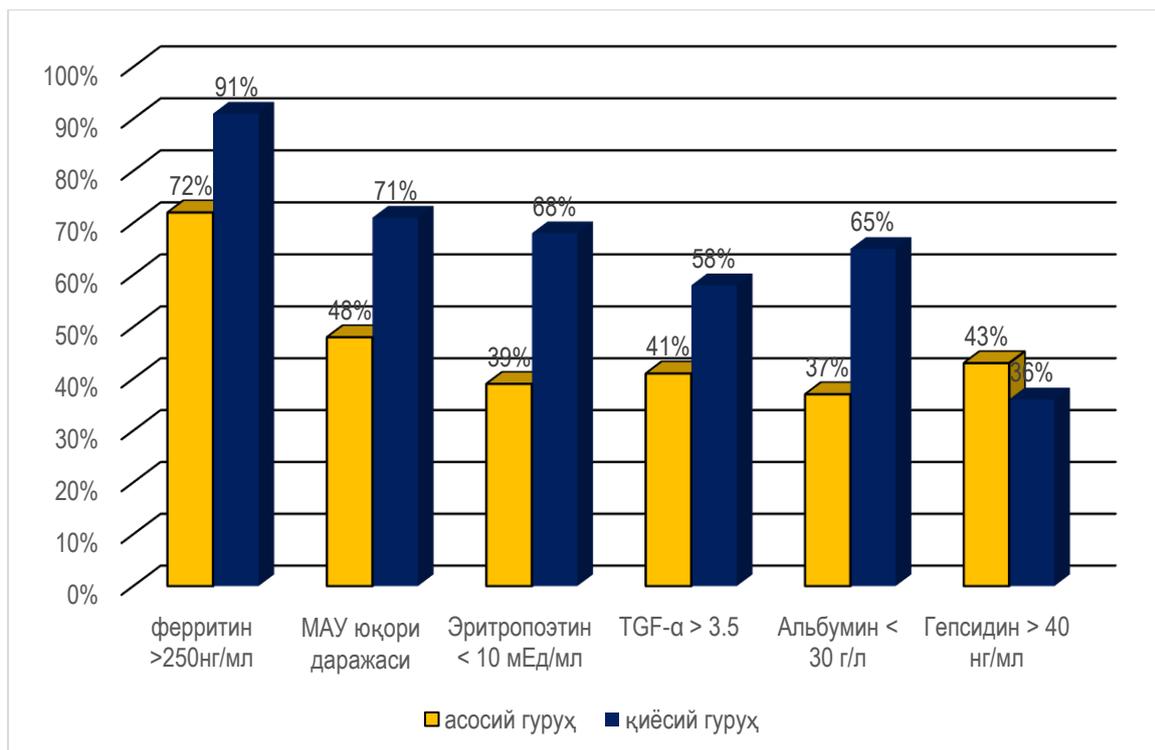
Патогенетик омил	Камқонлик ривожланиши механизми
Гиперспленизм	Эритроцитлар парчаланиши, тромбоцитопения ва лейкоцитопения
Қон кетишлар	Портал гипертензия фонидаги қизилўнгач варикоз кенгайишларидан қон кетишлар
ГРС (БКФТ, эритропозтин↓)	Буйракда перфузия пасайиши → гипорегенератив камқонлик
Цистатин С ва МАУ ошиши	Яққол клиник намоён бўлган, органик нефропатия оқибати
Гепсидин ошиши	Темирнинг “қамал қилиниши”
Альбумин синтези пасайиши	Яққол намоён бўлган нутритив танқислик, функционал темир танқислиги билан (гипорегенератив, макроцитар камқонлик)
Уротоксинлар таъсири	Эритропознинг сўниши

Жадвалда келтирилган маълумотларга асосланиб, ушбу омилларнинг тадқиқот гуруҳларида учраш даражасини таҳлил қилдик ва солиштирма баҳоладик (1-расм).

Таҳлил натижалари асосий гуруҳда, яъни циррознинг ГРС нинг компенсация босқичида камқонлик — бу биомаркер: у буйрак фаолиятидаги субклиник шикастланиш ва яллиғланиш жараёнини ифода этади.

Декомпенсацияда эса камқонлик — асорат ва прогностик индикатор: гиперспленизм, қон кетиш ва ГРС билан бевосита боғлиқ ҳолат деган хулосага келдик.

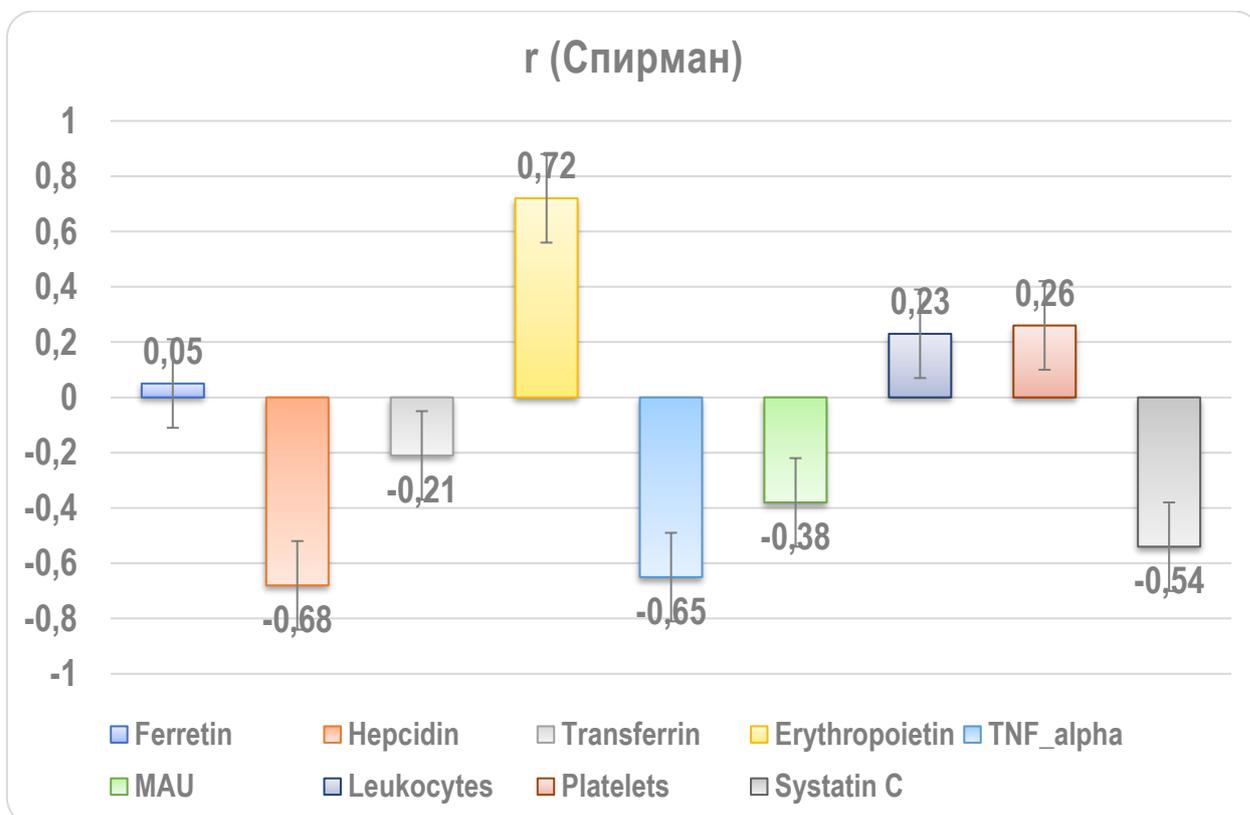
Шундай экан, камқонлик ривожини компенсация ва декомпенсация босқичларида турли механизмларга эга ва шунга яраша прогностик моделларда турлича вазнга эга бўлиши керак.



