

СУРУНКАЛИ ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАРНИНГ ЎРНИ ВА АҲАМИЯТИ (шарҳ)

Пардаева Зилола Суванкуловна

Самарканд Давлат Тиббиёт Университети

Патологик физиология кафедраси ассистенти.

Абдувалиев Шахобиддин Исломович

Самарканд Вилоят куп тармокли шифохона нейрохирург.

Ушбу мақолада, сурункали жигар касалликларини патогенетик даволаш яъни сурункали жигар касалликларини даволашда гепатопротекторларнинг ўрни ва аҳамияти тўғрисида сўз юритилади. Қуйидаги адабиётлар шарҳида сурункали жигар касалликларини даволашда гепатотроп дори воситаларининг таснифи, таъсир механизмлари ва клиник самаралари ҳақида замонавий тушунчалар ва фикр-мулоҳазалар берилган.

Сурункали вирусли гепатит – кенг тарқалган долзарб ижтимоий-тиббий муаммолардан бири ҳисобланади. Бунинг сабаби оқибатини олдиндан айтиб бўлмаганидек эффектив даволашни йўқлиги туфайли эрта болалик ёшидан шаклланади ва кўп учрайди. Сурункали вирусли гепатит нафақат болалар, катталар ўртасида ҳам долзарб муаммо бўлиб, гепатотроп вирусли инфекцияни кенг тарқалганлиги ва оғир клиник кечиши бир қатор сурункали жараёнларни цирроз билан тугалланиши, эрта ногиронлик ва ҳаёт давомийлигини чегараланиши; юқори самарадорликни ва етарли даражада даволаш усулини йўқлиги кузатилади [В.Ф.Учайкин, 2001; Н.И.Нисевич, 2001; Б.С.Каганов, 1998; К.П. Майер, 1999].

Жигар касалликларини комплекс даволашга иккита асосий йўналиш киради: этиотроп ва патогенетик терапия. Этиотроп терапия парентерал йўл билан юкган вирусли гепатитларда вирусларни репликациясини, уларни касалликни кўзғатишини тўхтатиб туриш ва вирусларни элиминациясини таъминлаш учун қўлланилади (Котович М.М.2003; Крамарёв С.А.2009).

Яковенко Э.П. (2008) аниқлашча, жигарнинг ҳар қандай сурункали касалликларида патогенетик терапия муҳим аҳамиятга эга бўлиб, унинг асосий таркибий қисмларидан бирини гепатопротекторлар ташкил қилади. Бу препаратлар гепатоцитларни патологик таъсирларга чидамлилигини оширади; жигар хужайраларини бузилган функцияларини тиклаш ва антиоксик функциясини кучайтишни келтириб чиқаради. Муаллиф гепатопротекторларни танлашга таъсир қиладиган асосий омилларни белгилайди: касалликни сабабини; холестаза борлигини (қонда ишқорий фосфатаза ва у-глутамилтранспептидаза миқдорини ошиши); патологик жараённи фаоллик даражаси; давомли антифибротик терапия ўтказиш зарурийлигини; гепатоцит некрози патогенезида аутоиммун реакция борлигини.

Бугунги кунда гепатопротекторларни умумий қабўл қилинган таснифи йўқ. Препаратни келиб чиқиши ва кимёвий тузилишига боғлиқ ҳолда гепатопротекторларни бир нечта гуруҳлари фарқланади (Оковитый С.В. 2002; Мубаракшина О.А. 2008; Ткач С.М. 2009):

1. Куш қўнмас ўсимлигининг табиий ёки ярим синтетик флавоноидларини сақловчи препаратлар улардан биринчи ўринда силимарин (карсил, гепабене, легалон, гепатофальк планта ва бошқалар.).

2. Бошқа ўсимликларни табиий ёки ярим синтетик флавоноидларини сақловчи препаратлар (хофитол, ЛИВ-52, гепалив ва бошқалар)

3. Ҳайвонлардан олинган органопрепаратлар (сирепар, гепатосан).

