

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2023 №7

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

редакционно-издательского отдела  
Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации

Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года

реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,

Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе  
редакционно-издательского отдела ТМА.  
100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

Вестник ТМА № 7, 2023

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор**

проф. А.К. Шадманов

**Заместитель главного редактора**

проф. О.Р.Тешаев

**Ответственный секретарь**

проф. Ф.Х.Иноятова

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ**

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция)

проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

**Члены редакционного совета**

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Хамдамов Б.З. (Бухара)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

Axtamova O. THE ASSOCIATION BETWEEN ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES AND BACTERIAL VAGINITIS	Ahtamova O. HOMILADORLIKNING YOMON NATIJALARI VA BAKTERIAL VAGINIT O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK	91
Бекметов Р.А., Бабажанов Қ.Б. ЖАРОҲАТДАН КЕЙИН ЮЗАГА КЕЛГАН КОКСАРТРОЗДА ЧАНОҚ СОН БЎҒИМИ КАПСУЛАСИДА ЮЗАГА КЕЛГАН МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР	Bekmetov R.A., Babadzhanov G.B. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ARTICULAR CAPSULE IN POSTTRAUMATIC COXARTHROSIS	94
Бобомуратов Т.А., Каримова Н.А., Турсунбаев А.К., Хабибуллаева Б.Р. ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ	Bobomuratov T.A., Karimova N.A., Tursunbaev A.K., Khabibullaeva B.R. CARDIAC PATHOLOGY IN COVID-19 IN CHILDREN	99
Жаббаров О.О., Кенжаев М.Л., Турсунова Л.Д. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ALUINS/DELI>D ГЕНА ACE И PRO12ALA ГЕНА PPARG2 ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА	Zhabbarov O.O., Kenzhaev M.L., Tursunova L.D. ASSOCIATION OF ALUINS/DELI>D POLYMORPHIC MARKERS OF THE ACE GENE AND PRO12ALA OF THE PPARG2 GENE IN DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DM	103
Зайниев А.Ф., Курбаниязов З.Б., Бабажанов А.С., Тухтаев Ж.К. ОСОБЕННОСТИ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ	Zayniyev A.F., Kurbaniyazov Z.B., Babajanov A.S., Tuxtayev J.K. FEATURES OF PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS WITH TOXIC GOITER	108
Индиаминов С.И., Шопўлатов И.Б., Кушбаков А.М. ТЎМТОҚ ВОСИТАЛАР ТАЪСИРИ БИЛАН БОҒЛИҚ КАФТ СУЯКЛАРИ СИНИШЛАРИНИНГ СУД ТИББИЙ ЖИҲАТЛАРИ	Indiaminov S.I., Shopulatov I.B., Kushbakov A.M. FORENSIC ASPECTS OF VOLAR FRACTURES ASSOCIATED WITH THE IMPACT OF BLUNT OBJECTS	114
Lutfullayev G.U., Yunusova N.A. SENSORINEURAL HEARING LOSS: AN OBSERVATIONAL STUDY	Lutfullayev G.U., Yunusova N.A. SENSORINEURAL ESHITISH HALOKATI: KUZATUV TADQIQOTI	119
Муротов Т.М.Н., Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Ирнараров Ш.О., Игамкулов Б.З. ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО СОЛЕВОГО РАСТВОРА (7%) НА ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ И МОЗГОВОЕ ПЕРФУЗИОННОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ	Murotov T.M.N., Avakov V.E., Ibragimov N.K., Irnazarov Sh.O., Igamkulov B.Z. EFFECT OF HYPERTONIC SALINE SOLUTION (7%) ON INTRACRANIAL PRESSURE AND CEREBRAL PERFUSION PRESSURE IN PATIENTS WITH ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY	123
Мухаммадиева С.М., Шоджалилов Ш.Ш., Исакова Э.И., Исакова М.Б., Иброхимов А.И. ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ КЎП ТАРМОҚЛИ КЛИНИКАСИ РЕВМАТОЛОГИЯ БЎЛИМИДА АКСИАЛ СПОНДИЛОАРТРИТ КЛИНИК БЕЛГИЛАРИНИНГ УЧРАШИ	Mukhammadieva S.M., Shodjalilov Sh.Sh., Isakova E.I., Isakova M.B., Ibroximov A.I. CLINICAL SIGNS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN THE DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY OF THE MULTIDISCIPLINARY CLINIC OF THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY	129
Насиров Т.К., Якубов Х.Х. НЕКОТОРЫЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ	Nasirov T.K., Yakubov Kh.Kh. SOME FORENSIC MEDICAL ASPECTS OF EVALUATING THE CONSEQUENCES OF A MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY	134
Парпибаева Д.А., Салимова Н.Д., Эргашов Н.Ш., Турбанова У.В. ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ: ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ	Parpibaeva D.A., Salimova N.D., Ergashov N.Sh., Turbanova U.V. FIBROSIS OF THE LIVER: PRIORITY AREAS OF THERAPY	137
Рахимов И.Р., Бабажанов Г.Б. ХОЛЕДОХОЛИТИАЗДА ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИДА ЮЗАГА КЕЛАДИГАН МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР	Rakhimov I.R., Babadzhanov G.B. MORPHOLOGICAL CHANGES OCCURRING IN THE PANCREAS IN CHOLEDOCHOLITHIASIS	142
Сабиров У.Ю., Муминова С.Р., Тоиров Б.А. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ	Sabirov U.Yu., Muminova S.R., Toirov B.A. CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF ACNE	146

**ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ: ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ**

Парпибаева Д.А., Салимова Н.Д., Эргашов Н.Ш., Турбанова У.В.

**JIGAR FIBROZI: TERAPIYANING USTIVOR YO'NALISHLARI**

Parpiboeva D.A., Salimova N.D., Ergashov N.Sh., Turbanova U.V.

**FIBROSIS OF THE LIVER: PRIORITY AREAS OF THERAPY**

Parpibaeva D.A., Salimova N.D., Ergashov N.Sh., Turbanova U.V.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** surunkali virusli gepatit bilan og'rigan bemorlarda jigar fibrozining oldini olish uchun ursodezoksixol kislotasi (ursosan) dozasiga qarab terapiyani optimallashtirish. **Material va usullar:** surunkali gepatit C bilan og'rigan 75 nafar bemor tekshirildi, ular klinik, anamnestic, epidemiologik, biokimyoviy va instrumental tadqiqotlar o'tkazildi. **Natijalar:** surunkali virusli gepatit CVGda ursodezoksixol kislotasini qabul qilish jigarda yallig'lanish jarayonlari faolligini pasayishiga olib keladi. Ursosanni qabul qilishda jigar fibrozining rivojlanishi kuzatilmadi, shuning uchun kuzatilgan ijobiy o'zgarishlar to'g'ridan-to'g'ri potentsial gepatoprotektor sifatida ushbu preparatning ta'siriga bog'liq bo'lishi kerak. **Xulosa:** ursodezoksixol kislotasining yuqori dozasini qabul qilish, antiviral ta'sirning yo'qligi-ga qaramay, surunkali gepatitning faolligi va jigarda fibroz jarayonining ijobiy tendentsiyasiga ega.

**Kalit so'zlar:** gepatoprotektorlar, surunkali gepatit, jigar fibrozi.

**Objective:** Optimization of therapy depending on the dose of ursodeoxycholic acid (ursosan) for the prevention of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. **Material and methods:** 75 patients with chronic hepatitis C were examined, who underwent clinical, anamnestic, epidemiological, biochemical, and instrumental studies. **Results:** taking ursodeoxycholic acid in chronic viral hepatitis CVH leads to a decrease in the activity of inflammatory processes in the liver. While taking ursosan, there was no progression of liver fibrosis, so the observed positive changes should be attributed directly to the effects of this drug as a potential hepatoprotector. **Conclusions:** Taking an increased dose of ursodeoxycholic acid, despite the absence of an antiviral effect, tends to have a positive trend in the activity of chronic hepatitis and the process of fibrosis in the liver.