1-расм. ГРС да камқонлик ривожланиши патогенетик омилларининг тадқиқот гуруҳларида учраш даражасини таҳлили

ГРС мавжуд беморларда касалликнинг компенсация даврида камқонликнинг патогенетик омилини эрта аниқлашда юқори ишончли бўлган биомаркерларни танлаш мақсадида уларнинг гемоглобин кўрсаткичи билан корреляцион боғлиқлик даражасини таҳлил қилдик. Таҳлил жараёнида асосий ва қийёсий гуруҳдаги боғлиқликлар алоҳида ўрганилиб, солиштирма таҳлил қилинди ва илмий хулосалар чиқарилди.

Асосий гуруҳ беморларининг жигар ва буйрак фаолиятини баҳоловчи маркерлар ва гемоглобин кўрсаткичи орасидаги корреляцион боғлиқлик таҳлили 2- расмда келтирилган. Диаграммадан кўриниб турибдики, энг юқори корреляцион боғлиқлик эритропэтин, цистатин С, ЎНО- α ва гепсидин билан аниқланди.



2-расм. Асосий гуруҳ беморларида гемоглобин ва бошқа биомаркерлар орасидаги корреляцион боғлиқлик таҳлили.

Гемоглобин ва гепсидин орасида кучли, манфий корреляцион боғлиқлик мавжудлигининг гувоҳи бўлди ($r = -0.68$, $p < 0,001$). Бу муҳим натижа. Гепсидин темир метаболизмининг марказий регулятори бўлиб, унинг юқори даражада бўлиши эритропэз учун зарур темирнинг функционал блокадасига олиб келади. Бу ҳолат ушбу беморларда сурункали яллиғланиш камқонлиги омили устунлигидан дарак беради.

Гемоглобин ва эритропэтин кўрсаткичлари орасидаги кучли мусбат боғлиқлик ($r = 0,72$, $p < 0,001$), СБК ва нефрон шикастланиши фониди

эритропоэтин камайиши гипорегенератив камқонлик ривожланишида муҳим рол ўйнашидан далолат беради.

ЎНО- α ва гемоглобин орасидаги ишончли корреляция ($r = -0,65$; $p < 0,001$) ГРС компенсация даврида камқонлик кўпроқ яллиғланиш генези билан боғлиқлигини таъкидлайди. Шунингдек Цистатин С ва гемоглобин орасидаги кучли манфий корреляция ($r = -0,54$, $p < 0,001$) бу беморлардаги камқонлик патогенезида буйрак фаолияти бузилиши бошқарувчи рол ўйнаб, касаллиги фон омил булиши эҳтимоллигини оширади. Цистатин С – нефрон функциясининг сезгир биомаркери. Унинг юқори даражаси БКФТ пасайишини билдиргани сабабли, камқонликнинг ренал патогенези билан боғлиқ эканини кўрсатади.

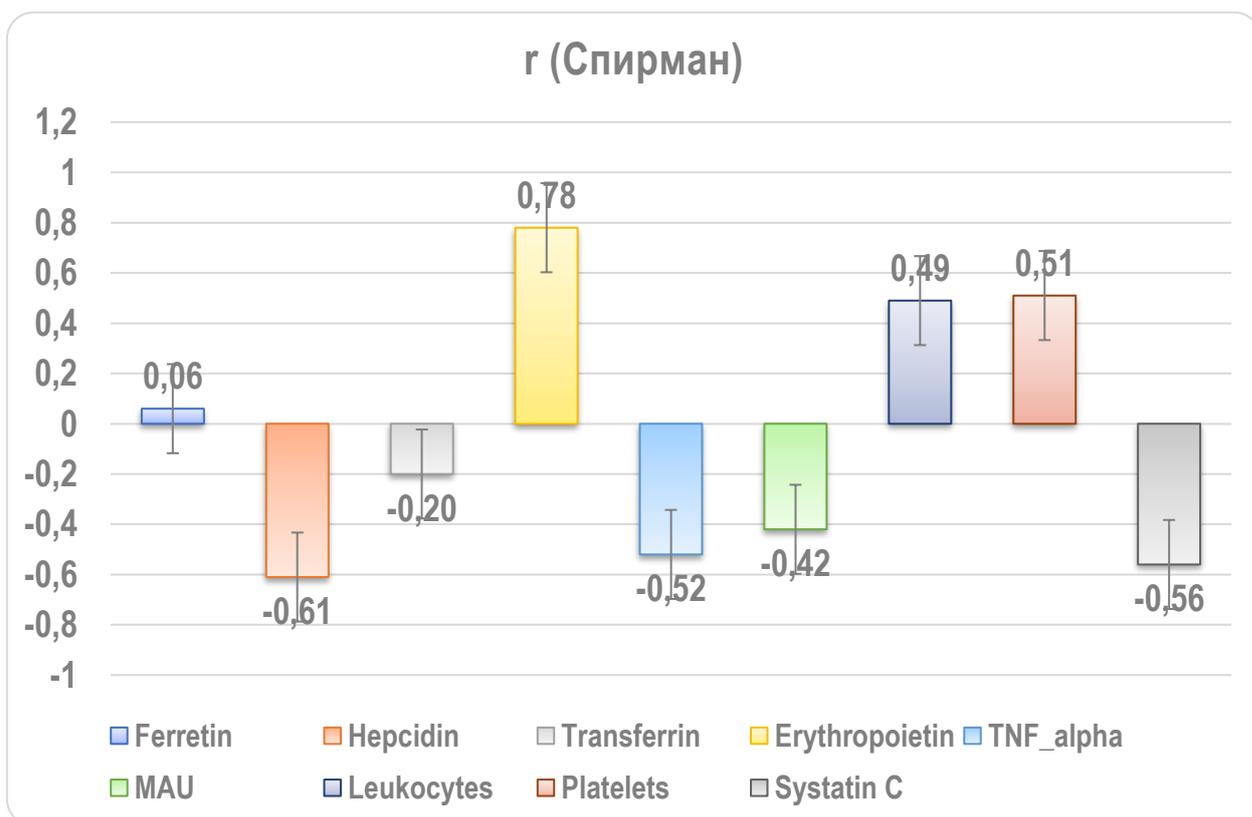
Бу эҳтимолликни гарчи корреляцион боғлиқлик коэффициенти паст бўлсада, МАУ билан ҳам таъкидлаш мумкин ($r = -0,38$, $p < 0,01$).

Хулоса қилиш мумкинки, гемоглобин билан боғлиқ энг кучли салбий корреляция гепсидин ва ЎНО- α билан кузатилган – бу сурункали яллиғланиш камқонлигининг асосий патогенетик йўналишини кўрсатади. Кучли ижобий боғлиқлик эритропоэтин билан аниқланган – нефроген камқонлик ривож учун муҳим мезон. МАУ ва Цистатин С билан салбий боғлиқлик буйрак функцияси билан боғлиқ камқонлик генезидан далолат беради.

3- расмда эса қиёсий гуруҳ беморларида камқонлик ривожланиши патогенетик омилларининг гемоглобин билан корреляцион боғлиқлик таҳлили келтирилган. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, қиёсий гуруҳда, яъни ГРС декомпенсация даврида камқонлик ривожланишида эритропоэтин ўз патогенетик аҳамиятини оширган бўлиб, гепсидин, ЎНО- α алфа бир мунча пасайганлигини кузатиш мумкин.

