Medical
Research
Journal

JIGARNING NOALKOGOL YOG‘LI KASALLIGINI ZAMONAVIY DAVOLASH TAMOYILLARI

Xudoyqulova Farida Vafoqulovna
Samarqand davlat Tibbiyot Universiteti, Samarqand, O’zbekiston

https://orcid.org/0000-0002-5710-8843

Annotatsiya
Bundan 40 yil avval jigarning noalkogol yog‘li kasalligi (JNAYOK) tashxisi hozirgi kundagidek keng tarqalmagan edi. Statistik ma’lumotlarga ko‘ra, dunyo aholisining to‘rtdan bir qismi JNAYOKdan aziyat chekadi. Bundan tashqari, bu kasallik nafaqat kattalarda, balki bolalarda ham kuzatiladi, chunki kichik (40-70%) va katta (17%) maktab yoshidagi bolalarda semizlik faol rivojlanmoqda. Boshqa kasalliklar orasida JNAYOK Yevropa mamlakatlarida aholining 20-30%, AQSHda - 20-46%, Osiyo mamlakatlarida - 12-27,3% ni tashkil etadi. Bu patologiya bir-birini ketma-ket almashtiradigan bir nechta mustaqil kasallik turlarini o‘z ichiga oladi: jigar yog‘li steatozi, noalkogol steatogepatit (NASG), jigar fibrozi, jigar sirrozi va uning asorati sifatida gepatotsellyulyar karsinoma rivojlanishi.
JNAYOKni o‘z vaqtida aniqlash va to‘g‘ri davolash muammosi klinik belgilarning yo‘qligi va natijada bemorlarning hayot tarzini o‘zgartirish va dori-darmonlar bilan davolanishga yetarli darajada intilmasligi tufayli juda dolzarb hisoblanadi. Biliar sladj Yevropa gastroenterologlar ilmiy jamiyati tomonidan o‘t-tosh kasalligining yashirin (toshsiz) bosqichi sifatida qaraladi - bu kasallikning terapevtik davolanishi kerak bo‘lgan yagona bosqichidir.
Kalit so‘zlar: jigarning noalkogol yog‘li kasalligi, biliar sladj, insulinga rezistentlik, samarali davolash.

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Худойкулова Фарида Вафокуловна
Самаркандский государственный медицинский университет

https://orcid.org/0000-0002-5710-8843

Аннотация
40 лет назад диагноз неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) не был так распространен, как сегодня. Согласно статистическим данным, четверть населения мира страдает от НАЖБП. Более того, это заболевание наблюдается не только у взрослых, но и у детей, поскольку ожирение активно развивается у детей младшего (40-70%) и старшего (17%) школьного возраста. Среди других заболеваний НАЖБП составляет 20-30% населения в европейских странах, 20-46% в США и 12-27,3% в странах Азии. Данная патология включает несколько самостоятельных типов заболеваний, последовательно сменяющих друг друга: жировой стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз печени,

цирроз печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы как его осложнения. Проблема своевременной диагностики и правильного лечения НАЖБП является весьма актуальной из-за отсутствия клинических проявлений и, как следствие, недостаточной мотивации пациентов к изменению образа жизни и медикаментозному лечению. Билиарный сладж рассматривается Европейским научным обществом гастроэнтерологов как латентная (безкаменная) стадия желчнокаменной болезни - единственная стадия заболевания, поддающаяся терапевтическому лечению.
Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, билиарный сладж, инсулинорезистентность, эффективное лечение

MODERN TREATMENT PRINCIPLES FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Khudoykulova Farida Vafokulovna
Samarkand State Medical University

https://orcid.org/0000-0002-5710-8843

Abstract

Forty years ago, the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was not as widespread as it is today. According to statistics, a quarter of the world's population suffers from NAFLD. Moreover, this disease is observed not only in adults but also in children, as obesity is actively developing in younger (40-70%) and older (17%) school-age children. Among other diseases, NAFLD accounts for 20-30% of the population in European countries, 20-46% in the USA, and 12-27.3% in Asian countries. This pathology includes several independent types of diseases that sequentially progress: fatty liver steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis, cirrhosis of the liver, and the development of hepatocellular carcinoma as its complication.

