

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Матьякубова Ф.Э.<sup>1</sup>, Рустамова Х.Х.<sup>2</sup>, Муродова У.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Матьякубова Феруза Эгамовна - ассистент;

<sup>2</sup>Рустамова Хабиба Хасановна – ассистент,  
кафедра инфекционных болезней;

<sup>3</sup>Муродова Умида Рашидановна – ассистент,  
кафедра фармакологии,

Самаркандский государственный медицинский институт,  
г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Аннотация:** актуальность. Вирусные гепатиты являются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Рациональное лечение больных вирусными гепатитами предполагает комплексное индивидуальное воздействие на все составляющие инфекционного процесса, главным направлением терапии должно быть противовирусное, на фоне иммунотерапии и патогенетическое. Цель исследования. Определить значимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве патогенетического средства при хронического вирусного гепатита В в период обострения. Материалы и методы исследования. Под наблюдением в областном инфекционном больнице города Самарканда находились 60 больных, у всех диагностирован хронический вирусный гепатит В. Больные распределены на 2 группы. Результаты и их обсуждение: В целях патогенетической терапии больным находящиеся в основном группе назначено препарат урсодезоксихолевая кислота в дозе 10-15 мг/кг/сут внутрь после еды 2 приёма: после завтрака и после ужина в капсулах в течение 3 мес. Больные находящиеся в контрольной группе получали лив-52. Установлены хорошая переносимость УДХК и отсутствие побочных эффектов у больных, принимавших данный препарат. Длительность периода лечения с УДХК при хронических гепатитах составила в среднем 3 месяца. Выводы. Наличие множественных разнонаправленных эффектов, хорошая переносимость позволяют использовать УДХК в лечении любых клинических форм и вариантов различных вирусных хронических гепатитов. Назначение урсосана больным хроническим гепатитом в стадии обострения приводит к более быстрому купированию основных клинико-биохимических проявлений, в первую очередь холестаза (желтуха, кожный зуд, гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы), сокращению длительности лечения.  
**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, патогенетические аспекты лечения, УДХК.

**Актуальность.** Проблема вирусных гепатитов, особенно парентеральных, находится в центре внимания медицинской науки и практического здравоохранения. Высокие показатели заболеваемости вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС), поражение наиболее трудоспособного населения, формирование хронических форм болезни с исходами в цирроз и рак печени - всё это определяет повышенное внимание широкой общественности к данной актуальной проблеме [1, 9].

Вирусные гепатиты являются одной из самых актуальных проблем современной медицины. В последние годы изменялась структура вирусных гепатитов вследствие влияния нескольких факторов: некоторого снижения заболеваемости острыми вирусными гепатитами и значительного увеличения числа хронических вирусных гепатитов. Приблизительно треть человеческой популяции имеют серологические маркёры перенесённой или присутствующей инфекции. Республика Узбекистан относится к территориям, неблагоприятным по вирусным гепатитам. Новые методы диагностики вирусных гепатитов привели к пересмотру некоторых положений естественного течения ВГВ. Установлены факторы, связанные как с самим вирусом (генотипом, активностью репликации), так и с организмом инфицированного (пол, возраст, наследственность, этническая принадлежность и т.д.), определяющие варианты клинического течения и прогрессирование заболевания [3, 7, 13, 18, 21].

Изменились клинико-лабораторные проявления болезни, зависящие от возраста инфицированного на момент заражения. С развитием современных технологий открылись возможности этиологической расшифровки и морфологической оценки активности инфекционного процесса при хронических вирусных гепатитах В, D и С. Современная диагностика хронических вирусных гепатитов позволила получить обнадеживающие результаты по разработке современных методов противовирусного (интерферонотерапия, цитокиноterapia, использование нуклеозидных/нуклеотидных аналогов) и патогенетического (средства метаболической коррекции диметилноксобутилфосфонилдиметилат, медицинский озон, гепатопротекторы) лечения, а в перспективе - возможность клинического применения препаратов прямого противовирусного действия (таких, как ингибиторы протеазы, полимеразы и др.) сконцентрировано на вопросах этиотропной и патогенетической терапии. Однако рациональное лечение больных вирусными гепатитами предполагает комплексное индивидуальное воздействие на все

составляющие инфекционного процесса, главным направлением терапии должно быть противовирусное, на фоне иммунотерапии и патогенетической [4, 8, 12, 16, 20].