Гемоглобин ва эритропоэтин орасидаги корреляция коэффициенти $r = 0,78$ ($p < 0,001$) га тенг бўлиб, бу декомпенсация даврида ГРС ва нефрон гипоперфузияси натижасида эритропоэтин секрецияси янада пасайишини кўрсатади. ЎНО- α \leftrightarrow Hemoglobin: $r = -0.52$; Hepsidin \leftrightarrow Hemoglobin: $r = -0.61$.

ЎНО- α яллиғланиш медиатори сифатида жигар ва кўмик тўқималардаги гемопозни сусайтиради. Гепсидиннинг юқори даражаси темирни паренхимал тўқималарда сақлаб қолади, трансферрин орқали қонга чиқишни чеклайди. Циррознинг декомпенсация босқичида ЎНО- α фонида гепсидин секрецияси янада фаоллашади, бу эса камқонликни кучайтиради.



3-расм. Қиёсий гуруҳ беморларида гемоглобин ва бошқа биомаркерлар орасидаги корреляцион боғлиқлик таҳлили.

Цистатин С ва гемоглобин орасидаги корреляция коэффициенти $r = -0.52$ га тенг бўлиб ($p < 0,01$), Цистатин С БКФТ нинг аниқ биомаркери сифатида нефрон фаолиятини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Унинг ошиши БКФТ пасайиши ва эритропоэтин камайиши оқибатида гипорегенератор камқонлик ривожланишига олиб келади. Декомпенсация босқичида цистатин С орқали СБК ва гипорегенератив камқонлик прогнози аниқлаш мумкин.

Қиёсий гуруҳ беморларида асосий гуруҳга нисбатан лейкоцит, тромбоцит миқдори ва гемоглобин орасидаги корреляцион боғлиқликларнинг

нисбатан ошганлигига гувоҳ бўлдик. Мос ҳолда асосий гуруҳда лейкоцит ↔ Hb: $r = +0.23$; тромбоцит ↔ Hb: $r = +0.26$ ва қиёсий гуруҳда лейкоцит ↔ Hb: $r = +0.49$; тромбоцит ↔ Hb: $r = +0.51$. ГРС декомпенсация даврида спленомегалия ва гиперспленизмда қон хужайраларининг циркуляциядан чиқиши кузатилади. Гемоглобин, лейкоцитлар ва тромбоцитлар миқдори биргаликда пасайиши гиперспленизм синдромининг маркери бўлиши мумкин. Ушбу боғлиқлик ушбу патогенетик механизмни яна бир бор тасдиқлайди.

Декомпенсация босқичида камқонлик кўпинча яллиғланиш + гиперспленизм + нефроген механизмлар орқали шаклланади. Гепсидин, ЎНО- α , МАУ ва цистатин С — асосий патогенетик ва прогностик биомаркерлардир.

Эритропоэтин ва гемоглобин ўртасидаги кучли боғлиқлик камқонликнинг ГРС билан боғлиқлигини янада мустаҳкамлайди. Спленомегалия компонентларини баҳоловчи — лейкоцит ва тромбоцитлар билан гемоглобин ўртасидаги корреляция ҳам клиник диагностика учун аҳамиятли.

Ҳар иккала гуруҳда энг кучсиз ва аҳамияти паст корреляция гемоглобиннинг ферритин ва трансферрин билан боғлиқлигида аниқланди. Мос ҳолда асосий гуруҳда Ferretin ↔ Hemoglobin: $r = -0.05$ ва Transferrin ↔ Hemoglobin: $r = -0.21$; қиёсий гуруҳда Ferretin ↔ Hemoglobin: $r = -0.06$ ва Transferrin ↔ Hemoglobin: $r = -0.20$ ($p < 0,05$)

Бу ҳолат ҳам СЯК учун мос тушади. Гепатоцитлар томонидан синтезланадиган трансферрин яллиғланиш фонида пасаяди. Камқонлик бўлса-да, трансферрин ўсмайди — бу фаол темир ташилиши сусайишини кўрсатади

Қуйидаги жадвалда биз ҳар иккала тадқиқот гуруҳидаги корреляцион боғлиқликларни солиштирма таҳлил асосида ушбу гуруҳ беморларида камқонлик ривожланиши биомаркерларининг диагностик аҳамиятлилигини келтирдик (4-жадвал).

Жадвалдан хулоса қуйидагича:

ЭПО, Гепсидин, Цистатин С — компенсация ва декомпенсация босқичида камқонликни аниқлаш ва прогноз қилишда асосий биомаркерлардир.

ЎНО-α ва МАУ — яллиғланиш ва нефрон шикастланишини рангида баҳоланадиган, муҳим иккинчи даражали кўрсаткичлардир.

Ферритин ва Трансферрин — бир қарашда алоқадор кўрсаткичлар бўлса-да, циррознинг яллиғланиш фонларида таҳлилий ишончсиз бўлиб қолади.

4-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги корреляцион таҳлил умумий хулосаси (r=)

Биомаркер	Асосий гуруҳ (n=65)	Қиёсий гуруҳ (n=49)	Аҳамиятлилиги (ташхисотда)
ЭПО	+0.72 (кучли, мусбат)	+0.78 (кучли, мусбат)	Жуда юқори аҳамиятли (иккала босқичда)
гепсидин	-0.68 (кучли, манфий)	-0.61 (кучли, манфий)	Юқори аҳамиятли (СЯК диагностикаси)
ЎНО-α	-0.65 (кучли, манфий)	-0.52 (ўрта, манфий)	Аҳамиятли (СЯК, инфламатор фон)
Цистатин С	-0.54 (ўртача, манфий)	-0.56 (ўртача, манфий)	Нефроген камқонлик учун муҳим
МАУ	-0.18 (кучсиз, манфий)	-0.42 (ўртача, манфий)	Декомпенсацияда аҳамиятлироқ
Трансферрин	-0.21 (кучсиз, манфий)	-0.20 (кучсиз, манфий)	Иккала гуруҳда ҳам паст аҳамият
тромбоцит	+0.26 (кучсиз, мусбат)	+0.51 (ўртача, мусбат)	Гиперспленизм диагностикасида керакли
лейкоцит	+0.23 (кучсиз, мусбат)	+0.49 (ўртача, мусбат)	Спленомегалияга ишора қилувчи
ферритин	+0.05 (ишончсиз)	+0.06 (ишончсиз)	Аҳамиятсиз

Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланган беморларда прогностик хавфни моделлаштириш

Олиб борилган тадқиқот мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб жигарнинг сурункали вирусли яллиғланишлари оқибатидаги циррознинг компенсация ва декомпенсация босқичидаги ГРС мавжуд беморларда камқонлик ривожланишига таъсир этувчи биомаркерлар ва нефроген ҳамда гепатоген омилларни аниқлаш орқали, аниқ, клиникда қўллаш мумкин бўлган хавф моделини шакллантирдик. Қуйида 5-жадвалда хавф модели учун танланган компонент ва унинг кўрсаткичлари келтирилган.

5-жадвал

Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланган беморларда хавф модели учун танланган компонент ва унинг кўрсаткичлари

Компонент	Кўрсаткичлар
Гематологик	Гемоглобин, эритроцитлар, МСН, МСНС
Гепатоген омиллар	Гепсидин, альбумин, портал гипертензия, спленомегалия
Нефроген омиллар	Цистатин С, эритропоэтин, МАУ, БКФТ
Яллиғланиш маркерлари	ЎНО- α , ферритин

Логистик регрессия модели асосида камқонлик (гемоглобин < 120 г/л) мавжудлигини "бинар натижа" сифатида қабул қилган ҳолда тузилди. Моделга қуйидаги асосий прогностик биомаркерлар киритилди: Цистатин С, эритропоэтин, гепсидин, МАУ (микроальбуминурия), ЎНО- α , альбумин, ферритин .