The problem of timely detection and proper treatment of NAFLD is very urgent due to the absence of clinical symptoms and, consequently, insufficient motivation of patients to change their lifestyle and undergo medication therapy. Biliary sludge is considered by the European Society of Gastroenterology as a latent (stone-free) stage of gallstone disease - the only stage of the disease that requires therapeutic treatment.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, biliary sludge, insulin resistance, effective treatment

Bundan 40 yil avval jigarning noalkogol yog‘li kasalligi (JNAYoK) tashxisi hozirgi kundagidek keng tarqalmagan edi. Statistik ma'lumotlarga ko‘ra, dunyo aholisining to‘rtdan bir qismi (25,24% 95% DI: 22,10-21,6) JNAYoKdan aziyat chekadi [1]. Bundan tashqari, bu kasallik nafaqat kattalarda, balki bolalarda ham kuzatiladi, chunki kichik (40-70%) va katta (17%) maktab yoshidagi bolalarda semizlik faol rivojlanmoqda [2]. Turli mamlakatlarda kasallikning tarqalish ko‘rsatkichlarini taqqoslaganda, sezilarli farq topilmadi. Boshqa kasalliklar orasida JNAYoK Evropa mamlakatlarida aholining 20-30%, AQShda - 20-46%, Osiyo mamlakatlarida - 12-27,3% ni tashkil etadi [3-7]. Bu patologiya bir-birini ketma-ket almashtiradigan bir nechta mustaqil kasallik turlarini o‘z ichiga oladi: jigar yog‘li steatozi, noalkogol steatogepatit (NASG), jigar fibrozi, jigar sirrozi va uning asorati sifatida gepatosellyulyar karsinoma rivojlanishi [8]. Bemor bilan dastlabki muloqotda, ayollar uchun kuniga 20 grammdan va erkaklar uchun 40 grammdan ortiq etanol dozasida spirtli ichimliklar iste'mol qilinishini istisno qilish lozim [8]. Chunki xastalik belgilari va bosqichlari alkogolli jigar xastaligiga juda o‘xshash. Bundan tashqari, semiz odamlarda JNAYoK

rivojlanish xavfi yuqori. Tana vazni indeksi yuqori bo‘lgan shaxslarda bir qator patologik holatlar (qon bosimining ko‘tarilishi, trigliseridlar va past zichlikdagi lipoproteinlar darajasining oshishi, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar darajasining pasayishi, glyukozaga tolerantlikning buzilishi, 2-tip qandli diabet) yig‘indisi sifatida metabolik sindromning mavjudligini istisno qilish juda muhimdir [9, 10].

