

ХОЛЕСТАЗ СИНДРОМИ БИЛАН КЕЧУВЧИ ЖИГАРНИНГ СУРУНКАЛИ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА УРСОСАН ПРЕПАРАТИ МИҚДОРИНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ ВА ТАБАҚАЛАШТИРИШ ОРҚАЛИ ҚЎЛЛАНИЛИШИ



Нурбаев Фармон Эргашович, Раупов Абдурахмон Ортик ўғли
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА УРСОСАН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА, ПУТЕМ ЗАМЕЩЕНИЯ И СТРАТИФИКАЦИИ

Нурбаев Фармон Эргашович, Раупов Абдурахмон Ортик угли
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

USE OF URSOSAN BY ALTERNATING AND STRATIFYING THE DOSE IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE WITH CHOLESTASIS SYNDROME

Nurbayev Farmon Ergashovich, Raupov Abdurakhmon Ortik ugli
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: nurboyev1962@mail.ru

Резюме. Илмий тадқиқот ишида 2021-2022 йилларда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази гастроэнтерология бўлимида стационар ва амбулатор шароитда даволанган холестаза синдроми устиворлигида кечадиган жигарнинг сурункали диффуз касалликлари бор бўлган 120 нафар беморларда проспектив таҳлил ўтказиши натижалари келтирилган.

Калим сўзлар: Холестаза, сурункали жигар касалликлари, жигар циррози, АЛТ, АСТ, ГГТП, шиқорий фосфатаза, урсосан.

Abstract. The scientific work presents the results of a study of 120 patients with chronic diffuse liver diseases with a predominance of cholestasis syndrome who received treatment in the gastroenterological department of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center.

Key words: Cholestasis, chronic liver disease, liver cirrhosis, ALT, AST, GGTP, alkaline phosphatase, ursosan.

Долзарблиги: Ҳозирги кунда ер шарининг 2 миллиардга яқин аҳолиси HBV билан зарарланган, шу жумладан 350 миллиондан кўп аҳоли сурункали жигар касалликлари билан хасталанган. HBV – инфекцияси дунё минтақаларида бир хил тарқалган эмас: Шимолий, Ғарбий, Марказий Европа ва Америкада энг кам учраса, Жанубий ва Ғарбий Европа ва Марказий Америкада ўртача учрайди. Ўрта Осиё ва Африкада эса ниҳоятда юқори даражаларда учрайди. Иқтисодий ривожланган давлатларда жигар циррози (ЖЦ) 35 ёшдан 60 ёшгача бўлганлар орасидаги 6 хил ўлим сабабларининг бири бўлиб, ҳар 100 минг аҳолига 14-30 тани ташкил қилади. Мустақил ҳамдўстлик давлатларида ЖЦ ўртача 1% аҳолида учрайди. Эркаклар ва аёллар орасидаги ўртача нисбат 3:1 ташкил этади. Ушбу касаллик асосан 40 ёшдан кейин аҳолини меҳнатга лаёқатли қатламида кўпроқ кузатилади.

Ўзбекистонда HBV билан касалланиш 2000-йилда 100 минг аҳолига 61,9 ни ташкил этган. 2001-2002 йилларда кичик ёшдаги болалар орасида режали эмлаш йўлга қўйилгани сабабли касалланиш даражаси 24,2% ва 39,2% га камайди. Академик Т.А. Даминов маълумотларига кўра 2002 йилда 215 та HCV билан касалланиш ҳолати қайд этилган. Гепатит D вируси тўлиқ дефектли бўлмагани сабабли, организмнинг бу вирус билан зарарланиши

учун гепатит В(HBsAg) нинг ҳам иштироки керак. Олинган маълумотларга кўра Россия Федерациясида 5млн. аҳоли HBsAg ташувчиси (ташувчанлик частотаси катта ёшдаги аҳоли орасида 1,8-2,4% га ошиб бормоқда, Марказий ва Шимолий-Ғарбий туманларда 11,6%, Якутияда 1,3-20% гача HBsAg ташувчилари HDV билан касалланган) ва қарийб 2 млн.га яқин аҳоли HCV ташувчи ҳисобланади (0,7-1,2% Марказий ва Шимолий-

Ғарбий туманларда, Шимолий Кавказ худудида 4,5% гача).