**Key words:** hepatoprotectors, chronic hepatitis, liver fibrosis.

Хронические диффузные заболевания печени, основную долю которых составляют вирусные поражения, являются актуальной проблемой современной гепатологии. В последние годы в индустриально развитых странах отмечается увеличение заболеваемости вирусными гепатитами В и С, которые при хроническом течении в 30% случаев вызывают развитие цирроза печени (ЦП) [9]. По данным мировой литературы, лишь за один день от вирусного гепатита и его осложнений погибают больше людей, чем от СПИДа в течение года. Гепатотропные вирусы вызывают хроническое воспаление печени с развитием фиброза. Выраженный фиброз в свою очередь вызывает нарушение архитектоники органа (дольковой структуры – цирроз печени), что сопровождается повышением внутривисцерального сопротивления току крови, с последующим развитием портальной гипертензии [8].

Важной клинической задачей врача при обследовании пациента с таким заболеванием, наряду с выявлением причины, является оценка его стадии и определение активности некрозо-воспалительной реакции в ткани печени, что способствует оперативному выбору тактики лечения, улучшению качества и продлению жизни пациента. Основной путь прогрессирования хронического вирусного гепатита – процесс фиброгенеза. Завершающая стадия фиброза печени (ФП) – цирроз, который, как правило, клинически манифестируется своими осложнениями (печеночная недостаточность и портальная гипертензия), что во многом предопределяет плохой

жизненный прогноз и короткие сроки выживаемости этой категории больных.

Вирусный гепатит представляет собой диффузную воспалительную реакцию печеночной ткани, индуцированную инфекцией, т.е. гепатотропными вирусами. В случае персистенции вируса гепатита С иммунное воспаление формирует патогенетическую основу фиброгенеза, вследствие чего наступает цирротическая трансформация и развитие гепатоцеллюлярной карциномы [1,4].

Патофизиология. Активация печеночных периваскулярных stellatных клеток Ито, которые накапливают жир, инициирует фиброз. Они пролиферируют, становятся контрактильными и называются миофибробластами. Эти клетки продуцируют избыточное количество аномального матрикса (состоящего из коллагена, других гликопротеинов и гликанов) и матриксцеллюлярных протеинов. Купферовские клетки (резидентные макрофаги) повреждают гепатоциты, тромбоциты и лейкоциты. В результате увеличивается количество реактивных кислородных форм и медиаторов воспаления (например, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста, фактор роста соединительной ткани).

Таким образом, активация stellatных клеток приводит к нарушениям как в композиции, так и в количестве внеклеточного матрикса. Миофибробласты, стимулируемые эндотелином-1, вносят свой вклад в повышение резистентности портальной вены и повышают плотность аномаль-

ного матрикса. Фиброзные тракты соединяют ветви приносящих портальных вен и выносящих печеночных вен, которые идут в обход гепатоцитов, ограничивая их кровоснабжение.

Морфогенез хронического гепатита (ХГ) можно рассматривать по трем взаимосвязанным составляющим: поражение гепатоцитов, реакция непаренхиматозных клеточных популяций печени и ремоделирование соединительной ткани – развитие фиброза. Эволюция фиброза при ХГ представляется как первичный фиброз портальных трактов, последующее распространение по направлению к центральной вене и соседним портальным трактам с образованием портопортальных и портоцентральных септ [6].

Следовательно, фиброз вносит свою роль как в ишемию гепатоцитов (вызывая гепатоцеллюлярную дисфункцию), так и в портальную гипертензию. Выраженность ишемии и портальной гипертензии определяет степень поражения печени. Например, врожденный печеночный фиброз поражает ветви портальных вен и в основном не затрагивает паренхиму. Результатом является портальная гипертензия с умеренным нарушением гепатоцеллюлярной функции.

За последние три десятилетия оценка значения ФП в практической медицине претерпела кардинальные изменения: от «стабильного состояния, отражающего излечение с анатомическим дефектом» до «жизненно важного, динамичного синдрома практической гепатологии, определяющего прогноз больных с хроническими заболеваниями печени».