JNAYoKni o‘z vaqtida aniqlash va to‘g‘ri davolash muammosi klinik belgilarning yo‘qligi va natijada bemorlarning hayot tarzini o‘zgartirish va dori-darmonlar bilan davolanishga etarli darajada intilmasligi tufayli juda dolzarb hisoblanadi. Statistik ma'lumotlarga ko‘ra, 48-100% [11] bemorlar kasallikning belgilarsiz kechishi tufayli ularda JNAYoK borligini bilishmaydi. Bemorlarning aksariyati arterial gipertenziya yoki 2-tip qandli diabet boshlanishi munosabati bilan tekshiruvdan o‘tganda bu tashxis haqida bilib qoladi. Bemorlarning oz qismi o‘ng qovurg‘a ostida holsizlik va noqulaylik hissi paydo bo‘lishini qayd etadi. Bemor ko‘rikdan o‘tkazilganda ortiqcha tana vazni e'tiborni tortadi, o‘rtacha darajada jigar kattalashgani aniqlanadi. Steatoz va NASGda jigar cheti, odatda, yumaloq, yumshoq, sezilarli fibroz uchun esa jigarning zichlashishi, palpasiya paytida jigar chetining sezgirligi xosdir. Sirroz bosqichida jigar belgilari, taloqning kattalashishi, qorin bo‘shlig‘ida suyuqlik to‘planishi kuzatiladi. Kasallikning belgilarsiz kechishini hisobga olgan holda, laboratoriya tekshiruvlari muhim ahamiyat kasb etadi. JNAYoK jigar fermentlari darajasi me'yordan 2-4 barobar ko‘tarilganda, asosan ALT, alkogol sababli jigar kasalligida esa ko‘proq AST oshganda gumon qilinishi mumkin. JNAYoKda de Ritis koeffisientini aniqlash (ALT ning ASTga nisbati) o‘z klinik ahamiyatini yo‘qotmagan, bu ko‘rsatkich <1 bo‘ladi [12]. GGTP ning me'yordan 3-5 barobar ko‘tarilishi tez-tez qayd etiladi, bu holat alohida kuzatilishi ham mumkin. Ba'zi hollarda qonda, odatda, past miqdorda antinuklear antitanachalar va silliq mushaklarga qarshi antitanachalar (23-36%) [1] aniqlanishi mumkin. Qondagi qand miqdorini va insulinga rezistentlikni aniqlash ham muhim ahamiyatga ega. Yuqoridagi laboratoriya ko‘rsatkichlarining o‘zgarishi boshqa bir qator kasalliklarda ham kuzatilishi mumkinligi sababli, differensial tashxis doirasiga autoimmun va virusli gepatitlar, jigarning irsiy kasalliklari, masalan, gemoxromatoz, Vilson-Konovalov kasalligini [8] kiritish maqsadga muvofiqdir. Shuningdek, turli sabablarga ko‘ra kelib chiqqan jigar kasalliklarining bir-birini og‘irlashtiruvchi kechishini ham yodda tutish zarur.

JNAYoK tashxisi klinik-laborator va instrumental ma'lumotlar yig‘indisi asosida qo‘yiladi. Bugungi kunda kundalik amaliyotda qorin bo‘shlig‘i a'zolarining ultratovush tekshiruvi (QBA UTT) eng qulay usul bo‘lib, uning o‘ziga xosligi 66-97%, sezgirligi esa 60-94% ni tashkil etadi [13]. QBA UTT bilan bir qatorda QBA KT va QBA MRT ham o‘tkazilishi mumkin. Fibrozning og‘irligini aniqlashda bilvosita elastometriya, akustik impuls-to‘lqinli elastografiya, MR-elastografiya ham samarali hisoblanadi [12].

TVI yuqori bo‘lgan shaxslarda bir qator patologik holatlar (qon bosimining ko‘tarilishi, triglitseridlar, PZLP darajasining oshishi, YuZLP darajasining pasayishi, glyukozaga tolerantlikning buzilishi, 2-tip qandli diabet) yig‘indisi sifatida metabolik sindromning mavjudligini istisno qilish nihoyatda muhimdir

JNAYoK ni samarali tashxislash masalasi bilan bir qatorda, bunday bemorlarni davolash samaradorligi ham faol muhokama qilinmoqda. Shu maqsadda patogenezning asosiy bo‘g‘inlarini muhokama qilish juda muhim hisoblanadi. Ilgari C.C. Day va O.F. James [14] tomonidan ilgari surilgan "ikki zarba" nazariyasi etakchi o‘rinni egallagan bo‘lsa, hozirgi vaqtda "ko‘p sonli parallel zarbalar" g‘oyasi mustahkamlandi. Ushbu nazariya doirasida gepatositlarda trigliseridlar hosil bo‘lishi va iste'moli o‘rtasidagi muvozanatning buzilishi, ularning haddan tashqari to‘planishi asosiy bo‘g‘in hisoblanadi[15]. Ushbu jarayonni yuzaga keltiruvchi mexanizmlar quyidagilardan iborat:

■ yog‘ kislotalarining beta-piroksisomali oksidlanishi jarayonida mitoxondriyalar tuzilishining shikastlanishi;

■ endogen yog‘ kislotalari hosil bo‘lishining ko‘payishi;