Бирламчи биллиар жигар циррози каби чин холестатик синдром билан кечувчи касалликларда УДХК препаратининг ижобий таъсири ишончли далиллар билан исботланган. Дархақиқат, Франция, Канада ва Шимолий Америкада 2-4 йил давомида ўтказилган тадқиқотлар оғир жигар касалликларида трансплантацияга эҳтиёж ва ўлим холатини камайганлигини кўрсатади. Жумладан, холестази синдроми устиворлигида кечадиган жигар циррози билан хасталанган 192 нафар беморларда 10 йиллик яшаш муддати УДХК препарати билан даволанганда ўртача 96% га етган, ушбу препарат билан даволанмаган беморларда эса бу кўрсаткич 46% ни ташкил этган.

Япония Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги маълумотларига кўра, биллиар жигар циррози билан хасталанган беморлар УДХК препаратини қабул қилганда гепатобиллиар функция бузилиши биокимёвий индикаторлари - АЛТ, АСТ, ГГТП ва ишқорий фосфатаза миқдорлари нормаллашиши аниқланган. Ҳозирги кунда УДХК препарати биллиар жигар циррозини даволашда биринчи қатор препарат сифатида тавсия этилган. Маълумотларга кўра Японияда биллиар жигар циррозини даволашда УДХК препаратини тавсия этилиши 85% ни ташкил этади. Ушбу препарат Шеер тавсифномасига мувофиқ касалликнинг I, II, III босқичларда қўлланилади.

Японияда аутоиммун гепатит ташхиси тасдиқланган 496 беморда УДХК препаратини қўллаш натижасида қарийб 51,2% беморнинг саломатлиги тикланганлиги исботланган. Бу эса ушбу препаратнинг биокимёвий ва иммунологик самарадолиги юқори эканлиги ва уни жигарнинг исталган аутоиммун касалликларида тавсия қилиш мумкинлигини кўрсатади. УДХК препаратини жигарнинг алкоғолли зарарланишида юқори самарадорликка эгаллиги тўғрисида бир қатор тажрибалар мавжуд. Ж.Н. Плеврис маълумотлари бўйича алкоғолли жигар циррозида препаратни қўллаш фонида клиник-биокимёвий кўрсаткичлар яхшилангани қайд этилади. Р. Беттини ва М. Горини тадқиқотларида беморлар томонидан препаратни 450 мг дозада 6 ой мобайнида қўллаш натижасида жигар фаолияти яхшилангани кузатилган. Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги даволаш стандартига мувофиқ жигарнинг бирламчи, иккиламчи ва алкоғолли циррози ҳамда номаълум этиологияли жигар циррозида УДХК препарати касалликнинг босқичи, даражаси, беморнинг вазни ва ёши, ЖИХСнинг намоён бўлишига қарамасдан суткасига 1 г 120 кун мобайнида тавсия қилинади (РФ ССВ буйруқ № 404 26.05.2006).

Мақсад. Сурункали жигар касалликларини даволашда қўлланилаётган урсосан дори восита-