Предикторами фиброза печени, ассоциированных с увеличением скорости развития является индивидуальный прогноз пациента: длительность воздействия этиологического фактора, пожилой возраст на момент заражения, мужской, пол, генотип вируса (НСV-1), высокий уровень вирусемии, другие сопутствующие вирусы (микст-гепатиты, ВИЧ), холестаза, инсулинорезистентность, синдром перегрузки железом, сопутствующая сердечная недостаточность, злоупотребление алкоголем (более 50 г в день) [2,7]. По данным литературы, усиление фиброза в печени достоверно взаимосвязано с индексом массы тела пациента, тромбоцитопенией, увеличением СОЭ, гипербилирубинемией, гипопальбуциемией [2].

Таким образом, патогенез ФП на сегодняшний день рассматривается как эволюционный процесс, включающий интимные взаимодействия всех клеток печени (звездчатых клеток, клеток Ито, макрофагов, эндотелиоцитов) и представляющий собой последовательную цепь событий: повреждение, активацию фиброзопродуцирующих клеток, эндотелиальную дисфункцию, развитие внутрипеченочной (синусоидальной) портальной гипертензии, стимуляцию неоангиогенеза с последующим накоплением соединительной ткани в органе. Соответственно, предикторами активного фиброгенеза будут являться не только факторы, стимулирующие рост соединительной ткани, но и причины,

усугубляющие вышеописанные факторы этого многогранного процесса [10]. Существуют экспериментальные доказательства обратимости процессов ФП и цирроза [6,10]. Достигнутый прогресс привел к пониманию того, что эффективная этиотропная и антифибротическая терапия существенно изменит ведение таких пациентов и обеспечит благоприятный прогноз даже при уже развившемся ЦП. В то же время клиническая картина ФП, методы его неинвазивной диагностики и динамического контроля, а также возможности фармакологического действия остаются во многом малоизученными [7].

Весомыми аргументами в пользу необходимости изучения фиброза печени служат следующие обстоятельства: пациенты с выраженным фиброзом, которые входят в группу высокого риска развития осложнений цирроза и рака печени [9], тяжелый фиброз влияет на эффективность лечения, удлиняет сроки терапии и способствует назначению увеличенных доз препаратов [6,8]. Следовательно, оптимизация антифибротической терапии дает возможность обратного развития фиброза на фоне лечения [4,10].

В этой связи ранняя диагностика, определение лабораторных маркеров фиброза, разработка и внедрение малоинвазивных, эффективных и доступных методов оценки выраженности и темпов прогрессирования ФП, а также его коррекция лекарственными препаратами представляются очень важной задачей современной практической гепатологии [9,10]. При выборе приоритетных направлений терапии все основные клинико-биохимические синдромы следует рассмотреть с точки зрения их влияния на фиброгенез (синдром цитолиза, внутрипеченочный холестаза) [6,9,10]. Целью патогенетического лечения являются восстановление мембран гепатоцитов и, как следствие, уменьшение цитолиза, уменьшение повреждения печени, снижение риска осложнений. Следовательно, выбор препаратов должен определяться наличием доказательной базы, сформированной на основании имеющихся качественных клинических исследований (КИ) [3].

Все лекарственные средства для терапии фиброза теоретически можно разделить на две большие группы: препараты, действующие на конкретные механизмы фиброгенеза, и препараты неспецифического действия [4]. К препаратам, действующим на конкретные механизмы фиброгенеза, относят интерфероны, синтетические аналоги нуклеозидов, препараты урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) [7,6], препараты, снижающие концентрацию ФНО-α (пентоксифиллин), препараты, подавляющие избыточную активацию макрофагов (ингибиторы рецепторов ангиотензина) [5], антагонисты эндотелина (бозентан). К препаратам неспецифического действия относят мембраностабилизаторы и антиоксиданты и флавоноиды [5,7].

Для эффективного воздействия на многокомпонентный механизм развития фиброзных изменений печени целесообразно применение препаратов, воздействующих на большинство значимых этапов фи-



брогенеза. Именно поэтому в основных требованиях к идеальному гепатопротектору (согласно R. Preisig) одним из пунктов является адекватное подавление фиброгенеза.