■ TGdan PZLP etarli darajada hosil bo‘lmasligi [16].
JNAYoXning metabolik sindrom bilan bog‘liqligini hisobga olgan holda, patogenezning muhim jihati insulinga rezistentlik va yog‘ almashinuvi regulyatorlari nisbatining o‘zgarishi hisoblanadi. Insulinga rezistentlik tufayli giperinsulinemiyada giperglikemiya rivojlanadi, bu esa yog‘ to‘qimasida lipolizning faollashuviga olib keladi. Keyinchalik bu yog‘ kislotalarining chiqishini oshiradi, ularning etarli darajada parchalanmasligi lipidlarning peroksid oksidlanishining faollashuviga va oksidlanish stressining rivojlanishiga sabab bo‘ladi. Yuqorida bayon etilgan mexanizmlardan tashqari, o‘sma nekrozi omili-α, Fas-ligandning yuqori sintezi, interleykinlarni transformasiyalovchi o‘sish omilining faolligi kuzatiladi, bu esa jigar yallig‘lanishi va fibrozi rivojlanishi bilan gepatositlar nekroziga olib keladi [24].
Jarayon induksiyasida genetik omil ham muhim rol o‘ynaydi. I148M (Panetin-Like Phospolipase) polimorfizmi bo‘lgan shaxslarda JNYoK bilan bog‘liqlik aniqlangan. Ushbu bemorlarda semizlik va insulinga rezistentlik mavjud bo‘lganda genetik mexanizm amalga oshishi mumkin [16].
JNAYoKni tashxislash va davolash bo‘yicha xalqaro va mahalliy tavsiyalar ushbu kasallikni davolashga patogenetik yondashuvga asoslangan.
AQSh, G‘arbiy Evropa mamlakatlari va Rossiyadagi ekspert guruhlari jismoniy yuklamalarni optimallashtirish, parhez bilan davolash va buning natijasida TVIni kamaytirishni o‘z ichiga olgan turmush tarzini o‘zgartirishni birinchi o‘ringa qo‘yadi. Biroq, amaliyotchi shifokor uchun ko‘pincha bemorni o‘z turmush tarzi va ovqatlanish xarakterini o‘zgartirish zarurligiga ishontirish qiyin bo‘ladi. Shu sababli, tana vaznini kamaytirishga, insulinga rezistentlikni pasaytirishga va jigar parenximasi shikastlanishining og‘irligini kamaytirish ga qaratilgan dori-darmon bilan davolash juda muhim ahamiyatga ega.
JNAYoK bilan og‘rigan bemorlarda dislipidemiyani bartaraf etish va salbiy yurak-qon tomir asoratlari xavfini kamaytirish uchun statinlar qo‘llanilishi mumkin, biroq ular jigar parenximasi holatiga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta'sir ko‘rsatmaydi [11]. Yana bir lipidemiyaga qarshi vosita - ezetimib qo‘llanilganda turlicha