4. Фосфолипидлар эссенциали сақловчи препаратлар (ФЭС) (эссенциале, фосфоглив ва б.).

5. Турли гуруҳ препаратлари: ностероид анаболик, витаминлар ва витаминсимон моддалар (В, Е, С липой кислота), урсодезоксихол кислота, аминокислоталар ва уларнинг унумлари (адеметионин – гептрал, орнитин).

Гепатопротекторларнинг таъсир механизмига қуйидагилар киради [Яковенко Э.П.2008]:

- Оксидланишга иштирок этадиган ферментлар фаоллигини оширади ёки гепатоцитда глутатион, таурин, сульфатлар тўпланишини ошириши натижасида уларни зарарсизлантириш функциясини оширади;
- Хужайра мембранаси тузилмаларини репарацияси ва липидларни эркин радикал ҳосил қилиб оксидланиш (водород пероксид, O^{++} ва H^{+} ва б.) маҳсулотларини боғлаш, липидларни эркин радикал ҳосил қилиб ортиқча оксидланишини тормозлаш;
- Яллиғланишга қарши таъсир;
- Қуйидагилар ҳисобига фиброгенезни блоклаш: гепатоцитлар некрозини бартараф қилиш; - Купфер хужайраларни фаоллаштириш ҳисобига ичаклардан бактерия ва уларнинг токсинлари транслокацияси натижасида ошқозон-ичак трактидан антигенлар тушишига тўсқинлик қилиш; бириктирувчи тўқима компоненти синтезига қатнашувчи ферментларни блоклаш ва жигарда коллагеназа фаоллигини стимуляциялаш.

Юқорида кўрсатилганлардан шунини хулоса қилиш мумкин-ки, ҳозирги вақтда кўплаб препаратлар гепатопротектор фаолликка эга.

Бошқа ўсимликларни табиий ёки ярим синтетик флавоноид сақловчи препаратлар (хофитол). Хофитол ўсимликлардан артишок барглари майдалаб олинган дори препарати бўлиб, кенг қамровли клиник аҳамиятга эга. Хофитолни кўп қиррали таъсири ва асосий биологик актив компонентлари (кофеол ва лимон кислота, флавоноидлар, секвитерпенлактон, А, В1, В2, С витаминлар ва қатор муҳим микроэлементлар) сабабли, унинг терапевтик имкониятларидан фойдаланилади. Препарат холеретик ва холекинетик, гепатопротектив, антиоксидант, антитоксик, гипоазотемик ва диуретик хусусиятга эга, бундан ташқари фосфолипидлар, оксиллар биосинтезини ва гепатоцитларни тикланиш хусусиятини стимуляциясини келтириб чиқаради.

Клиник шароитларда хофитолни ўрганган барча авторлар курс билан даволашда препаратни мусбат таъсирини белгилади: сурункали гепатитда экзоген ва эндоген интоксикация натижасида ривожланган астеник ва диспептик синдромларни камайтиради ёки бартараф этади. Ушбу препарат холестерин синтезини тормозлаш, антиоксидант таъсирга эга, ўт суюқлиги ҳосил бўлишини кучайтиради (холеретик таъсир), хужайра мембранасини шикастланишдан ҳимоя қилади [Григорьев П.Я. 2003; Догтярева П.И., Харченко Н.В.2003; Минушкин О.Н.2003; Передерий В.Г. ва ҳамму., 2004; Потапов А.С. ва ҳамму., Мубаракшина О.А 2008].

Беляев Н.М. ва ҳамму. (2004) вирусли гепатитни комплекс даволашда хофитол препаратини қўллаган. Олинган таҳлил натижалари, ўткир вирусли гепатитни асосан вирусли гепатит А ни холестатик шаклида ва шунингдек ўт йўллари дискинезиясини комплекс даволашда хофитолни клиник эффективлиги ҳақида маълумот беради. Хофитол қабул қилган кўпгина беморларда вирусга қарши даволаш фонида вирусли гепатитни оқибатида компенсирланган цирроз ва турли этиологияли сурункали гепатитда ундан фойдаланиш тавсия қилишга имкон берадиган мезенхемал-яллиғланиш, цитолитик ва холестатик (гипокинетик тип бўйича) синдромлар билан динамикада яхши белгиларга эришилди.