Согласно рандомизированным КИ, наиболее полно этим требованиям отвечает урсодезоксихолиевая кислота. УДХК стабилизирует мембраны гепатоцитов и холангиоцитов, оказывает прямое цитопротективное действие, обладает холелитолитическими, желчегонными, гепатопротективными, гипохолестеринемическими свойствами [2,4,8]. УДХК была идентифицирована в 1902 г. из желчи белого медведя Хаммарстеном и выделена и кристаллизована Шодой [7]. УДХК используется во всем мире для лечения хронических заболеваний печени [8]. Следовательно, поиск оптимизированной терапии на многокомпонентный механизм развития фиброзных изменений печени актуален и требует новейших исследований.

#### Цель исследования

Оптимизация терапии в зависимости от дозы УДХК (урсосана) для профилактики фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом.

#### Материал и методы

Исследование основано на общенаучных методах, данных научной литературы, результатах собственных клинико-лабораторных и инструментальных наблюдений, включающих общеклиническое обследование. На базе НИИЭМИЗ Республики Узбекистан обследованы 75 больных ХГС (49% мужчин и 51% женщин) в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст 42,5±8,75 года). Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности. По данным клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических, инструментальных исследований согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994), у 78% пациентов гепатит С был впервые диагностирован при скрининговом обследовании на маркеры вирусов гепатита, 22% пациентов целенаправленно проходили обследование из-за наличия определенных клинико-лабораторных нарушений (умеренное повышение активности АЛТ, обнаружение гепатомегалии по данным УЗИ, иногда – астеновегетативный и диспепсический синдромы).

Критериями исключения пациентов из исследования служили субкомпенсированный и декомпенсированный цирроз печени (по Child – Pugh, 1973), хронический алкоголизм, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев (8 женщин и 22 мужчины). Серологические и биохимические исследования проводились в клинике Медицинского центра «Иродамед». ХГС диагностировался на основании обнаружения в крови маркеров вируса: метод иммуноферментного анализа (ИФА) серологических маркеров к HCV и обнаружение РНК возбудителя в сыворотке крови большого методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Клинико-лабораторное обследование проводили до начала терапии и через 4 недели. Стандартное

клинико-биохимическое исследование включало общепринятые клинические параметры и оценку биохимических показателей (АЛТ, АСТ, фракции билирубина, общий белок и альбумин, глюкоза, тромбоциты). Вариации встречаемости генотипов HCV у пациентов с ХГ выглядят следующим образом: HCV-1 – 50%, HCV-2 – 10%, HCV-3 – 40%. Достоверной разницы в частоте встречаемости генотипов у мужчин и женщин не выявлено ( $p=0,78$ ). Сроки заболевания: течение HCV-инфекции до 2-х лет зарегистрировано у 30%, от 2-х до 5 лет – у 35%, от 5 до 10 лет – у 20,2%, более 10 лет – у 14,8%. Длительность ХГС в среднем составила 5,4±0,9 года.

В качестве референсного метода оценки выраженности фиброза была использована ультразвуковая эластометрия (УЗЭ) печени с оценкой плотности печени по шкале «Metavir». Диагностику проводили с помощью аппарата Fibrosan 502 (Echosens, Франция). Оцениваемый объем печени при этом методе в 200-300 раз больше, чем объем образца биоптата.

Для оценки стадии ФП у обследованных методом УЗЭ были использованы пороговые значения, предложенные гепатологами В.Т. Ивашкиным, Ч.С. Павловым [6]. Эти величины очень близки к тем, которые используют некоторые зарубежные исследователи [2]. Если показатель плотности по данным УЗЭ был менее 5,8 кПа, делали вывод об отсутствии фиброза (стадия F0). Если показатели были в интервале от 5,8 до 7,1 кПа, то можно делать вывод о I стадии фиброза (F1). Показатели эластичности печени от 7,2 до 9,5 кПа позволяют сделать вывод о II стадии фиброза (F2), при показателях от 9,6 до 12,5 кПа диагностируют III стадию фиброза (F3). Если плотность печени превышала 12,5 кПа, определяли цирроз печени (F4).