Логистик регрессиянинг коэффициентлари ҳар бир биомаркернинг камқонликка таъсир даражасини кўрсатади. Масалан, Цистатин С учун $\beta = +0.41$ бўлган — бу дегани, цистатин С ошиши билан камқонлик ривожланиши эҳтимоли кескин ортишини кўрсатади. Ёки эритропоэтин учун $\beta = -0.36$ — ушбу салбий боғлиқлик, эритропоэтин даражаси пасайган сари камқонлик ривожланиш хавфи ортишига ишора қилади. Бу нефроген камқонлик моделини тўла қўллаб-қувватлайди (6-жадвал).

6-жадвал

**Гепаторенал синдромда камқонликни башоратлаш модели учун
логистик регрессия коэффициентлари**

Биомаркер	β-коэфф.	p-қиймат	Аҳамият
Цистатин С	+0.41	0.002	Жуда юқори
Эритропоэтин	-0.36	0.004	Юқори
Гепсидин	+0.29	0.012	Аҳамиятли
МАУ	+0.22	0.046	Аҳамиятли
ЎНО- α	+0.30	0.018	Инфламатор
Трансферрин	+0.19	0.071	Аҳамияти паст
Альбумин	-0.24	0.051	Аҳамиятли
Ферритин	+0.04	0.687	Аҳамиятсиз
Витамин В 12	—	—	Моделга киритилмади

ROC-анализ орқали моделнинг тахминлаш қобилияти баҳоланди. Моделдаги энг таъсирли кўрсаткичлар (β -коэффициентлар):

Цистатин С ($\beta = 0,41$): фильтрация пасайгани сари хавф ортади.

ЎНО- α ($\beta = +0.30$): яллиғланиш ва фиброз жараёнидаги таъсир.

Гепсидин ($\beta = +0.29$): темир метаболизмидаги патогенетик сигнал.

Башорат формуласи:

$$P(\text{камқонлик}) = 1 / (1 + e^{-Z})$$

$$M: Z = 0.41 \times \text{Цистатин С} - 0.36 \times \text{ЭПО} + 0.29 \times \text{Гепсидин} + 0.22 \times \text{МАУ} + 0.30 \times \text{ЎНО}\alpha - 0.24 \times \text{Альбумин}$$

Формула асосида биомаркерларнинг ҳар бир биомаркернинг камқонлик ривожланишидаги эҳтимоллик даражаси ҳисоблаб чиқилди ва кластерлаш асосида прогностик гуруҳлар шакллантирилди (7-жадвал).

7-жадвал

ГРС да камқондик ривожланишига олиб келувчи омилларини баҳолаш асосида хавф гуруҳларини шакллантириш прогностик жадвали

Биомаркер профили	Хавф гуруҳи	Камқонлик ривожланиши эҳтимоллиги
ЭПО > 12, Цистатин С < 1.5, Альбумин > 32 ЎНО- α < 7,0 Гепсидин 300 гача МАУ < 80	Паст хавф	9%
ЭПО 7–12, Цистатин С 1.5–2.0 Альбумин 31-25 ЎНО- α 7,1-15 Гепсидин 300-450 МАУ 80-100	Ўрта хавф	38%
ЭПО < 7,	Юқори хавф	61%

Цистатин С > 2.0		
ЎНО- α > 16		
Альбумин < 25		
Гепсидин 450<		
МАУ 100<		

Цистатин С, эритропоэтин ва гепсидин моделда устуворлиги сақланди — бу уларнинг гемоглобинга мустақил таъсири кучли эканини тасдиқлайди.

Моделлаштирилган маълумотлар шундан далолат берадики, камқонликни прогноз қилишда бир неча биомаркернинг йиғиндиси — энг ишончли ва сезгир стратегия ҳисобланади. Логистик регрессия ва ROC-анализ — ушбу комплекс ёндашувни клиникада қўллаш учун илмий асос ва статистик кафолат беради.

Шунингдек, диссертациянинг 3 бобида келтирилган маълумотлар ва хулосалар асосида биз ГРСнинг компенсация босқичида камқонлик ривожланишида буйрак фаолияти бузилиши таъсири юқорилигини инobatга олиб, жигар фибрози даражаси (F) ва СБК клиник босқичининг камқонлик ривожланишинига таъсирини прогнозловчи модел тузилди.

Логистик регрессия модели натижалари ГРСда камқонликни башоратлаш натижалари 4.8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

Жигар фибрози даражаси (F) ва СБК клиник босқичининг камқонлик ривожланишига таъсирини прогнозловчи модел натижалари

Кўрсаткич	Odds Ratio (OR)	95% Ишончли интервал	p
СБК	9,73	1.90 – 87.45	0.010
F (жигар фибрози)	3, 24	1.08 – 9.69	0.037
Intercept	0,029	0.00 – 10.31	0.238

Жадвалда келтириган маълумотлар шуни англатадики, СБК клиник босқичи ГРСда камқонлик ривожланишининг статистик жиҳатдан ишончли ва кучли предиктори эканлигини тасдиқлайди ($p = 0.010$). Бунда $OR = 9.73$ яъни, СБК даражаси 1 та босқичга ошса, камқонлик ривожланиш эҳтимоллиги тахминан 9 баравар ортиши мумкин. Фибрознинг $OR = 3.24$, демак жигар фибрози юқори бўлган беморларда камқонлик ривожланиш хавфи 3.2 баробарга ортиши мумкин. P -қиймат = 0.037 — бу статистик жиҳатдан аҳамиятли, аммо СБК ($p=0.010$) билан солиштирганда камроқ ишонч даражасига эга. Умуман олганда СБК — камқонлик ривожда марказий омил, жигар фибрози — патогенезни кучайтирувчи ёрдамчи омил эканлиги аниқланди.

Ушбу прогнозловчи модел асосида ГРСнинг эрта компенсация босқичида камқонлик ривожланишини прогнозлашда СБК ва фиброз босқичларига асосланиб клиник босқичма-босқич алгоритм (қадамба кадам) тузилди:

КЛИНИК АЛГОРИТМ: (ГРС эрта даврларида камқонликни СБК ва жигар фибрози даражаси асосида башоратлаш)

□ Бемордаги маълумотлар йиғилади:

- СБК клиник босқичи (1/2/3)
- Жигар фибрози даражаси (F2/3/4)
- Лаборатор маркерлар (гемоглобин, эритроцит ва унинг индекслари, МАУ)

□ Агар СБК даражаси ≥ 2 бўлса:

- **!! Камқонлик хавфи юқори**
- → Қўшимча лаборатор аниқлаш (эритропоэтин, ферритин, гепсидин)
- → Камқонликнинг патогенетик хусусиятини аниқлаш

□ Агар F даражаси юқори (F3–F4), лекин СБК 1 бўлса:

- Камқонлик хавфи паст

- → Микроэлементлар ва гиперспленизм даражасини баҳолаш

☒ Агар СБК ≥ 2 ва камқонлик мавжуд бўлса:

- → Функционал темир етишмовчилиги (гепсидин), эритропозтин даражаси текширилади
- → Камқонлик сабаблари СБК билан боғлиқ деб баҳоланади

☑ Даволаш ва мониторинг тактикаси СБК асосида аниқланади:

- СБК 2–3 → эритропоз стимуляторлари (темир миқдори ҳисобга олган ҳолда терапия)