Минушкин О.Н. ва ҳамму. (2004) сурункали гепатитни даволашда хофитол қўллаган. Олинган натижалар кўрсатишича, хофитол препарати кучсиз ёки ўрта фаолликдаги турли этиологияли сурункали гепатитни даволашда эффектив восита ҳисобланади. Бунда цитолитик ва асосан холестатик синдромни зўрайиши сусайиши, клиник симптомларни интенсивлигини аҳамиятли пасайиши ёки йўқолиши, жигарни антитоксик функцияси яхшиланиши препаратни гепатопротектив таъсири ҳақида гувоҳлик беради. Хофитолни маълум бўлган хусусиятларига

биноан, ушбу текширишда гепатопротектив, антитоксик ва гипохолестеринемик таъсирлари тасдиқланди ва бу эса препаратни клиник амалиётда кенг фойдаланишга имкон беради.

Аминокислоталар ва уларнинг унумлари (адеметионин - гептрал). Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) жигарда синтезланадиган L-метионин ва аденозинтрифосфор кислоталарнинг унуми бўлиб, табиий модда ҳисобланади. Адеметионин организмни барча биологик тизимларида кенг тарқалган ва турли хил метаболик жараёнларни қамраб олади [Frezza M., Terpin M. 1992]. У учта муҳим метаболик жараёнларда қатнашади: трансметилланиш, транссульфирланиш ва аминопропилланиш. Бу реакцияда у гоҳ метил гуруҳ донори, гоҳ фермент индуктори сифатида қатнашади. Санаб ўтилган реакцияларни қайсига таъсир қилиши биохимик каскадни аҳамиятли миқдорига қараб адеметионинни қўплаб биологик эффекти аниқланади [Коломоец А.В., Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Мосенцев Н.Ф., 2008].

Адеметионинни (гептрал) гепатопротектор таъсир механизми қуйидаги эффектлари туфайли юзага келади [Подымова С.Д., Надинская М.Ю. 1998]:

1. Адеметионин (гептрал) хужайра мембранасининг асосий қурилиш блоки ҳисобланган фосфолипидларни биосинтезлаш хусусияти туфайли трансметилланиш реакциясида қатнашади;
2. Адеметионин (гептрал) путресцин, спермидин ва спермин каби полиаминлар синтезида қатнашади улар эса гепатоцитларни регенерация жараёни ва рибосома структураларини шаклланишида муҳим ўрин тутади;
3. Адеметионин (гептрал) экспериментда антифибротик фаолликни намоян қилади;
4. Адеметионин (гептрал) хужайрани асосий антиоксидловчилари –глутатион ҳосил қилиш хусусиятига эга бўлиб, у бир қатор экзо- ва эндотоксинларни зарарсизлантиради.
5. Адеметионин (гептрал) олтингугурт сақловчи пептид – глутатион таркибини етарли миқдорда ушлаб туришга қатнашади у эса жигар хужайрасини эркин радикалларни токсик таъсиридан ҳимоя қилиш хусусиятига эга;
6. Адеметионин (гептрал) сульфатланиш реакциясида қатнашади, қатор метаболитлар детоксикациясида муҳим ўрин тутади. Масалан токсик ўт кислоталарини сульфатларга айлантиради улар эса хужайрага шикастловчи таъсир кўрсатмайди;