По результатам исследования пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от данных фиброэластометрии, т.е. стадии фиброза. Подгруппа F0 с нормальной плотностью печени включала 29 (38%) обследованных. Следующая подгруппа пациенты с фиброзом стадии F1-F4 – 47 (62%) пациента. Фиброз I степени (F1) выявлен у 17 (23%) больных. II стадия (F2) диагностирована у 13 (17%) участников исследования, III стадия (F3) – у 5 (7%), 11 (15%) больных имели фиброз IV стадии (F4), что соответствует ЦП в исходе ХГ.

Обследованные больные на фоне базисной терапии получали стандартное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Принцип разделения больных на группы зависел от стадии фиброза и суточной дозировки УДХК на фоне стандартной терапии. 38 пациентов 1-й группы на фоне базисной терапии согласно клиническим рекомендациям принимали УДХК (урсосан) в дозе 500 мг/сут, 37 больных 2-й группы получали этот препарат в дозе 1000 мг/сут. Клинико-лабораторное обследование проводили до начала лечения и через 4, 8 и 12 недель.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистических программ. Критический уровень

значимости принимали равным 0,05. Проверку на соответствие распределения нормальному для последующего анализа количественных переменных проводили при помощи одновыборного критерия Колмогорова – Смирнова.

Результаты исследования

У пациентов был достоверно повышен уровень трансаминаз АЛТ и АСТ, что свидетельствует о наличии синдрома цитолиза. У 33% обследованных лиц гиперферментемия отсутствовала. Средний уровень АЛТ у больных ХГ в 3,2 раза превышал контрольное значение и составлял 58% ( $p < 0,001$ ). Концентрация АСТ была почти в 2 раза выше, чем у здоровых – 37% ( $p < 0,001$ ). Выраженное повышение гипербилирубинемии за счет содержания конъюгированного билирубина подтверждает наличие холестатического синдрома у больных ХГ. Среднее содержание конъюгированного билирубина у лиц этой группы было равно 4,0 мкмоль/л ( $p = 0,005$ ), при этом гипербилирубинемия имели 20% больных ХГ. Уменьшение количества тромбоцитов наблюдалось у 15% пациентов с ХГ ( $p = 0,04$ ). У мужчин с ХГ уровень АЛТ ( $p = 0,001$ ), АСТ ( $p = 0,04$ ), концентрация прямого билирубина ( $p = 0,01$ ) были значительно выше, чем у женщин. Эти данные свидетельствуют о корреляции выраженности синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимального воспаления при ХГ с мужским полом. При анализе биохимических параметров, отражающих функцию печени в зависимости от уровня вирусемии у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (ВН) (медиана –  $5,65 \times 10^6$  копий/мл), отмечено более значительное повышение уровней цитолитических ферментов АЛТ и АСТ, концентрации общего прямого билирубина (соответственно  $p = 0,01$  и  $p = 0,04$ ), чем у больных, имеющих низкий уровень вирусемии, что свидетельствует об ассоциации выраженности синдромов цитолиза и холестаза с высокой ВН.

Как показали полученные нами результаты, с увеличением возраста наблюдалось нарастание фиброза особенно значимо при переходе в выраженную стадию (F3) из умеренной (F1–2) ( $p = 0,04$ ), что подтверждается корреляционным анализом между возрастом и стадией заболевания ( $p = 0,01$ ). Плотность печени у мужчин ( $n = 37$ ) по данным УЗЭ составляла 7,8 (6,5; 10,15) кПа и была значимо больше, чем у женщин ( $n = 38$ ) – 6,75 (5,5; 8,7) кПа ( $p = 0,03$ ). То есть, у мужчин наблюдались более выраженные признаки ФП.

Среди пациентов с ХВГ составила генотип HCV-1 встречался у 50%, HCV-2 – у 10% и HCV-3 – у 40%. Достоверной разницы в частоте встречаемости генотипов у мужчин и женщин не выявлено ( $p = 0,78$ ). Анализ распределения генотипов HCV в подгруппе больных с отсутствием фиброза (F0) и у пациентов со стадиями F1–4 не выявил достоверной разницы в частоте встречаемости HCV-1, HCV-2 и HCV-3 ( $p = 0,78$ ). Плотность печени по данным УЗЭ в подгруппе больных с генотипом HCV-1 в среднем составила 6,65 (5,3; 7,8) кПа, значимых не отличаясь от таковой у пациентов с генотипами HCV-2 и HCV-3,

у которых этот показатель в среднем был равен 6,7 (5,5; 8,3) кПа ( $p = 0,9$ ). Таким образом, параметры фиброза у пациентов с разными генотипами вируса достоверно не различались.