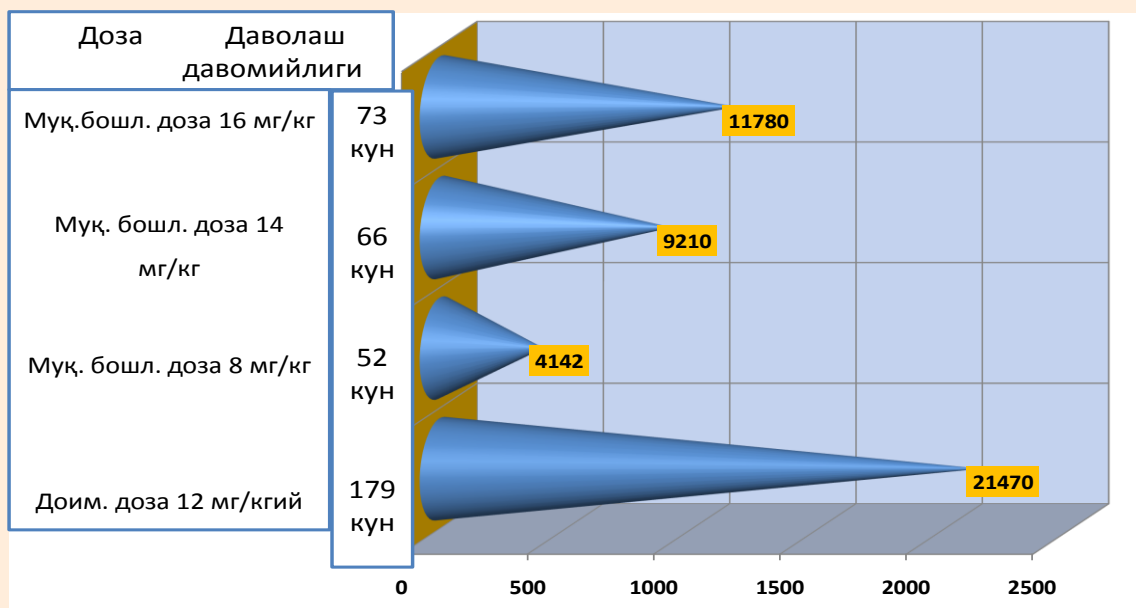
ларининг биокимёвий кўрсаткичлар миқдорга асосланиб тиббий самарадорлигини ўрганиш.

Материал ва услублар. Илмий тадқиқот ишлари Бухоро вилоят касалхонасида 2021-2022 йиллар давомида холестази синдроми устиворлигида кечадиган жигарнинг сурункали диффуз касалликлари бор бўлган Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази гастроэнтерология бўлимида стационар ва амбулатор шароитда даволанган 120 нафар беморларда проспектив таҳлил ўтказилган.

Олинган натижалар. Холестази синдроми устиворлигида кечадиган сурункали жигар касалликлари билан хасталанган беморлар комплекс давосида урсосан препаратини, анъанавий усулдан фарқли янги, табақалашган миқдорда қўллаб даволашнинг тиббий ва иқтисодий натижалари кўрсатилган. Бунда холестази синдроми устиворлигида кечадиган сурункали жигар касалликларида энг самарали ва кўп қўлланиладиган урсосан препаратини миқдори жигар холестази синдроми оғирлик даражаларига қараб аниқланган. Холестази синдроми даражалари эса клиник белгилар ва билирубин, ишқорий фосфатаза, гаммаглутамил-транспептидаза (ГГТП) каби лаборатория кўрсаткичлари даражасига қараб табақалаштирилиб, унинг энгил даражасида ушбу препаратнинг дастлабки миқдори анъанавий миқдорга нисбатан камроқ (8-10 мг/кг) ва оғир даражасида (15-18 мг/кг) эса кўпроқ бўлган. Давонинг дастлабки 30 кун мобайнида холестази синдроми клиник белгиларини ўзгариши ва лаборатория кўрсаткичларини мьёрлашувига мос равишда препарат миқдори коррекция қилинган. Баҳолаш мезонлари кўрсаткичлари нормага келган ҳолларда препарат берилиши тўхтатилган.