При обширных поражениях печени повышается риск интоксикации организма, поскольку «фильтр» не способен в прежнем объеме перекачивать и очищать кровь. И при обострениях хронического гепатита наблюдается интоксикация организма. Наибольшее значение в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов имеют гепатопротекторы, обладающие способностью защищать и стабилизировать мембраны гепатоцитов. Патогенетическая терапия приобретает особое значение при развитии ХВГВ на фоне предшествующего токсического поражения печени и других тяжёлых соматических болезней [1, 7, 13, 16, 22].

Изучая ХВГ у больных на фоне соматической патологии, А.Р. Рейзис и соавт. отметили, что острые ВГ и С на фоне предшествующей нарко- и токсикомании имеют склонность к формированию тяжёлых холестатических форм. Наибольшее часто используемые препараты в практике составляют: ЛИВ 52, эссенциале, карсил, гентрал, фосфоглив, гепамерц, УДХК (урсодезоксихолевая кислота) и другие. При проведении патогенетической терапии с положительной стороны зарекомендовали себя гепатопротекторы: препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан и другие аналоги), фосфоглив из группы эссенциальных фосфолипидов, орнитин-аспарат ( гепамерц), адеметионин (гептрал) и другие на фоне сбалансированной диеты, режима, питания и здорового образа жизни [4, 10, 13, 17, 21].

Препараты УДХК занимают особое место среди множества патогенетических средств и препаратов-гепатопротекторов в связи с тем, что их действие охватывает все основные компоненты патогенеза ХГ, уменьшает или устраняет повреждающее действие вируса и холестаза и повышает эффективность противовирусной терапии.

При этом нивелируются неблагоприятные влияния холестаза и стеатоза на эффективность ИФН-терапии, улучшаются её результаты (потенцирующее действие). На основании этих данных УДХК используется в лечении ХВГ.

**Цель исследования.** Определить значимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве патогенетического средства при хроническом вирусном гепатите В в период обострения.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением в областном инфекционном больнице города Самарканда находились 60 больных, у всех диагностирован хронический вирусный гепатит В. Больные распределены на 2 группы. Основную группу 66,6 % составили мужчины, 33,3% были больные женского пола, средний возраст больных составлял  $49,0 \pm 6,0$  лет. 2 группу контрольную группу составили 30 пациентов хроническим вирусным гепатитом В. В этой группе количество мужчин и женщин составили 53,3 % и 46,6 % соответственно, средний возраст  $47,0 \pm 5,0$  лет. Всем больным в динамике проводилось комплексное, включающее ежедневное наблюдение и лабораторные методы исследования, на каждого больного была заведена индивидуальная регистрационная карта. Комплексное обследование включало: клинический осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови-билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), тимоловая проба, протромбиновый индекс, общий белок и его фракции, исследование крови на специфические маркеры вирусных гепатитов в ИФА, проведена ПЦР диагностика с определением генотипа.