bo‘lgan natijalar olindi. JNAYoK bilan og‘rigan 24 nafar bemor ishtirokidagi dastlabki klinik tadqiqotda ushbu dori vositasi ijobiy davolash samarasini namoyish etdi [17, 18]. Shu bilan birga, yaqinda yakunlangan RKTda sitoliz va steatoz sindromining kamayishida ezetimibning samaradorligi plasebo bilan taqqoslanarli bo‘ldi [18]. Rossiya Jigarni o‘rganish jamiyati va Rossiya gastroenterologiya assosiasiyasining JNAYoKni tashxislash va davolash bo‘yicha klinik tavsiyalarida simvastatin, atorvastatin, pravastatin, lovastatin, rozuvastatin samaraliroq va xavfsizroq davolash vositalari sifatida ko‘rib chiqiladi.
So‘nggi yillarda UDXKda insulinga rezistentlikni kamaytirish ta'siri xos ekanligi aniqlandi. Bu ta'sir o‘t kislotalari uchun hujayra yuzasi reseptori TGR5ni faollashtirishdan iborat bo‘lib, u inkretinlar (ovqat iste'mol qilinganda ichakning L-hujayralari tomonidan ishlab chiqariladigan peptid gormonlari) hamda farnezoid X-retseptori ishlab chiqarilishini rag‘batlantiradi.
JNAYoKning patogenezida oksidlovchi stress va LPOning muhim rolini hisobga olgan holda, antioksidant xususiyatlarga ega bo‘lgan preparatlarni qo‘llash taklif etildi. Hamroh kasalligi 2-tip qandli diabet bo‘lmagan JNAYoKli, shuningdek NASGli bolalarni davolashda E vitaminini tayinlash muhokama qilinmoqda. Tokoferolni yuqori davolash dozalarida (800-1000 mg/kun) qo‘llaganda jigar fermentlarining ijobiy o‘zgarishi kuzatiladi, biroq gistologik ko‘rinishga ta'siri qayd etilmadi [19]. Ogohlantirish sifatida shuni ta'kidlash joizki, E vitaminini yuqori davolash dozalarida qo‘llash gemorragik insult, prostata saratoni va aholida umumiy o‘lim xavfini oshiradi [20, 21]. Insulinga sezgirlikni oshiruvchi preparatlar alohida guruhni tashkil etadi. JNAYoKning rivojlanishiga giperinsulinemiyaning bevosita ta'siri tufayli biguanidlar (metformin) va tiazolidindionlar (pioglitazon) kabi preparatlarni qo‘llash muhim ahamiyatga ega. Shuni ta'kidlash kerakki, metforminni qo‘llash davolashning boshida ijobiy natija beradi, ammo uzoq muddatli kuzatuvlarda jigardagi fibroz va yallig‘lanish jarayonining ifodalanishiga ijobiy ta'sir ko‘rsatmadi [22, 23]. Shunga qaramay, katta meta-tahlilda 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda

metformin qo‘llanilishi gepatosellyulyar karsinoma rivojlanish xavfining statistik jihatdan sezilarli pasayishi bilan bog‘liqligi qayd etilgan (NSK 0,38; 95% II: 24-0,59, r<0,0010) [24].
Yog‘, mushak va jigar to‘qimalarining insulinga sezgirligini oshiruvchi, trigliseridlar miqdorini kamaytiruvchi hamda glyukoza tashuvchilarining ekspressiyasini pasaytiruvchi vosita sifatida pioglitazondan foydalanish tavsiya etildi. RKTda ushbu preparatni kuniga 30-45 mg dozada qabul qilish sitoliz, steatoz va insulinga rezistentlik sindromining teskari rivojlanishiga olib kelishi, shuningdek, plaseboga nisbatan gistologik manzaraning me'yorlashuviga yordam berishi kuzatilgan [25-27].
Klinik amaliyotda JNAYoKning bir nechta patogenetik mexanizmlariga ta'sir qiluvchi ursodezoksixol kislotasi (UDXK) preparatlari yuqori samaradorlikni namoyish etdi. Sitoprotektiv ta'sir gepatositlarni agressiv omillardan himoya qilishdan iborat (ushbu ta'sir hujayra membranasiga joylashgan va gepatositlar hamda xolangiositlarga nisbatan zaharli ta'sirlarga chidamlilikni oshiruvchi lipofil membrana tuzilmalari bilan o‘zaro ta'sirlashuvchi qo‘sh molekulalarni hosil qilish orqali amalga oshiriladi), shuningdek, jigar hujayralari uchun zaharli o‘t kislotalari konsentrasiyasini pasaytirish, gepatositlarda Ca-ga bog‘liq α-protein kinazani faollashtirish va ekzositozni rag‘batlantirish, zaharli o‘t kislotalari (xenodezoksixol, litoxol, dezoksixol) bilan aralash misellalar hosil qilish va ularning hujayralarga shikastlovchi ta'sirini oldini olish orqali amalga oshadi.
2009 yilda Ratziu va hammuallliflar [26] tomonidan noalkogol steatogepatitni davolashda UDXKning samaradorligini o‘rganishga bag‘ishlangan randomizasiyalangan ikki tomonlama tadqiqot natijalari taqdim etilgan. Tadqiqotga gistologik tasdiqlangan noalkogol steatogepatit bilan kasallangan 126 nafar bemor kiritilgan. Bemorlarning bir guruhiga UDXK kuniga 30 mg/kg tana vazni dozasida, ikkinchi guruhga esa 12 oy davomida platsebo berildi. Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatdiki, UDXK qabul qilgan bemorlarda ALT, AST va GGTP qiymatlari plasebo bilan taqqoslaganda sezilarli darajada pasaydi (r<0,005).
Antiapoptotik ta'sir hujayralarda ionlashgan kalsiy konsentrasiyasining pasayishi, epidermal o‘sish omili reseptorlarining faollashuvi bilan bog‘liq bo‘lib, bu mitoxondrial sitoxrom C ajralib chiqishini oldini oladi, gepatositlar va xolangositlar kaskadining faollashuvi va apoptozini bloklaydi; hujayralarning toksik o‘t kislotalari, alkogol, viruslar bilan zararlanishini ingibirlaydi; O‘NO-α ekspressiyasining ortishiga to‘sqinlik qiladi; mitoxondrial membrana o‘tkazuvchanligini tartibga soladi; lipidlarning peroksid oksidlanishini ingibirlaydi va antioksidant faollikni rag‘batlantiradi; prostaglandinlar va yog‘ kislotalar metabolizmini o‘zgartiradi; UDXK ni glyukokortikoid reseptorlar bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘laydi va ushbu kompleksni hujayra yadrosiga ko‘chiradi; UDXK ning boshqa transkripsiya omillari bilan o‘zaro ta'sirini ta'minlaydi [14].
Antioksidant ta'siri quyidagilarni o‘z ichiga oladi: jigar hujayralarini toksik o‘t kislotalaridan himoya qilish; plazmadagi glutation darajasini oshirish; erkin radikallarni bog‘lash, lipidlarning peroksid oksidlanishining patologik faolligini kamaytirish; UDXK ni biologik membranalarga kiritish orqali ularning reparasiyasini faollashtirish. Sitoproteksiyaning ushbu mexanizmlari faqat jigar hujayralari uchun tanlovchan emas: tananing barcha hujayralarida membrana qarshiligini oshirish mumkin, bu esa boshqa kasalliklarni, masalan, yurak-qon tomir tizimi kasalliklarini kompleks davolashda UDXK preparatlarini qo‘llashni asoslaydi [14].
Antifibrotik ta'sir, o‘z navbatida, mitoxondrial sitoxrom C, ishqoriy fosfataza (IF) va laktatdegidrogenaza ajralib chiqishini kamaytirishda; trombositar kelib chiqishdagi o‘sish omili bilan rag‘batlantirilgan fibroblastlarning proliferativ faolligini ingibirlashda; apoptoz tanachalarining yutilishi bilan bog‘liq yulduzsimon hujayralarning funksional faolligini pasaytirishda; gepatositlar degenerasiyasi va xolangositlar proliferasiyasini kamaytirishda; bevosita perisinusoidal kollagen hosil bo‘lishini tormozlashda namoyon bo‘ladi.
So‘nggi yillarda UDXKga xos bo‘lgan insulinga rezistentlikning pasayish effekti ochib berilgan. Bu ta'sir o‘t kislotalari uchun hujayra yuzasidagi TGR5 reseptorining faollashuvidan iborat bo‘lib,