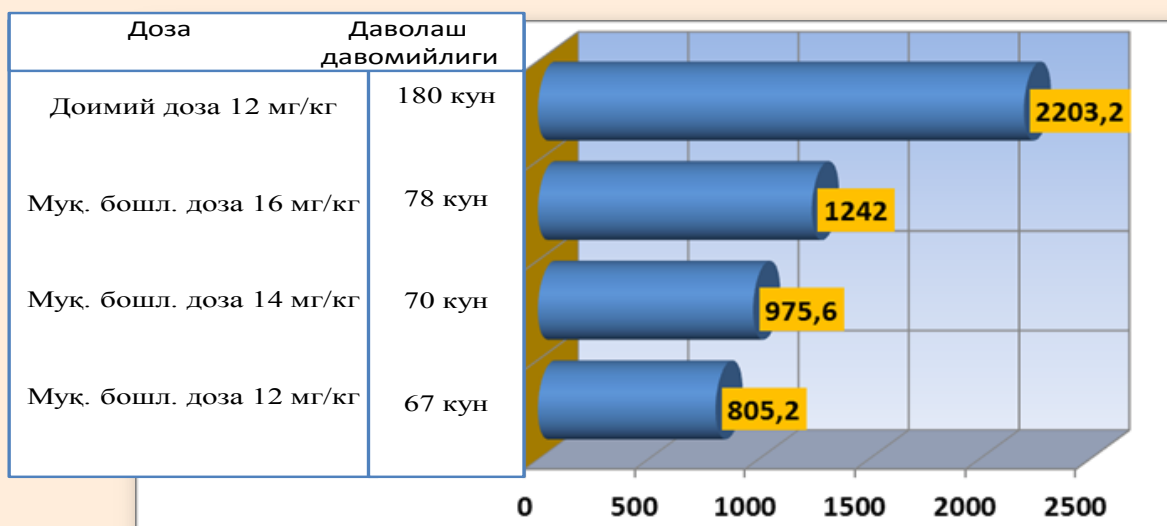
Олинган натижалар урсосан препаратини табақалашган миқдорларда қўллаш холестази синдроми белгилари ва кўрсаткичларига ижобий таъсир этишини кўрсатган. Бунда холестази синдроми энгил даражасида урсосан препаратини 8-10 мг/кг миқдорда қўллаб, ҳар ойда унинг миқдорини холестази кўрсаткичлари даражасига мос равишда 20-30% га камайтириш орқали ўтказилган даво натижаси ушбу препаратни анъанавий миқдорда (14 мг/кг) қўллангандагидек тиббий натижадорлик намоён қилган. Ўрганилаётган хасталикнинг оғир даражаларида урсосан препаратини таклиф этилаётган миқдорда қўлланганда самара анъанавий усулга нисбатан яхшироқ бўлган, ҳамда холестази синдроми кўрсаткичлари давонинг 90- кунига келиб деярли мьёр даражасига тенглашган ва препарат қўллашни бекор қилиш имконини берган. Препарат қўллаш бекор қилингандан сўнг ҳам, қарийб 180 кун мобайнида холестази синдроми клиник белгилари ва лаборатория кўрсаткичлари салбий томонга ўзгармаган.

Сурункали гепатит билан касалланган беморларни холестаза оғирлик даражасига кўра даволашда ишлатиладиган урсосаннинг курс дозалари (мг/кг да)



Расм 1. Сурункали гепатит билан касалланган беморларни холестатик синдром оғирлик даражасига кўра даволашда ишлатиладиган урсосаннинг курс дозаси (мг/кг да)

Жигар циррози В синфи билан хасталанган беморларда холестаза оғирлик даражасига қараб даволашда ишлатиладиган урсосан дори воситасининг бошланғич дозаси ва курс дозаларининг турли вариантлари (мг/кг да)



Расм 2. Жигар циррози билан касалланган беморларда холестатик синдромнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда даволашда ишлатиладиган урсосан препаратининг курс дозаси ва бошланғич дозанинг турли вариантлари (мг/кг да)

Жигар циррозининг В типиди холестаза синдроминанги ўртача ва оғир даражалари билан хасталанган беморларда урсосан препаратини таклиф этилаётган, табақалаштирилган усул орқали қўлланганда ҳам даво муддати деярли 3 ойга камайиши кузатишган. Бунда ҳам препарат

қўлланилиши тўхтатилгандан кейинги даврда холестаза синдроми клиник белгилари ва лаборатория кўрсаткичлари салбий томонга ўзгармаган.