**Результаты и их обсуждение:** В целях патогенетической терапии больным находящиеся в основном группе назначено препарат урсодезоксихолевая кислота в дозе 10-15 мг/кг/сут внутрь после еды 2 приёма: после завтрака и после ужина в капсулах в течение 3 мес. Больные находящиеся в контрольной группе получали лив-52. Урсодезоксихолевая кислота обеспечивает гепатопротективное, желчегонное, иммуностимулирующее, литолитическое, антиоксидантное, антифибротическое, холелитолитическое, гиполипидемическое действие на больную печень. Это сложное органическое соединение подавляет активность токсичных гепатоцитов, снижает показатель холестерина в желчи, разрушает внутрипеченочный холестаза, растворяет желчные камни, предупреждает формирование новых патогенных конкрементов, защищает печень от разрушения. Она максимально всасывается в системный кровоток, достигая предельной концентрации уже через 2 - 3 часа. Процесс метаболизма происходит в печени, а полученные конъюгаты в большом количестве выводятся при естественном желчеоттоке. Урсодезоксихолевая кислота не является токсичным компонентом, демонстрирует минимум противопоказаний и побочных явлений, урегулирует процесс формирования, оттока желчи. По своей структуре урсодезоксихолевая кислота является полярным органическим соединением, которое способно связывать такие неполярные вещества, как холестерин и желчные кислоты. В результате подобного взаимодействия формируются мицеллы, которые как раз подавляют активность токсических клеток печени.

У 65 % обследованных больных предположительная давность хронического гепатита составила в среднем от 10 месяцев до 5лет. У остальных больных сроки инфицирования установить не удалось.

Из самостоятельных заболеваний, ассоциированных с ХВГВ, были диагностированы следующие сопутствующие патологии: аутоиммунный тиреозит (2,4%), красный плоский лишай (1,6%), ревматоидный артрит (16,7%), псориаз (17,8%), болезнь Бехтерева (1,9%), сахарный диабет (9,4%), бруцеллёз (13,6%), пиелонефрит (14,5%), панкреатит (8,9%), холецистит (10,9%), язва желудка в стадии ремиссии (2,3%). У всех выявлено анемия разной степени тяжести (100%).

В период обострения клиническая симптоматика у всех обследованных больных характеризовалась наличием интоксикационного синдрома, проявляющегося в основном общей слабостью, недомоганием, потерей аппетита, болью в правом подреберье и эпигастрии, тошнотой, однократной или повторной рвотой.

Проведенный сравнительный анализ частоты встречаемости клинических симптомов показал, что боль в правом подреберье и эпигастрии являлась наиболее частым симптомом и встречалась в обеих исследуемых группах. Боль появлялась независимо от приема пищи и физических нагрузок (53,3% больных).

Таблица 1. Частота встречаемости основных клинических симптомов у больных с ХВГВ

Симптомы	(%)
Боль в правом подреберье и эпигастрии	53,3%
Снижение аппетита	80,0%
Общая слабость	73,3%
Тошнота	73,3%
Рвота	20,0%
Гепатомегалия	53,3%
Желтушность кожи и склер	33,3%
Потемнение цвета мочи	33,3%
Кожный зуд	33,3%
Кровоточивость десен	13,3%
Боли и онемение в конечностях	6,66%

У всех больных исследуемых групп нами были отмечены изменения со стороны пищеварительной системы. Так, обложенность языка с одинаковой частотой выявлялась в обеих группах больных. Гепатомегалия характеризовалась равномерным уплотнением и увеличением паренхимы печени. Нижний край печени при этом выступал из-под реберной дуги на 1-4 см. контуры были сглажены, без резкой деформации. Край ровный, гладкий, пальпация печени вызывала болезненные ощущения. Холецистит и панкреатит как осложнение ХВГВ проявлялся такими симптомами, как тяжесть и тупые боли в правой подреберной области, расстройство пищеварения, отрыжка, горечь во рту, тошнота, иногда рвота, изжога, боли под реберью. Частота встречаемости клинических симптомов при ХВГВ приведен в таблице №1.

По результатам наших наблюдений, при ХВГВ из «внепечёчных» жалоб отмечались боли в суставах (19,1%), мышечная слабость (15,5%), сухость во рту (15,4%), сухость губ и заеды (14,3%), сухость кожи (19,1%), которые подтверждались при объективном осмотре.