ГРС да камқонликни эрта аниқлашнинг иккинчи аҳамиятли жиҳати шундаки, камқонлик ўз навбатида ГРС кечишини прогностловчи омил сифатида ҳам баҳоланиши мумкин. ГРС жигар фаолияти пасайиши билан биргаликда нефропатия ривожланиши деб қаралса, камқонлик бу жараённинг эрта, клиниксиз белгиларидан бири сифатида намоён бўлади. ГРС эрта босқичларида функционал нефропатиянинг эрта маркери гемоглобин паст бўлган беморларда БКФТ (цистатин С асосида) пасайган, эритропозтин камайган ва сийдикда МАУ кўпайган. Бу буйрак шикастининг клиникасиз бошланишини кўрсатади. Айти дамда оғир даражали камқонлик ГРСнинг декомпенсацияга ўтишини прогностловчи маркер ҳам бўлиши мумкин. Циррознинг компенсация босқичида камқонлик ривожланган беморларда декомпенсацияга ўтиш 2.5 марта тезлашган. Бу ҳолат камқонликни декомпенсация эҳтимолининг биомаркер акс этувчиси деб баҳолашга асос беради.

Юқоридагиларни инобатга олиб, камқонлик мавжуд беморларда ГРС ривожланиш хавфини баҳолаш учун қуйидаги балл тизими ишлаб чиқилди.

Камқонлик ГРС ривожининг эрта ва сезгир клиник сигнали сифатида қаралиши керак. Балл тизими орқали аниқланган хавф гуруҳлари амалий нефропатия скринингида ёрдам беради. Скринингда гемоглобин пастлигига қарши Цистатин С, эритропозтин ва МАУ асосий рол ўйнайди.

Камқонлик мавжуд, лекин биомаркерлар нормал бўлса — бемор хали паст хавфда саналади, лекин кузатувда бўлиши шарт.

Прогностик балл тизими (камқонлик фониди)

Биомаркер/Белги	Хавфли чегара	Балл
Гемоглобин	< 90 г/л	+ 2
Цистатин С	> 2.0 мг/л	+2
Эритропоэтин	< 7 мМЕ/л	+2
МАУ	> 100 мг/л	+1
Гепсидин	> 300 мкг/л	+1
ЎНО- α	> 18 пг/мл	+1
Альбумин	< 30 г/л	+1
	ЖАМИ 0-10 балл	

Прогнозлашда компенсация босқичи беморларида нефропатия ва камқонликни ҳамкор мониторинг қилиш — келажакда ГРСни олдини олишда стратегик нуқта бўлиши мумкин.

Прогностик алгоритм: ГРС хавфини аниқлаш учун клиник йўл харитаси (алгоритм)

◆ 1-қадам: Гемоглобин даражасини баҳолаш

Гемоглобин	Қуйидаги чора
>100 г/л	Нормал ҳолат, кузатув
90–100 г/л	Камқонликга шубҳа. Биомаркерлар ўрганилади
<90 г/л	ГРС учун хавф сигнали! Биомаркерлар ва функционал таҳлил ўтказилади

◆ 2-қадам: Нефроген биомаркерлар комплексини баҳолаш

Кўрсаткич	Хавф паст	Хавф юқори
Цистатин С	<1.5 мг/л	>2.0 мг/л
Эритропозтин	>12 мМЕ/л	<7 мМЕ/л
БКФТ (цистатин С асосида)	>90 мл/мин	<60 мл/мин
МАУ	<30 мг/л	>100 мг/л

!!! ≥ 2 параметрда патология бўлса → **ренал функция сусайиши** аниқланади.

◆ 3-қадам: Яллиғланиш ва темир метаболизми маркерлари

Кўрсаткич	Хавф паст	Хавф юқори
Гепсидин	<150 мкг/л	>300 мкг/л (темир “қамали”)
ЎНО- α	<10 пг/мл	>18 пг/мл

◆ 4-қадам Прогностик балл тизими:

Балл	Хавф гуруҳи	Тавсия
0–3	Паст хавф	Кузатув
4–6	Ўрта хавф	Скрининг ва нефропротектив чоралар
7–10	Юқори хавф	ГРС ривож юқори.

4 бобга хулоса. Гепаторенал синдромда камқонлик ривожланиши компенсация ва декомпенсация босқичларида клиник жиҳатдан муҳим, лекин патогенетик жиҳатдан фарқли механизмлар билан кечади.

Компенсация босқичида камқонлик яллиғланиш, гепсидин орқали темир блокадаси ва субклиник СБК билан боғлиқ бўлса, декомпенсация босқичида – гиперспленизм, қон кетиш, нутритив танқислик ва ГРС билан узвий боғлиқ ҳолатда намоён бўлади. ГРС мавжуд беморларда камқонликнинг патогенетик шаклини фарқлашда ферритин, гепсидин, трансферрин ва эритропоэтин биомаркерларининг аҳамияти юқори эканлиги тасдиқланди.

Асосий гуруҳда (n=65) сурункали яллиғланишга хос СКК (anemia of chronic disease) устун бўлиб, гепсидин ва ЎНО- α юқори, трансферрин паст эканлиги ва ферритин блокланган ҳолда тўплангани қайд этилди. Эритропоэтин даражаси пастлиги гипорегенератив камқонликни кўрсатди.

Гемоглобин билан биомаркерлар ўртасидаги корреляцион таҳлил натижалари аниқ прогностик йўналишни кўрсатди:

Энг кучли салбий боғлиқликлар: гепсидин ($r = -0.68$), ЎНО- α ($r = -0.65$), цистатин С ($r = -0.54$); Энг кучли ижобий боғлиқлик: эритропоэтин ($r = +0.72$)

МАУ, лейкоцит ва тромбоцитлар билан ўртача боғлиқлик гиперспленизм ва каналчалар шикастланиш фонларини кўрсатди. Трансферрин ва ферритин билан боғлиқлик ҳар иккала гуруҳда ҳам паст ва ишончсиз бўлди.

Компенсация босқичида камқонлик — функционал биомаркер сифатида нефроген шикастланиш ва яллиғланишни ифода этади, декомпенсацияда эса – асорат ва клиник прогноз белгиси сифатида қаралади. Бу фарқ моделлаштириш ва клиник ёндашувда прогностик салмоқ танлашда муҳим аҳамият касб этади.

Цистатин С, эритропоэтин, МАУ ва гепсидин — компенсация босқичидаги ГРСда камқонлик ривожланишини эрта аниқлашда юқори ишончли биомаркерлар сифатида тасдиқланди. ROC-анализ ва корреляция таҳлиллари асосида ушбу биомаркерлар асосий прогноз моделига киритилди.

ГРСда камқонлик ривожланишини башорат қилиш учун тузилган логистик модель $AUC = 0.91$ аниқликка эга бўлиб, клиник амалиётда қўллаш мумкин бўлган балл тизими ва визуал йўл харитаси шакллантирилди.

Тузилган алгоритмда гемоглобин паст бўлганда биомаркерлар баҳоланади, ҳар бир белгидан балл тўпланади ва паст, ўрта ёки юқори хавф гуруҳига ажратиш имкони яратилади.

