

## “Холестаза Синдроми Билан Кечувчи Жигарнинг Сурункали Касалликлари Билан Хасталанган Беморларда Урсосан Препарати Микдорини Муқобиллаштириш Ва Табақалаштириш Орқали Қўлланиши ”

*Нурбаев Ф. Э<sup>1</sup>, Раунов. А. О<sup>2</sup>*

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. Эркалар 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 Д 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 ҳудудида 4,5% гача).

Бирламчи биллиар жигар циррози каби чин холестатик синдром билан кечувчи касалликларда УДХК препаратининг ижобий таъсири ишончли далиллар билан исботланган. Дарҳақиқат, Франция, Канада ва Шимолий Америкада 2-4 йил давомида ўтказилган тадқиқотлар оғир жигар касалликларида трансплантацияга эҳтиёж ва ўлим ҳолатини камайганлигини кўрсатади. Жумладан, холестаза 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 микдорлари 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

<sup>1, 2</sup> Бухоро давлат тиббиёт институти



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 кузатишган. 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 қарамадан суткасига 1 г 120 кун мобайнида тавсия қилинади (РФ ССВ буйруқ № 404 26.05.2006).

**Мақсад:** Сурункали жигар касалликларини даволашда қўлланилаётган урсосан дори воситаларининг биокимёвий кўрсаткичлар миқдорга асосланиб тиббий самарадорлигини ўрганиш.

### **Материал ва услублар:**

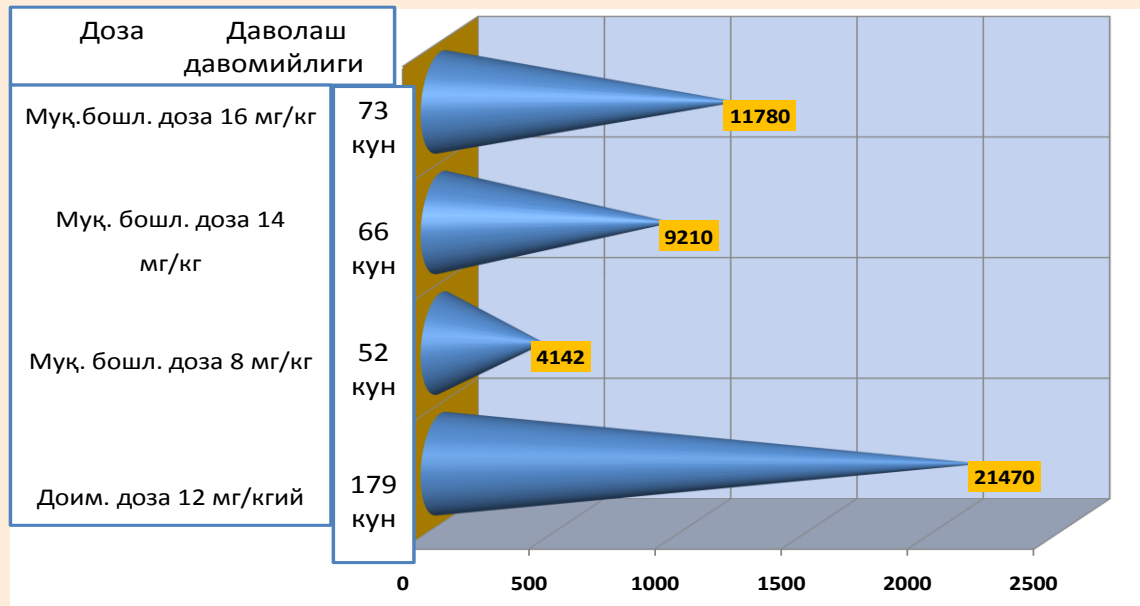
Илмий тадқиқот ишлари Бухоро вилоят касалхонасида 2021-2022 йиллар давомида холестази синдроми устиворлигида кечадиган жигарнинг сурункали диффуз касалликлари бор бўлган Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази гастроэнтерология бўлимида стационар ва амбулатор шароитда даволанган 120 нафар беморларда 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, ишкорий фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза (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 мўрлашувига 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 мўр 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.