По результатам исследования, в сравнении с группой контроля показано явное положительное (литолитическое, холелитолитическое) влияние УДХК на купирование клинических симптомов гепатита (диспептические явления, размеры печени). Уже через неделю от начала приёма УДХК значительно снижалась активность щелочной фосфатазы, АлАТ, АсАТ, ГГТП и нормализовалась на 3-й неделе лечения в отличие от таковой в контрольной группе, в которой уровень её активности нормализовался на 6-й неделе. А также быстрее купировались симптомы кожного зуда, чем в контрольной группе. У больных основной группе в крови показатели гипербилирубинемии быстрее нормализовались в сравнении контрольной группе. Назначение УДХК при ХВГВ рассчитывалось на гепатопротективное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие препарата. У больных с нерепликативной фазой ХВГВ к концу курса лечения отмечены улучшение общего состояния, прекращение жалоб, полная нормализация активности ферментов, более быстрое купирование диспептического синдрома и ликвидация обострений сопутствующей холепатии. В сравнении с группой контроля показано явное положительное влияние (холелитолитическое, желчегонное) УДХК на разрешение холестаза (желтуху). Уже через неделю от начала приёма УДХК значительно и достоверно снижался уровень общего билирубина. Также УДХК оказывает гиполлипдемическое действие при ХВГВ. Показательна динамика содержания триглицеридов, отражающих липидный обмен. Данные показатели нормализовались на 2 нед. раньше, чем контрольной группы. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени, у всех больных, получавших УДХК, на 4-й неделе исчезли «мозаичное» усиление эхогенности печени (гепатопротективное, антиоксидантное, антифибротическое действие) и замаскообразный осадок в

жёлчном пузыре. В контрольной группе данные УЗИ улучшились у менее чем половины больных на 5-6-й неделе. При изучении влияния УДХК у больных ХВГВ на сопутствующую патологию билиарного тракта (иммуностимулирующее, противовоспалительное действие) выявлено улучшение показателей сопутствующей патологии билиарного тракта (дискинезии желчевыводящих путей, холециститы, рефлюкс-эзофагиты, привычные запоры, желчнокаменная болезнь и др.). Установлены хорошая переносимость УДХК и отсутствие побочных эффектов у больных, принимавших данный препарат. Длительность периода лечения с УДХК при хронических гепатитах составила в среднем 3 месяца. К окончанию лечения все больные находились в удовлетворительном состоянии при полном отсутствии жалоб. Динамика основных клинико-лабораторных показателей у больных исчезла. Особенно это касалось лабораторных показателей холестаза. В частности, содержание общего билирубина, уровень активности ЩФ и ГГТП в основной группе были достоверно ниже, чем в контрольной. Кроме того, длительность госпитализации больных основной группы была короче. В наших исследованиях индивидуальная непереносимость, аллергические реакции, побочные эффекты в указанных дозах и схемах лечения не обнаружено. Кроме этого, УДХК возрастных ограничений по применению не имеет.

**Выводы.** Наличие множественных разнонаправленных эффектов, хорошая переносимость позволяют УДХК в лечении любых клинических форм и вариантов различных вирусных хронических гепатитов. Назначение урсосана больным хроническим гепатитом в стадии обострения приводит к более быстрому купированию основных клинико-биохимических проявлений, в первую очередь холестаза (желтуха, кожный зуд, гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы), сокращению длительности лечения.