Қўшимча равишда СБК ва жигар фиброз босқичи асосида тузилган прогноз моделида СБК ($OR = 9.73$; $p = 0.010$) марказий омил сифатида аниқланди, фиброз ($OR = 3.24$; $p = 0.037$) эса патогенезни кучайтирувчи ёрдамчи омил сифатида баҳоланди. Бу ҳолат камқонликнинг нефроген табиати ва СБК асосида стратегик мониторинг зарурлигини кўрсатади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Абдувахопова Н., Юлдашева Н., Абдурахмонова М., Мирзаахмедова И., Расулова Д. (2017). Камқонлик при хронических диффузных заболеваниях печени // Журнал проблемы биологии и медицины.- 2017.- 4 (97).-С.176–178.
2. Ахмедова Н.Ш. Болтаев К.Ж. Камқонлик у пациентов с гепаторенальным синдромом: клиничко-лабораторная оценка // *Материалы научной конференции БухГМУ. -2023. -С. 76-77*
3. Бондер А., Ботеро М.Л., Карденас А. Современные методы лечения гепаторенального синдрома // Текущие отчеты о гепатите. -2014.- том.13.-.1.- С.74-80.
4. Бабаджанова Ш.А., Курбанова З.Ч., Мусаева Н.Б., Файзулина Л., Каримов З. Характеристика цитопенического синдрома у больных с циррозом печени В и С вирусной этиологии // Ўзбекистон педиатрларининг VII съезди тезислар тўплами. Тошкент-12.- 14.11.2014.-С. 25
5. Бабаджанова Ш.А., Мусаева Н.Б., Курбанова З.Ч., Мадрахимов А., Каримов З, Файзулина Л., Хожиев Ш. Сравнительный анализ гематологических показателей у больных с циррозом печени В и С вирусной этиологии // Тиббиёт фанлари доктори, проф. Х. Биллол ўғли Исаевнинг 70 йиллик бағишланган илмий амалий конференция материаллари. Баку 24. -25.11.2014.-В.116-117.
6. Белло П., Фрэнсис Р., Сач Дж. Патологический бактериальная транслокация при циррозе печени: патофизиология, диагностика и клиническое значение // Печень Интерт. -2013.
7. Биггинс С.В., Анджели П., Гарсия-Цао Г. и др. Диагностика, оценка и лечение асцита, спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома: практическое руководство Американской

- ассоциации по изучению заболеваний печени на 2021 год // Гепатология. -2021.-74(2). - С.1014-1048.
8. Булатова И.А., Щёктова А.П., Долгих О.В., Падучева С.В. Цитокиновый статус у больных циррозами печени разной этиологии [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. -2016.-№3.
 9. Вадей Х. Гепаторенальный синдром: критический обновлять // Семин Респир Критический уход Мед.- 2012 г.-33.-С.55-69.
 10. Гарсиа-Цао Дж., Парих С., Виола А. Острый поражение почек при циррозе печени // Гепатология. -2008. -48 (6). -С.2064–2077.
 11. Европейская ассоциация по изучению Печень. Рекомендации EASL по клинической практике по лечению асцита, спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома при циррозе печени // Гепатология. -2010. -53. -С.397-417.
 12. Каваллин М., Фортепиано С., Романо А. и др. Терлипрессин, вводимый путем непрерывной внутривенной инфузии, по сравнению с внутривенным болюсом при лечении гепаторенального синдрома: рандомизированное контролируемое исследование // Гепатология. - 2016. -63(3). -С. 983-992.
 13. Курбанова З.Ч. Состояние феррокинетики у больных с циррозом печени вирусной этиологии // «Ўзбекистонда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасидаги ютуқлари, муаммолари ва истиқболлари» тезислар тўплами. – 2016. -В.37.
 14. Миндикоглу А., Вейр М. Современные концепции в диагностике и классификации нарушений функции почек при циррозе печени // Нефрология. -2013. -38. -С.345-354.
 15. Джинэто П, Шриер Р. Почечная недостаточность при циррозе печени // N Английский J Med. -2009. -361. -С.1279-1290.
 16. Мохамед ММГ., Рауф А., Адам А., Хейри Б., Лакасс А., Эль-Халавани Х. Влияние терлипрессина на гепаторенальный синдром: обновленный

- метаанализ рандомизированных контролируемых исследований // JGH Открыть. -2021. -5(8). -С.896-901.
- 17.Нассер Муса, Рехам Солиман, Хода Эльгамаль, Ахмед Эль-Эраки, Махмуд Авад. Гепаторенальный синдром: обновленная информация о патогенезе и лечении // Медицинский журнал вирусных гепатитов. - 2018. -2 (2). – С.7-14.
- 18.Нуралиев Н.А., Облокулова З. И. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Гепато-гастроетерологик тадқиқотлар журнали. -2021. -№2. -С.112-114.
- 19.Нурмухаметова Е.А. Симепревивр в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином - терапия выбора для больных ХГС 1-го генотипа с рецидивом на двойной терапии в прошлом / Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина, Н.А. Малышев // Инфекционные болезни. - 2014. - Т. 12, № 3. -С. 61-68.
- 20.Осланов А.А., Кадиров Ж.Ф., Муродқосимов С. Сурункали вирусли гепатитлардаги рухий ўзгаришларда психологик ўзини- ўзи кузатиш усули аҳамияти // Гепато-гастроетерологик тадқиқотлар журнали. - 2021. -№2. -С.125-127.
- 21.Тонеева М..А., Куликов В.Е. Взаимосвязь между количественными параметрами печени и уровнями цитокинов у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. -2015. -№ 5S. -С.173.
- 22.Фламм С.Л., Браун К., Вадей Х.М. и др. Современное лечение острого повреждения почек при гепаторенальном синдроме в США и потенциал терлипессина // Трансплантация печени. -2021. -27(8). - С.1191-1202.
- 23.Фортепиано С., Гамбино С., Ветторе Э. и др. Ответ на терлипессин и альбумин связан с улучшением результатов трансплантации печени у пациентов с гепаторенальным синдромом // Гепатология. -2021. -73(5). -С.1909-1919.

- 24.Юлдашева Н.Э. Железодефицитные состояния у больных хроническом гепатитом / Н. Э. Юлдашева, М. А. Абдурахмонова, Н. В. Абдувахопова, И. З. Мирзаахмедова. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2016. — № 28 (132). — С. 305-307.
- 25.Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance // Journal of Hepatology. -2014. -vol. 61. - P. 1385–1396.
- 26.Anderson E.R., Shah Y.M. Iron homeostasis in the liver // Comprehensive Physiology. -2013. -3. -С.315-330.
- 27.Angeli P et al. Hepatorenal syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2018. -SEP. -13. -4(1). -P. 23.
- 28.Angeli P., Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis // Journal of Hepatology. -2008. -vol.48. -Suppl 1. -P.S93–S103.
- 29.Antoniades C.G., Khamri W., Abeles R.D., Taams L.S., Triantafyllou E., Possamai L.A. et al. Secretory leukocyte protease inhibitor: A pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure // Hepatology. -2014. -vol. 59. - P. 1564–1576.
- 30.Arroyo, V., Angeli, P., Moreau, R., Jalan, R., Clària, J., Trebicka, J., & Fernandez, J. (2021) The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis // Journal of Hepatology. -74(3). -P. 670–685.
- 31.Attri S., Sharma N., Jahagirdar S., Thapa B.R., Prasad R. Erythrocyte metabolism and antioxidant status of patients with Wilson disease with hemolytic anemia // Pediatric Research. -2006. -59. –P. 593-597.
- 32.Babitt Jodie L. and Herbert Y. Lin. Mechanisms of Anemia in Chronic Kidney Disease // Nature Reviews Nephrology. -2012. -vol. 8. -no.7. -P. 443–456.

33. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., White M.B., Monteith P. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications // *Journal of Hepatology*. -2014. -vol. 60. -P. 940–947.
34. Barreto Rita et al. Effects of inflammation on kidney function in patients with cirrhosis // *Gastroenterology*. -2017. -vol. 153. -no. 4. -P. 1049–1060.
35. Bauer T.M., Steinbrückner B., Brinkmann F.E., Ditzel A.K., Schwacha H., Aponte J.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis // *American journal of Gastroenterology*. -2018. -vol. 96. -P. 2962–2967.
36. Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo, V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis // *Journal of Hepatology*. -2015. -63(5). -P. 1272–1284.
37. Bernardi M., Piano S. et al. Role of novel biomarkers in early detection of renal dysfunction // *Liver Int*. -2020.
38. Beutler E. et al. *Anemia in chronic disease and comorbid states*. Hematology: Basic Principles and Practice. -2019.
39. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Plauth M. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease // *Clinical Nutrition*. -2020. -39. -P.3533-3562.
40. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T., Parkos C.A., Madara J.L., Hopkins A.M., Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms // *Journal of immunology*. -2003. -vol. 171. -P. 6164–6172.
41. Busk T.M., Bendtsen F., Møller S. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects // *Expert Review Gastroenterology & Hepatology*. -2016. -vol. 10. -no. 10. -P. 1153–1161.
42. Camaschella C. Iron-deficiency anemia // *The new england journal of Medicine*. -2015. -372. -P.1832-1843.

43. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? // *Seminars in Hematology*. -2015. -52. -P.261-269.
44. Chanchaoenthana W., Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? // *World Journal of Gastroenterology*. -2019. -vol. 25. -no. 28. -P. 3684–3703.
45. Chan-Young Jung., Jai Won Chang. Hepatoreral syndrome: current concepts and future perspectives // *Clinical and molecular hepatology*. -2023. -29(4). -P. 891-908.
46. Chen N., et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Dialysis // *The New England Journal of Medicine*. -2019. -vol. 381. -no. 11. -P. 1011–1022.
47. Chen Y., Yang F., Lu H., Wang B., Chen Y., Lei D. et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis // *Hepatology*. -2011. -vol. 54. -P. 562–572.
48. Chiva M., Guarner C., Peralta C., Llovet T., Gomez G., Soriano G. et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats // *European Journal Gastroenterology & Hepatology*. -2003. -vol. 15. -P. 145–150.
49. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure // *Hepatology*. -2016. -vol. 64. -P. 1249–1264.
50. Coelho F.F., Perini M.V., Kruger J.A., Fonseca G.M., Araújo R.L., Makdissi F.F., Lupinacci R.M., Herman P. Management of variceal hemorrhage: current concepts // *Brazilian archives of digestive surgery*. -2014. -27. -P.138-144.
51. Colino J., Duke L., Snapper C. M. Autologous albumin enhances the humoral immune response to capsular polysaccharide covalently coattached

- to bacteria-sized latex beads // *European Journal of Immunology*. -2014. -vol. 44. -no. 5. -P. 1433–1443.
52. Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome // *Gut*. -2001. -vol. 49. -no. 5. -P. 729–737.
53. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension // *Journal of Hepatology*. -2015. -63. -P.743-752.
54. Duarte-Rojo Alejandro et al. Biomarkers of Kidney Injury in Compensated Cirrhosis: Clinical Implications // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. -2021. -vol. 19. -no. 6. -P. 1185–1194.
55. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // *Journal of Hepatology*. -2018. -69(2). -P.406–460.
56. Fabrizi Fabrizio et al. Hepatitis C virus infection and kidney disease: An update in 2020 // *Kidney International Reports*. -2020. -vol. 5. -no. 9. P. 1373–1380.
57. Fabrizi Fabrizio et al. Hepatitis C virus infection and the incidence of chronic kidney disease: a meta-analysis // *Digestive and Liver Disease*. -2015. -vol. 47. -no. 6. -P. 494–503.
58. Fagundes Cristina et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis // *Journal of Hepatology*. -2012. -vol. 57. -no. 5. -P. 937–944.
59. Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis // *Journal of Hepatology*. -2010. -vol. 52. -no. 4. -P. 605–613.
60. Francoz C., Nadim M.K., Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis // *Journal of Hepatology*. -2016. -vol. 65. -no. 4. -P. 809–824.
61. Ganz T., Nemeth E. *Hepcidin and iron homeostasis* // *Biochim Biophys Acta*. -2015. -P. 67-79.

62. Ginès P., Solà E., Angeli P et al. Hepatorenal syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. -2018.
63. Gkamprela E., Deutsch M., Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment // *Annals of Gastroenterology*. -2017. -30. -P. 405-413.
64. Gonzalez-Casas R., Jones E.A., Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. -15. – P. 4653-4658.
65. Güngör G, Akyıldız M, Keskin M, Solak Y, Gaipov A, Bıyık M, Çifçi S, Ataseven H, Polat H, Demir A. Is there any potential or additive effect of anemia on hepatorenal syndrome // *Turkish Journal of Gastroenterology*. - 2016. -27. -P. 273-278.
66. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver-from homeostasis to disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatology*. -2016. -vol. 13. -P. 88–110.
67. Kai Y., Zishu G., Shihe G., Yufeng G., Qiang Z. Changes in Red Blood Cell Distribution Width is Associated with Liver Function Parameters and Prognosis in Patients with Chronic HBV Liver Disease // *Clinics in Laboratory medicine*. -2016. -62. -P. 2197-2202.
68. Kowdley K.V. Iron Overload in Patients With Chronic Liver Disease // *Gastroenterology & Hepatology*. -2016. -12. -P. 695-698.
69. Kozeniecki M., Ludke R., Kerner J., Patterson B. Micronutrients in Liver Disease: Roles, Risk Factors for Deficiency, and Recommendations for Supplementation // *Nutrition in Clinical Practice*. -2020. -35. -P. 50-62.
70. Kumar Rakesh et al. Hepatitis D virus infection: an update and challenges ahead // *Indian Journal of Medical Research*. -2017. -vol. 132. -P. 646–655.
71. Lang E., Gatidis S., Freise N.F., Bock H., Kubitz R., Lauermann C., Orth H.M., Klindt C., Schuier M., Keitel V., Reich M., Liu G., Schmidt S., Xu H.C., Qadri S.M., Herebian D., Pandyra A.A., Mayatepek E., Gulbins E., Lang F., Häussinger D., Lang K.S., Föller M., Lang P.A. Conjugated

- bilirubin triggers anemia by inducing erythrocyte death // *Hepatology*. -2015. -61. -P. 275-284.
- 72.Liu D., Cao S., Zhou Y., Xiong Y. Recent advances in endotoxin tolerance // *Journal of Cellular Biochemistry*. -2019. -vol. 120. -P. 56–70.
- 73.Liu M.X., Wen X.Y., Leung Y.K., Zheng Y.J., Jin M.S., Jin Q.L., Niu J.Q. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome: A case report and literature review // *Medicine (Baltimore)*. -2017. -96. -P. 8742.
- 74.Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amoros A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation // *Hepatology*. -2018. -vol. 67. -P. 989–1002.
- 75.Macdougall I.C. et al. ESA Use in Patients with Chronic Liver Disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. -2018. vol. 13. -no. 2. -P. 280–287.
- 76.Macdougall Iain C. et al. ESA Therapy in Patients with Chronic Liver Disease: Risks and Benefits // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN)*. -2018. -vol. 13. -no. 2. -P. 280–287.
- 77.Martin-Llahi M., Pépin M. N., Guevara M. et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a randomized study // *Gastroenterology*. -2017. -141(3). -P. 1040–1049.
- 78.Meier J.A., Bokemeyer A., Cordes F., Fuhrmann V., Schmidt H., Hüsing-Kabar A., Kabar I. Serum levels of ferritin and transferrin serve as prognostic factors for mortality and survival in patients with endstage liver disease: A propensity score-matched cohort study // *United European Gastroenterology Journal*. -2020. -8. -P. 332-339.
- 79.Mihaylova V., et al. Clinical and Laboratory Features of Anemia in Patients with Liver Cirrhosis // *Acta Medica Bulgarica*. -2025. -vol. 52. -no. 1. -P. 21–27.
- 80.Nadim M. K., Ferguson T. B., Henderson S. O. et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective // *Journal of Hepatology*. -2021. -75(1). -P. 199–210.