Адеметионин (гептрал) юқори концентрацияда нерв тўқимасидаги трансметилланиш жараёнига таъсир қилади. Бу эса катехоламин (адреналин, норадреналин), индоламин (серотонин, мелатонин) ва МНС га унинг антидепрессив таъсири туфайли асосий нейромедиатори бўлган гистамин метаболизмининг муҳим звеноси бўлиб ҳисобланади [Передерий В.Г., Чернявский В.В., Шипулин В.П., 2008]. Сурункали гепатит С бўлган беморларни комплекс даволашга адеметионин қўшилса рибавирин билан биргаликда интерферон терапияда олдин жавоб кузатилмаган бўлса, кейин бу беморларнинг 71% ида вирусологик натижага эришилди. Шунингдек адеметионин қўлланган текширишга киритилган барча беморларда биохимик жавоб ҳамроҳлик қилган. Сурункали гепатит С кузатилган беморларни интерферон билан даволаш фонида ривожланган жигар ичи холестази синдромини бартараф қилиш учун адеметионин буюриш мақсадга мувофиқ [Подымова С.Д., Надинская М.Ю. 2008]. Интерферон терапияни тўлиқ курсини ўтказиш бундай беморларда холестази бартараф этишга имкон беради. Адеметионин сурункали гепатит С билан беморларни вирусга қарши даволаш мажбуриятини оширади, шунингдек унинг антидепрессив таъсири ҳам таҳсинга сазовордир. Адеметионин жигар ичи холестази қўшилган жигарнинг турли касалликлари сурункали вирусли гепатитлар, токсик гепатитлар, алкоғолли гепатит, билиар цирроз, жигар энцефалопатияси [Коломоец А.В., Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Мосенцев Н.Ф., 2008] учун кўрсатма бўлади.

Афсуски, ҳозирги вақтга адеметионин (гептрал) ни болалар амалиётида, хусусан болаларда сурункали вирусли гепатитни даволаш учун қўллаш ҳақида маълумотлар йўқ.

Сўнги 10 йилда гепатологияда урсодезоксикол кислота (УДХК) дан фойдаланиш бўйича муваффақиятга эришилди. УДХК – гидрофил заҳарли бўлмаган учламчи ўт кислотаси бўлиб, 7-кетолитохол кислотадан бактериал фермент таъсирида ҳосил бўлади ва жигардан ингичка ичакка тушади. Одам табиий ўт кислотаси таркибида у 4%ни ташкил қилади [Буеверов А.О. 2005].

УДХК гепатопротектор таъсир механизми куйидаги эффектлари сабабли [Харченко Н.В.2002; Буеверов А.О.2005].

1. Мембраностабилловчи эффекти:

- гидрофоб ўт кислота циркуляциясини камайтиради ва уларнинг ўт йўллари эпителийси ва гепатоцит мембранасига токсик таъсирини олдини олади;
- хужайра мембранаси юзасидаги HLA-DR антиген экспрессиясини нормаллаштиради, иммуноглобулинлар ишлаб чиқарилишини тўхтатади, уларнинг аутоиммунлигини сусайтиради ва холестаэзининг билвосита иммуносупрессиясини камайтиради;
- холангиоцит ва гепатоцит хужайра мембранаси фосфолипид каватига УДХК ни жойлаштириб уларнинг структурасини тиклайди ва шикастловчи факторлар (вируслар, токсинлар, алкоголь)га чидамлилигини оширади;

2. Холеретик эффекти:

- ёнбош ичакдаги рецепторлар уларни конкурентини қамраб олиш ҳисобига токсик гидрофоб ўт кислоталарини сиқиб чиқаради;
- гепатоцитда гидрофоб ўт кислота концентрациясини камайтириб Са-боғлиқ а-протеинкиназаларни фаоллаш йўли билан экзоцитоз стимуляциясига олиб келади;
- ичакга гидрофоб ўт кислоталарни ажралиб чиқишини кучайтириб, бикарбонатли холерезни индукциялайди;

3. Антиапоптотик ва антифибротик эффектлари: холангиоцит ва гепатоцит апоптози ва каспаза фаоллиги ўз ўрнида блокланади, митохондриядан цитохром С чиқишини олдини олишга етакчилик қилиб, хужайрада ионлашган Са концентрациясини камайтиради;

4. Антиоксидант эффекти: Купфер хужайрада гидрофоб ўт кислотани оксидловчи фаоллигини пасайтиради, глютамин-қайта тикловчи ферментни фаоллаштиради;

5. Яллиғланишга қарши эффекти: холангиоцитга HLA II синф ва гепатоцитга HLA I синф молекуласи экспрессиясини камайтиради, яллиғланишга қарши цитокинлар (интерлейкин 1,2,6, а - ўсма некрози омили, а - интерлейкин) ишлаб чиқарилишини пасайтиради;

6. Литолитик эффекти – УДХК- холестерин молекуласи билан суяқ кристал ҳосил қилиши туфайли, ўт суяқлигини литогенлигини пасайтиради, шунингдек холестеринли тошларни эритади ва холестеринли тошлар ҳосил бўлишини олдини олади.