Холестаза синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар касалликларда унинг оғирлик даражасига қараб урсосан препаратининг

суткалик микдорини табақалаштириб қўллаш, препаратни анъанавий суткалик микдорда қўллангандаги каби клиник самарадорликка эга бўлсада, даволаш муддатини сезиларли даражада қисқаришига олиб келади.

Урсосан препаратини холестаза синдроми устувор бўлган сурункали жигар касалликларида табақалаштирилган микдорларда қўллашнинг тиббий самарадорлиги билан бирга унинг иқтисодий нуқтаи назардан аҳамияти ҳам ўрганилган.

Ушбу хасталикларда урсосан препарати микдорини босқичма-босқич камайтириш холестаза синдроми оғирлик даражасига тескари боғланишга эга эканлиги туфайли беморга сарфланадиган дори воситасини сонини тежаш имконини беради. Бунда холестаза синдроминанг энгил даражасида бир бемор кесимида урсосан препарати микдорини 1532,7 мг/кг га, ўртача оғирлик даражасида – 1023 мг/кг ва оғир даражаларида – 775,4 мг/кг га тежаш имонияти кўрсатилган. Шунингдек холестаза синдроми билан кечувчи жигар циррози хасталигида тавсия этилаётган ёндашувни қўллаш унинг энгил даражасида урсосан препарати микдорини бир бемор кесимида 412.2 мг/кг, ўртача оғирлик даражасида 1249,9 мг/кг ва оғир даражасида 953,4 мг/кг га тежалганлигини кўрсатди.

Хулоса:

1. Холестаза синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар хасталикларида холестаза синдроми оғирлик даражасига қараб урсосан препарати микдорига табақалашган ёндашув, препаратни анъанавий микдорда қўлланилгандагидек тиббий самара бериши ва даволаш муддатларини қисқаришига олиб келиши кузатилади.

2. Сурункали жигар хасталикларида холестаза синдроми оғирлик даражаси кўрсатгичларига мувофиқ унинг микдорларини босқичма-босқич камайтиш ва бекор қилиш ушбу хасталикнинг оғирлик даражасидан қайтиб назар, кейинги муддатларда ушбу кўрсатгичларга салбий таъсир кўрсатмаслиги аниқланади.

3. Холестаза синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар хасталикларида холестаза синдроми оғирлик даражасига қараб урсосан препарати микдорига табақалашган ёндашув касаллик кечувига ижобий таъсир этиш билан бирга препаратга бўлган эҳтиёжни камайтириш хисобига иқтисодий самара намоён қилади.

Адабиётлар:

1. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by

the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 Oct;54(4):1433-44.

2. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Managing hepatitis C in patients with the complications of cirrhosis. *LiverInt.* 2018 Feb;38Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/liv.13636.

3. Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И., Абдукадырова М.А., Асилова М.У., Шарапов С.М. Оценка масштабов распространения HCV инфекции в республике Узбекистан. *Журнал теоретической и клинической медицины*, 2016. - №4. - С.119-122.

4. Хикматуллаева А.С. Оценка экономического бремени, обусловленного вирусными циррозами печени в Узбекистане. *Журнал теоретической и клинической медицины*, 2017. - №3. - С.110-112.

5. Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases. *J Appl Toxicol.* 2008 Mar;28(2):93-103.

6. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатова В.А. Перспективные направления в лечении хронических гепатитов В и С // *С участвага гастроэнтерол.*-2001.- № 2.-С. 39-42.

7. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006 Dec. 49 p. (SIGN publication; no. 92).

8. Guntermann K.-J., Kuenker A., Kuntz E., Dro-Yotkiz M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Review, Pharmacological reports*, 2011,63, 643-659.

9. Dhiman R.K., Chawla Y.K. Herbal medicines for liver diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 1807-1812.

10. Яковенко Э.П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени // *Укр. мед. часопис.*- 2008.- № 6.- С. 16-19.

11. Харченко Н.В. Урсодезоксихолевая кислота и препараты липосомальных форм эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с оверлен синдромами // *Журнал практического лікаря.*- 2001. № 4. С. 25-27.