#### **Список литературы**

1. Аскарлов Т.А., Нурбоев Ф.Э., Сулейманов С.Ф., Сулейманова Г.С. Характеристика биохимических параметров при внутрипеченочном холестазе у больных с хроническим гепатитом В // Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент. 2014. № 4. С.100–101.
2. Атаева М.А., Баратова М.С., Кобилова Г.А. Вирусные гепатиты, осложненные кардиомиопатиями // Новый день в медицине, 2019. 25/1. С. 91-94.
3. Волкова Н.Н., Ярмухамедова Н.А. Значимость динамики уровня сывороточного маркера фиброза печени WFA+M2bp у пациентов с хроническим гепатитом В // Журнал гепатогастроэнтерологических исследований, 2020. Т. 1. № 1.
4. Иноятова Ф.И., Юсупалиева Г.А., Фазылов А.А. Современные технологии эхографии в оценке фиброза печени при хронических вирусных гепатитах у детей // Лучевая диагностика и терапия, 2017. № 3. С. 102-103.
5. Иноятова Ф.И., Юсупалиева Г.А., Иногамова Г.З. Информативность доплерографических исследований при хроническом гепатите В у детей // Детские инфекции, 2015. Т. 14. № 3.
6. Иноятова Ф.И., Сыдиқов А.А., Юсупалиева Г.А. Комплексные исследования в диагностике хронических вирусных гепатитов у детей // Достижения науки и образования, 2018. № 15 (37).
7. Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Ярмухамедова Н.А. Особенности течения коинфекции ВИЧ и ВГС // Вопросы науки и образования, 2020. № 22 (106).
8. Рахимова В.Ш. и др. Современные аспекты диагностики внепечёночных проявлений хронического вирусного гепатита С // Вопросы науки и образования, 2020. . 22 (106).
9. Умаров Ф.Х., Нурбаев Ф.Э. Сравнительный ABS\VEN анализ лекарственных средств, используемых для лечения хронических гепатитов и цирроза печени в период 2006-2016 гг. // Медицина и спорт, 2019. № 2. С 46-49.
10. Умаров Ф.Х., Нурбаев Ф.Э. Фармако-экономический анализ расходов гепатопротекторов на лечение хронического гепатита в условиях стационара (ретроспективное исследование) // Медицина и спорт, 2019. № 2. С 49-52.
11. Хасанов Б.Б., Султанова Д.Б., Орипова Н.А. Хронический гелиотринный гепатит и структурно-функциональные особенности Пейеровых бляшек // Неделя науки, 2019. № 5. С. 828-829.
12. Хасанов Б.Б. Ҳомиладорлик ва эмизиш даврларидаги сут безлари иммунокомпетент хужайраларининг субмикроскопик тузилиши ва сурункали гепатит шароитидаги хусусиятлари// Биология ва тиббиёт муаммолари, 2020. № 8(119). Б. 155-159.
13. Юлдашова Ш.Т., Юлдашова Г.Т., Рахманова Н.Ж. Новейшие аспекты и бремя вирусного гепатита А. Предпосылки к вакцинам о профилактике в Республике Узбекистан // Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней, 2019. С. 90.
14. Юсупалиева Г.А. Состояние центральной гемодинамики у детей с хроническими гепатитами // Молодой учёный, 2015. Т. 4. С. 90.
15. Юсупалиева Г.А. Комплексная ультразвуковая диагностика хронических вирусных гепатитов у детей // Врач-аспирант, 2014. Т. 62. № 1.2. С. 266-272.

16. Юсупалиева Г.А. Современные ультразвуковые методики в комплексной клинико-эхографической диагностике хронических вирусных гепатитов у детей // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук, 2014. № 12-2. С. 160-162.
17. Юсупалиева Г.А., Иноятова Ф.И. Возможности комплексных эхографических исследований в диагностике хронических вирусных гепатитов у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. 2017. № 1. С. 107-110.
18. Ярмухаммедова Н.А., Рустамова Ш.А., Караматуллаева З.Э. «Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита В на фоне ВИЧ-инфекции». Научно-практический журнал «Проблемы биологии и медицины». Самарканд. № 2 (94), 2017. С. 162-167.
19. Ярмухаммедова Н.А., Ходжаев Н.И., Рустамова Ш.А., Эрназаров А.М. «Клиническая и лабораторная диагностика ХВГВ у ВИЧ инфицированных». Научно-практический журнал «Проблемы биологии и медицины». Самарканд. № 4 (85), 2015. С. 173.
20. Erkin M. et al. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases in Uzbekistan: study of rickettsiosis using pcr diagnostic method // European science review, 2018. № 5-6.
21. Kasimov S. et al. Haemosorption In Complex Management of Hepatargia: o27 (11-1) // The International Journal of Artificial Organs., 2013. Т. 36. № 8.
22. Mamatkulov A. et al. Detection of Q-fever in Samarkand region of Uzbekistan: mite surveillance study // International Journal of Infectious Diseases, 2019. Т. 79. С. 141.