УДХК литолитик ва холеретик таъсирдан ташқари гепатопротектив, антиоксидант ва иммуномодулятор хусусиятига ҳам эга. Бундан кўриниб турибдики, болаларда вирусли гепатитни турли клиник шакллари ва вариантларини даволашда УДХК ни патогенетик восита сифатида қўллаш имконини беради. Larenna D УДХК ни эркин радикалларни ажойиб “мусор йиғувчиси” деб номлаган. УДХК ни гипохолестеринемик таъсири маълум бўлиб, бундан ташқари у сурункали вирусли гепатит D патогенезида яна битта муҳим звено – стеатоз (холестеринни ичакларда сўрилишини, жигарда синтезланишини ва ўт суяқлигиги секрециясини камайиши) га яхши таъсир қилади [Ф.И.Иноятов ва ҳаммуал.,2006].

Ф.И.Иноятов ва ҳаммуал.,(2006) сурункали вирусли гепатит D билан касалланган болаларни даволаш учун УДХК қўллаган. Сурункали вирусли гепатит D билан касалланган болаларни даволаш учун УДХК курси 3,6, ва 12 ой қўллангандан сўнг, жигарнинг функционал синамаларини яхшиланиши кузатилган ва барча беморларда яхши натижаларга эришилган. УДХК билан даволаш давомида шу нарса аниқланди-ки, болаларда сурункали вирусли гепатит дельта холестаэз синдроми билан кечиб, УДХК буюрилгандан сўнг клиник ва биохимик эффектлари келиб чиқди. Шунингдек, даволаш бошлангандан 3 ой ўтгач, жигар тўқимаси ва ўт пуфаги ҳолатига яхши таъсир кўрсатганлиги аниқланди. Ушбу текшириш маълумотларига кўра УДХК билан даволашда касалликни яна қайта кўзишини олдини олиш учун такрорий даволаш курси буюрилиши керак. Препарат болаларга суткасига тана массасига 10-12 мг/кг дозадан кечкурун ухлашдан олдин ичишга буюрилади.

Учайкин В.Ф. ва бошқалар (2003) маълумотларига кўра, сурункали гепатитни даволашда УДХК кўпинча интерферонотерапия билан бир вақтда қўлланилади. Жигарнинг ўткир ва

сурункали касалликларини даволашда [Авезов С.А., Мансурова Ф.Х., 2004] урсодезоксикол кислота (УДХК) ва гептрални комбинирланган шаклида қўллашни таклиф қилган. Ушбу комбинация касаллик патогенезини асосий моментини ташкил қилиб, иммуномоделятор, антиапоптотик, антиоксидант ва холеретик таъсири туфайли касалликни клиник-биохимик ва иммунологик кўрсаткичларини яхшилайти.

Рейзис А.Р. ва бошқалар (2001) ҳар қандай этиологияли ўткир ва сурункали гепатит, турли генезли токсик гепатит, сурункали вирусли гепатитни ҳамма шаклларида УДХК препаратини: репликация бўлмаган фазада – монотерапия кўринишида, репликация фазасида эса – вирусга қарши препарат билан биргаликда қўллашни таклиф қилган.

Хулосада, биз жигарнинг сурункали касалликларида гепатопротекторларни тавсия қилишда танлаш алгоритмини [Э.П.Яковенко 2008] ёритиб беришни ҳоҳладик.

1. Холестаз бор ёки йўқлиги.