Уровень вирусемии у пациентов составил в среднем  $3,75 (1,3; 8,8) \times 10^6$  копий/мл. Показатели демонстрировали большие разбросы значений. ВН у 67% больных была высокой – выше  $2 \times 10^6$  копий/мл и в среднем составляла  $5,65 (3,45; 14,0) \times 10^6$  копий/мл. У 33% пациентов уровень вирусемии был низкий – ниже  $2 \times 10^6$  копий/мл, в среднем –  $0,92 (0,35; 1,2) \times 10^6$  копий/мл. ВН у мужчин с ХГ составляла  $5,9 (2,1; 15) \times 10^6$  копий/мл и была почти в 2 раза выше, чем у женщин –  $3,0 (1; 5,1) \times 10^6$  копий/мл ( $p = 0,004$ ). Самым высоким уровнем вирусемии был у пациентов со стадией F4 и имел значения  $6,4 (3,2; 41,7) \times 10^6$  копий/мл ( $p = 0,04$ ). Плотность печени по данным УЗЭ в подгруппе больных с низкой ВН (медиана –  $0,92 \times 10^6$  копий/мл) составила 6,3 (5,0; 8,6) кПа, у пациентов с высокой вирусемией (медиана –  $5,65 \times 10^6$  копий/мл) – 6,65 (4,9; 8,4) кПа, что не имело достоверных различий ( $p = 0,3$ ).

Таким образом, ФП при ХГС исключается при значении количества тромбоцитов более  $282 \times 10^9$ /л (чувствительность – 100%, специфичность – 77,8%), альбумина более 47,3 г/л (чувствительность – 96%, специфичность – 73,3%).

По данным биохимических и общеклинических параметров у 67% больных ХГ регистрировался синдром цитолиза разной степени выраженности, у 20% был выявлен синдром холестаза, тромбоцитопения наблюдалась у 13% пациентов.

Следует также отметить наличие взаимосвязи выраженности процессов фиброза и регенерации гепатоцитов с синдромом холестаза при ХГ. Параметры фиброза у пациентов с разными генотипами вируса не имели достоверных различий. Таким образом, репликативная активность HCV более выражена у мужчин и сопровождается прогрессированием фиброза. При этом у лиц, инфицированных HCV-1, значительно активизированы процессы регенерации в печени.

По-видимому, прогрессирование процессов фиброза при патологии печени связано с активацией репаративных механизмов при ее хроническом воспалении, отражающих степень повреждения ткани печени.

Таким образом, точная оценка активности фиброза печени и степени воспалительного процесса при хронических вирусных гепатитах и особенно ранняя диагностика имеют решающее значение для прогноза течения заболевания. Увеличение уровня маркеров фиброза и воспаления прогнозирует риск перехода фиброза печени в цирроз. У обследованных пациентов с хроническими вирусными гепатитами установлены значимые ассоциации степени плотности печени по данным УЗЭ с синдромом холестаза, тромбоцитопенией, а также показателем вирусной нагрузки. Комплекс лабораторно-диагностических параметров, отражающих механизмы формирования фиброза, позволяют определить его

выраженность и темпы развития, а также прогнозировать риск развития цирроза печени.