81. Nadim M.K. et al. Management of the hepatorenal syndrome in cirrhosis in the era of TIPS and vasoconstrictors // *Clin J Am Soc Nephrol*. -2016. 121-133
82. Nadim Mitra K. et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective // *Journal of Hepatology*. -2021. -vol. 75. -no. 1. -P. 199–210.
83. Parker R., Armstrong M.J., Bruns T., Hodson J., Rowe I.A., Corbett C.D., Reuken P.A., Gunson B.K., Houlihan D.D., Stephenson B., Malessa C., Lester W., Ferguson J.W. Reticulocyte count and hemoglobin concentration predict survival in candidates for liver transplantation // *Transplantation*. -2014. -97. -P. 463- 469.
84. Paternostro R., Kapzan L., Mandorfer M., Schwarzer R., Benedikt S., Viveiros A., Bauer D., Ferlitsch M., Zoller H., Trauner M., Ferlitsch A. Anemia and iron deficiency in compensated and decompensated cirrhosis: Prevalence and impact on clinical outcomes // *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. -35. -P.1619-1627.
85. Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review // *American Journal of Clinical Nutrition*. -2015. -102. -P. 1585-1594.
86. Piano Stefano et al. Infections and hepatorenal syndrome: a new look at an old problem // *Journal of Hepatology*. -2018. -vol. 68. -no. 5. -P. 896–904.
87. Raimondo G. et al. *Therapy-related anemia in HCV-infected patients with renal disease* // *Liver Int*. -2020. 1138-1145
88. Roh Y.S., Zhang B., Loomba R., Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration // *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*. -2015. -vol. 309. -no. 1. -P. 30–41.
89. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012 // *Hepatology*. -2013. -vol. 57. -P. 2087–2107.

90. Scheiner B., Semmler G., Maurer F., Schwabl P., Bucsics T.A., Paternostro R., Bauer D., Simbrunner B., Trauner M., Mandorfer M., Reiberger T. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease // *Liver International journal*. -2020. -40. -P.194-204.
91. Shah N., Dhar D., El Zahraa Mohammed F., Habtesion A., Davies N.A., Jover-Cobos M. et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression // *Journal of Hepatology*. -2012. -vol. 56. -no. 5. -P. 1047–1053.
92. Shah N., Mohamed F.E., Jover-Cobos M., Macnaughtan J., Davies N., Moreau R. et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis // *Liver International journal*. -2013. -vol. 33. -no. 3. -P. 398–409.
93. Singal A. K., Salameh H., Kamath P. S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalized patients in the United States // *Alimentary Pharmacology & Therapy*. -2014. -vol. 40. -P. 105–112.
94. Singh S., Manrai M., Kumar D., Srivastava S., Pathak B. Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? // *Annals of Gastroenterology*. -2020. -33. -P. 272-276.
95. Solé C., Solà E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival // *Liver International journal*. -2019. -vol. 39. -no. 7. -P. 1246–1255.
96. Stokes Michael B. et al. Hepatitis C virus–associated glomerular disease: correlating viral presence and infection with clinical features // *Kidney International*. -2016. -vol. 69. -no. 5. -P. 1025–1033.
97. Tanaka Miki et al. Direct kidney infection by hepatitis viruses and its implications in hepatitis-associated nephropathy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2017. -vol. 32. -no. 2. -P. 214–221.

98. Tandon P., Garcia-Tsao G. Renal dysfunction in cirrhosis: Pathogenesis and management // *Clin Liver Dis.* -2021.
99. Tay M.Z. et al. Cytokine Regulation in Chronic Liver Disease and Its Complications // *Frontiers in Immunology.* -2021. -vol. 12.
100. Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., Nuding S., Hofmann C., Schoelmerich J. et al. Intestinal bacterial translocation in cirrhotic rats is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defence // *Hepatology.* -2012. -vol. 55. -P. 1154–1163.
101. Triantafyllou E., Woollard K.J., McPhail M.J.W., Antoniadis C.G., Possamai L.A. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure // *Frontiers in Immunology.* -2018. -vol. 9. -P. 2948.
102. Tsai Ming-Hsien et al. Anemia in Patients with Liver Cirrhosis // *Journal of the Chinese Medical Association.* -2017. -vol. 80. -no. 3. -P. 146–153.
103. United Network for Organ Sharing (UNOS). UNOS Liver Transplant Data Registry Analysis // *UNOS Data Reports.* -2014.
104. Vela D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker // *Molecular Medicine.* -2018. -24. -P. 5.
105. Viveiros A., Finkenstedt A., Schaefer B., Mandorfer M., Scheiner B., Lehner K., Tobiasch M., Reiberger T., Tilg H., Edlinger M., Zoller H. Transferrin as a predictor of survival in cirrhosis // *Liver Transplantation.* -2018. -24. -P. 343-351.
106. Weiss G. et al. *Anemia of chronic disease: A clinical review* // *JAMA.* -2021. -P. 1031-1042.
107. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine.* – 2005. – 352. -P. 1011-1023.
108. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: Recent guidelines and beyond. *Gut.*, 2012, vol. 61, pp. 297–310

109. Wilde B., Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis // *Mediators of Inflammation*. -2019. -P. 7537649.
110. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients // *Minerva Gastroenterology & Dietology*. -2016. -vol. 62. -no. 3. -P. 253–266.
111. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. -2012. -vol. 9. -no. 7. -P. 382–391.
112. Wong Florence et al. New Diagnostic Criteria and Biomarkers of AKI in Cirrhosis // *Journal of Hepatology*. -2021.-vol. 74. -no. 6. -P. 1299–1310.
113. Woolbright B.L., Jaeschke H. The impact of sterile inflammation in acute liver injury // *Journal of Clinical Translational Research*. -2017. -vol. 3. -P. 170–188.
114. Yakut M., Özkan H.F., Karakaya M., Erdal H. Diagnostic and Prognostic Role of Serum Interleukin-6 in Malignant Transformation of Liver Cirrhosis // *Euroasian Journal of Hepatogastroenterology*. -2018. -vol. 8. -no. 1. -P. 23–30.
115. Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Starkel P., Torralba M., Schott E. et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease // *Hepatology*. -2011. -vol. 53. -P. 96–105.
116. Yang J., Yan B., Yang L., Li H., Fan Y., Zhu F., Zheng J., Ma X. Macrocytic anemia is associated with the severity of liver impairment in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis: a retrospective cross-sectional study // *BMC Gastroenterology*. -2018. -18. -P. 161.
117. Yoon H.J., Kim K., Nam Y.S., Yun J.M., Park M. Mean corpuscular volume levels and all-cause and liver cancer mortality // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. -2016. -54. -P. 1247-1257.

118. Zhangdi H.J., Su S.B., Wang F., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al.
Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis
// World Journal of Gastroenterology. -2019. -vol. 25. -no. 33. -P. 4835–
4849.