Агар беморларда холестаз бор бўлса (фақат у-глутаматтранспептидаза миқдори ошади) адеметионин ёки УДХК буюрилади. Агар у-глутаматтранспептидаза ва ишқорий фосфатаза миқдори ошса, беморни даволаш УДХК препаратини буюриш билан бошланади.

2. Жигарда фаол яллиғланиш жараёни бор бўлса (АлАТ, АсАТ миқдорини ошиши). Холестаз билан яллиғланиш жараёни бирга келганда деметионин УДХК билан биргаликда кунига 15 мг/кг дозадан вена ичига 10-15 кун давомида буюрилади, кейин УДХКни қабул қилиш цитолитиз ва холестаз белгилари тугагунча давом эттирилади. Агар жараён фаоллиги ўртача бўлса ва холестаз кузатилмаса, (АлАТ, АсАТ миқдори нормага нисбатан 5 мартагача ошса) даволаш курси учун ЭФЛ ёки адеметионин (ёки а-липой кислота) фермент кўрсаткичлари нормалашгунча парентерал усулда қўлланилади. Цитолитик синдром кўрсаткичлари миёрлашгандан сўнг 1 ой ўтгач гепатопротекторлар билан даволаш курсини тўхтатиш тавсия этилади.

3. Этиологик факторларни ташкил этиш. Жигар вируслар билан зарарланганда қачонки, вирусга қарши терапия ўтказишни имкони бўлмаса, УДХК препарати курсини 6 ойдан кам бўлмаган вақтга буюрилади.

4. Антифибротик эффектга эришиш. Бу мақсадга эришиш учун УДХК курсини 6 ойдан кам бўлмаган вақтга буюрилади.

5. Овқат ҳазм қилиш жараёнини яхшилаш ва билиар тизим касалликлари қўшилиб келганда УДХК препарати қўлланилади.

Шундай қилиб, юқорида кўрсатилган маълумотлардан шуни хулоса қилиш мумкин-ки, то ҳозирги вақтгача идеал гепатопротектор йўк.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Баранов А.А. и др., Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей: пособий для врачей. –М., 2004. – 208 с.
2. Беляева Н.М., Тетова В.Б., Алешкович Т.В. Применение хофитола в комплексной терапии вирусных гепатитов // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3..№ 1. – С. 64-67.
3. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксиколовой кислоты // Consilium medicum.-2005. - № 6.
4. Григорьев П.Я. Хофитол в гастроэнтерологии и гепатологии (обзор литературы и собственные данные) // Практикующий врач. – 2003. - № 1. – С. 43-45.
5. Жданов К.В., Гусев Д.А., Лобзин Ю.В. Урсодезоксиколовая кислота – новые возможности патогенетической терапии вирусных гепатитов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. - № 1. – С. 86-90.
6. Ивашкина В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. – 2003. – 1027 с.
7. Коломоец А.В., Усенко Л.В., Кобеяцкий Ю.Ю., Мосенцев Н.Ф. Эффективность и безопасность гептрала (адеметионина) у больных с тяжелым сепсисом на фоне острых и



- хронических заболеваний печени//Украинский журнал экспериментальной медицины. – 2008. - №4. – С 39-43.
8. У.Р.Нарзулаева, Г.У.Самиева, З.С.Пардаева Миокард Реперфузион шикастланиши синдроми патофизиологияси. Доктор ахборотномаси– 2020. - №2. 154-158 б.
 9. Pardayeva Z.S. Cervicogenic Headache: Pathophysiology, Clinic, Approaches to Therapy. Journal of Natural and Medical Education -2023. Volum 2, Issue 5. pp-209-216.
 10. Narzulaeva U.R., Samieva G.U., Pardayeva Z.S. Pathogenetic aspekts of Verified Risk Factors Such as Arterial Hypertension and Dyslipidemia in the Development of Chronic Heart Failure American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, p-ISSN: 2165-901X
 11. Narzulaeva U.R., Pardayeva Z.S The Importance of Risk Factors in the Etiology of Arterial Hypertension EVROPEAN MULTIDISCIPLINARY JOURNAL OF MODERN SCIENCE Volume: 12/ Nov-2022