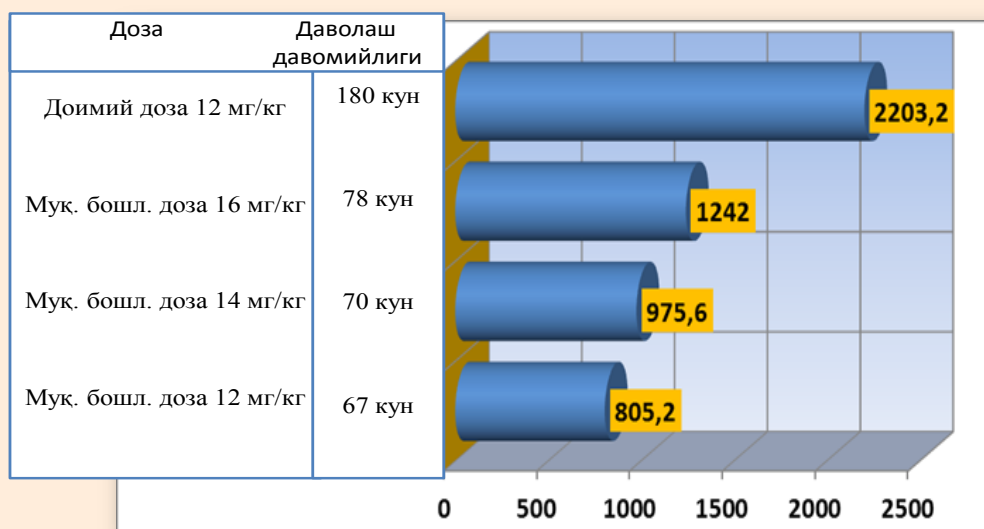
**Сурункали гепатит билан касалланган беморларни холестаза оғирлик даражасига кўра даволашда ишлатиладиган урсосаннинг курс дозалари (мг/кг да)**



1-

расм. 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)**



2-расм. 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 типидида холестаза синдромининг 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.



Холестаз синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар касалликларда унинг оғирлик даражасига қараб урсосан препаратининг суткалик миқдорини табақалаштириб қўллаш, препаратни анъанавий суткалик миқдорда қўллангандаги каби клиник самарадорликка эга бўлсада, даволаш муддатини сезиларли даражада қисқаришига олиб келади.

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

Ушбу хасталикларда урсосан препарати миқдорини босқичма-босқич камайтириш холестаз синдроми оғирлик даражасига тескари боғланишга эга эканлиги туфайли беморга сарфланадиган дори воситасини сонини тежаш имконини беради. Бунда холестаз синдромининг энгил даражасида бир бемор кесимида урсосан препарати миқдорини 1532,7 мг/кг га, ўртача оғирлик даражасида – 1023 мг/кг ва оғир даражаларида – 775,4 мг/кг га тежаш имонияти кўрсатилган. Шунингдек холестаз синдроми билан кечувчи жигар циррози хасталигида тавсия этилаётган ёндашувни қўллаш унинг энгил даражасида урсосан препарати миқдорини 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. Холестаз синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар хасталикларида холестаз синдроми оғирлик даражасига қараб урсосан препарати миқдорига табақалашган ёндашув, препаратни анъанавий миқдорда қўлланилгандагидек тиббий самара бериши ва даволаш муддатларини қисқаришига олиб келиши кузатилади.
2. Сурункали жигар хасталикларида холестаз синдроми оғирлик даражаси кўрсаткичларига мувофиқ унинг миқдорларини босқичма-босқич камайтиш ва бекор қилиш ушбу хасталикнинг оғирлик даражасидан қатъий назар, кейинги муддатларда ушбу кўрсаткичларга салбий таъсир кўрсатмаслиги аниқланади.
3. Холестаз синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар хасталикларида холестаз синдроми оғирлик даражасига қараб урсосан препарати миқдорига табақалашган ёндашув касаллик кечувига ижобий таъсир этиш билан бирга препаратга бўлган эҳтиёжни камайтириш ҳисобига иқтисодий самара намоён қилади

## Адабиётлар рўйхати.

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. 6.Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатова В.А. Перспективы направления лечения хронических гепатитов ВиС // *Сучасна гастроентерол.* — 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 практичного 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 // Сучасна гастроентерол.— 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, Mouri 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, Craxì 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. Re-treatment 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.Aliment Pharmacol Ther.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 внутрипеченочного холестаза при



хроническом гепатите «В»Актуальни роблеми сучасной медицины 2012. № 1-2 133-135 стрПалтава.

27. Нурбаев Ф.Э. “ A nev approach in the ursotherapy of bilious form of aagenaes syndrome» The Fourthh 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 ст Ташкент.
29. Нурбаев Ф.Э.,Рахматова Д.Б., Савронов Э.Э., Солиев О.О.«Выбор назначение гепатопротекторов у больных хроническими заболеваниями печени»Научный журнал. Проблемы биологии и медицины 2011. №1. 26-29 стр.Самарканд