12. Козько В.Н., Анцыферова Н.В., Соломенник А.О. и др. Клиническая эффективность урсодезоксихолевой кислоты у больных хроническим гепатитом С // *Научные ведомости I | Серия Медицина. Фармация.* -2013.- № 11.- Выпуск 22.-С.123-127.

13. Makino I, Tanaka H. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты // *Ліки України.*- 2009.- №6.- С.102-105.

14. Дроговоз С.М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты // *Провизор.*- 2008.- № 9.- С.17-19.

15. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты // *Сучаснага гастроэнтерол.*- 2004.- № 3.- С. 60-61.

16. Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Оценка способа эффективной терапии урсосаном при ХЗП; Терапевтический вестник Узбекистана. Тошкент -2014.- №4.-С. 26-29.
17. Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике хронических гепатитов В и С в первичном звене здравоохранения \Под рук. Асадова Д.А. Т. 2013. 47с.
18. «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике» Приказ №5 от 5.01.2012 Минздрав РУз.
19. Kutala BK, Mourri F, Castelnau C et al.Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapies in patients with advanced liver disease in a real-life cohort.Hepat Med. 2017 Dec 18;9:67-73. doi: 10.2147/HMER.S149578.
20. Suda G, Ogawa K, Morikawa K, Sakamoto N.Treatment of hepatitis C in special populations.J Gastroenterol.2018 Jan 3.doi: 10.1007/s00535-017-1427-x.
21. Aspinall AI, Shaheen AA, Kochaksaraei GS et al. Real-world treatment of hepatitis C with second-generation direct-acting antivirals: initial results from a multicentre Canadian retrospective cohort of diverse patients.CMAJ Open. 2018 Jan 5;6(1):E12-E18. doi: 10.9778/cmajo.20170059.
22. Hézode C.Treatment of hepatitis C: Results in real life.Liver Int. 2018 Feb;38Suppl 1:21-27. doi: 10.1111/liv.13638.
23. Calvaruso V, Petta S, Craxi A.Is global elimination of HCV realistic?Liver Int. 2018 Feb;38Suppl 1:40-46. doi: 10.1111/liv.13668.
24. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:W97–W528.
25. Ji F, Wei B, Yeo YH et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia.AlimentPharmacolTher.2018 Jan 12. doi: 10.1111/apt.14507.
26. Нурбаев Ф.Э., Сулейманов С.Ф., Садыкова С.Ш., Махмудов Б.Ф., Хикматов Б.Ф., Муродова Г.Я. «Эндогенная интоксикация как фактор развития внутривнутрипеченочного холестаза при хроническом гепатите «В» // «Актуальные проблемы медицины» 2012. № 1-2 133-135 стр. Полтава.
27. Нурбаев Ф.Э. “ A new approach in the ursotherapy of bilious form of aagenaes syndrome» The Fourth European Conference on Diologi and Medikal 2015. 104-105стр.Австрия.Вена.
- 28.Нурбаев Ф.Э.,Жумаев Б.З., Солиев О.О, Савронов Э.Э. Хожиметов А.А., Ахмадалиев Н.Н.“Значение изменений активности ферментов с различной внутриклеточной локализации у больных вирусным гепатитом В»Научный журнал. Инфекция, иммунитет и фармакология.2010 №5. 53-55 стр. г. Ташкент.
29. Нурбаев Ф.Э., Рахматова Д.Б., Савронов Э.Э., Солиев О.О.«Выбор назначения гепатопротекторов у больных хроническими заболеваниями печени» Научный журнал. Проблемы биологии и медицины 2011. №1. 26-29стр. г. Самарканд

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА УРСОСАН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА, ПУТЕМ ЗАМЕЩЕНИЯ И СТРАТИФИКАЦИИ

Нурбаев Ф.Э., Раупов А.О.

Резюме. В научной работе приведены результаты исследования 120 больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с преобладанием синдрома холестаза получивших лечение в гастроэнтерологическом отделении Бухарского областного многопрофильного медицинского центра.

Ключевые слова: Холестаз, хронические заболевания печени, цирроз печени, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, урсосан.