На момент включения в исследование 67% больных жаловались на признаки астении, 20% – на признаки диспепсии, 13% отмечали болезненность в области правого подреберья. При осмотре увеличение размеров печени по Курлову отмечалось у 78% больных, желтушность кожных покровов и склер – у 10%, спленомегалия – у 7%, признаки геморрагического синдрома – у 6%. К 12-й неделе на фоне терапии у больных нормализовалось общее состояние, исчезли жалобы на слабость, тяжесть в правом подреберье. К 12-й неделе у пациентов, принимавших УДХК (урсосан) в суточной дозе до 500 мг/сут, наблюдалось достоверное снижение уровня ферментов цитолиза АЛТ и АСТ в среднем на 20%. У пациентов 2-й группы, получавших УДХК (урсосан) в суточной дозе до 1000 мг/сут, эти показатели практически достигали нормальных значений. Отмены препарата по медицинским показаниям не потребовалось. Прием УДХК (урсосана) 1000 мг/сут в течение 12 недель назначалось у больных с наиболее выраженными фиброзными изменениями печени в течение длительного времени, что согласуется с ранее проведенным исследованием S. Sato, в котором было показано достоверное снижение содержания АЛТ и АСТ при назначении дозы 900 мг/сут по сравнению 600 мг/сут. Кроме положительной динамики уровня аминотрансфераз в данном исследовании наблюдалось увеличение количества тромбоцитов. Как известно, при ХВГ количество тромбоцитов в крови отражает гистологическую картину печени. При низком содержании тромбоцитов фиброзных изменений в печени прогрессируют.

#### Выводы

1. Прием УДХК при ХВГ приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени. На фоне приема УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени, поэтому наблюдаемые положительные изменения следует отнести непосредственно к ее эффектам в качестве потенциального гепатопротектора.

2. Прием препарата УДХК (урсосан) в суточной дозе до 1000 мг/сут с учетом стадии фиброза на основании данных фиброэластометрии достоверно влияет на процесс фиброгенеза.

3. Прием повышенной дозы урсодезоксихолевой кислоты, несмотря на отсутствие противовирусного эффекта, оказывал положительное влияние на активность хронического гепатита и процесс фиброобразования в печени.

#### Литература

1. Мехтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // Эффективная фармаколог. – 2011. – №2. – С. 36-44.

2. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шулякин С.Н. Гепатопротекторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.

3. Райхельсон К.Л., Прашнава М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор. Ру. – 2015. – №12. – С. 50-56.

4. Loguercio C., Andreone P., Brisc C. et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial // Free Radical Biol. Med. – 2012. – Vol. 5. – P. 1658-1665.

5. Olson J.C. Acute-on-chronic and decompensated chronic liver failure: definitions, epidemiology and prognostication // Crit. Care Clin. Med. – 2016. – Vol. 32, №3. – P. 301-309.

6. Pares A., Planas R., Torres M. et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28, №4. – P. 615-621.

7. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world // Clin. Liver Dis. – 2016. – Vol. 20, №2. – P. 205-214.

8. Rino Y., Yukawa N., Yamamoto N. Does herbal medicine reduce the risk of hepatocellular carcinoma? // Wld J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, №37. – P. 10598-10603.

9. Trinchet J.C., Coste T., Lévy V.G. et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1989. – Vol. 13, №2. – P. 120-124.

10. Tsubota A., Kumada H. Therapeutic strategies for hepatitis C // Nihon Rinsho. – 2004. – Vol. 62, Suppl. 7 (Pt 1). – P. 441-447.

#### ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ: ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

Парпибаева Д.А., Салимова Н.Д.,

Эргашов Н.Ш., Турбанова У.В.

**Цель:** Оптимизация терапии в зависимости от дозы урсодезоксихолевой кислоты (урсосана) для профилактики фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом. **Материал и методы:** обследованы 75 больных хроническим гепатитом С, у которых проводились клинико-анамнестические, эпидемиологические, биохимические, инструментальные исследования. **Результаты:** прием урсодезоксихолевой кислоты при хроническом вирусном гепатите ХВГ приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени. На фоне приема урсосана не было отмечено прогрессирования фиброза печени, поэтому наблюдаемые положительные изменения следует отнести непосредственно к эффектам этого препарата в качестве потенциального гепатопротектора. **Выводы:** прием повышенной дозы урсодезоксихолевой кислоты, несмотря на отсутствие противовирусного эффекта, имеет тенденцию положительной динамики на активность хронического гепатита и процесс фиброобразования в печени.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, хронический гепатит, фиброз печени.