u inkretinlar (ovqat qabul qilinganda ichakning L-hujayralari tomonidan ishlab chiqariladigan peptid gormonlari) ishlab chiqarilishini, shuningdek, farnezoid X-reseptorini rag‘batlantiradi. UDXK tizimli endokrin funksiyalarga ega signal molekulasi sifatida xizmat qiladi. U TGR 5 uchun ligandlar bo‘lib, proteinkinaza yo‘llarini faollashtiradi va shu tariqa o‘zining enterogepatik aylanishini, shuningdek, glyukoza va trigliseridlar gomeostazini tartibga soladi [14].
Gipoxolesterinemik ta'sir ichakda xolesterin so‘rilishining pasayishi; jigarda xolesterin sintezining kamayishi; o‘t bilan xolesterin ajralishining pasayishi; CYP3A4 induksiyasi hisobiga statinlardan foydalanganda toksiklikning pasayishi va nojo‘ya reaksiyalar chastotasining kamayishi; jigarda xolesterin sinteziga o‘rtacha pasaytiruvchi ta'sir va GMK-KoA-reduktaza faolligini tormozlashni o‘z ichiga oladi.
JNAYoK bilan og‘rigan bemorlarga 90 kun davomida 20 mg/kg/sutka dozada UDXK yoki shu dozada laktuloza (25 mg/kg/sutka) bilan birgalikda UDXK buyurilganda, ikkala guruhda ham transaminazalar, umumiy xolesterin va trigliseridlar darajasining pasayishi bilan ifodalangan ijobiy natija kuzatilgan, bunda statistik jihatdan sezilarli farqlar qayd etilmagan.
UDXKning gipoxolesterinemik ta'siri Rossiyaning RAKURS "Ursosan preparati yordamida jigar, o‘t pufagi va o‘t yo‘llari kasalliklari bo‘lgan bemorlarda ursodezoksixol kislotasining statinlar bilan davolash samaradorligi va xavfsizligiga ta'sirini o‘rganish" ko‘p markazli tadqiqotida o‘z tasdig‘ini topgan. Shuni ta'kidlash kerakki, UDXK preparatini qo‘llash uning o‘t haydovchi ta'siri tufayli najasning konsistensiyasi va chastotasini o‘zgartirishi mumkin. Shu sababli, UDXK va laktuloza kombinasiyasidan iborat kompleks preparat faqat qabziyat sindromi bilan og‘rigan bemorlarda maqbul hisoblanadi [28].
JNAYoK bilan og‘rigan bemorlarda ko‘pincha dislipidemiya tashxis qilinadi, bu yurak-qon tomir asoratlari xavfini kamaytirish uchun statinlar buyurishni talab qiladi. S.A. Boysov va A.G. Chuchalin tahriri ostidagi RF SSV "Surunkali noinfeksion kasalliklar va ularning rivojlanish xavfi yuqori bo‘lgan bemorlarni dispanser kuzatuvi" uslubiy tavsiyanomasida quyidagi davolash algoritmi taklif etilgan. Transaminazalar darajasi uch me'yordan ortiq bo‘lganda, bemorlarga transaminazalar darajasini pasaytirish maqsadida UDXKni 15 mg/kg tana vazni miqdorida buyurish tavsiya etiladi. Keyinchalik, transaminazalar darajasi normallashgandan so‘ng, statinlar va UDXK bilan birgalikdagi terapiya boshlanadi. Bu esa transaminazalar darajasini oshirmasdan lipid profili ko‘rsatkichlarini normallashtirishga imkon beradi. Transaminazalarning dastlabki darajasi 3 normadan oshmasa, statinlar va UDXK bilan kombinasiyalangan terapiya darhol jigar fermentlari nazorati ostida buyurilishi mumkin. UDXK qabul qilish kursining tavsiya etilgan davomiyligi 3 oydan 6 oygacha bo‘ladi [29].
Xoleretik ta'sir quyidagilarni o‘z ichiga oladi: yonbosh ichakda reseptorlarning raqobatli ushlanib qolishi hisobiga zaharli gidrofob o‘t kislotalari to‘plamini siqib chiqarish; gepatositlarda Ca-ga bog‘liq L-proteinkinazani faollashtirish orqali ekzositozni rag‘batlantirish, bu esa gidrofob o‘t kislotalari konsentrasiyasini kamaytiradi; bikarbonatli xolerezni qo‘zg‘atish va gidrofob o‘t kislotalarning ichakka chiqarilishini kuchaytirish; xoleretik transport turli oqsillarini rag‘batlantirish (kanalyar membranalarda MRP2 va BSEP ekspressiyasi va integrasiyasini faollashtirish, shu tariqa o‘t kislotalarining o‘t bilan ajralishini rag‘batlantirish; bazolateral MRP3ni rag‘batlantirish, bu o‘t kislotalari tuzlarining enterogepatik aylanish tizimida tarqalishini oshiradi; murakkab ichki hujayra signal molekulalari tarmog‘ini faollashtirish) [14].
Litolitik ta'sir UDXKga xos bo‘lib, JNAYoK bilan og‘rigan bemorlarni davolashda juda muhimdir, chunki ularning aksariyatida o‘tning litogenligini sezilarli darajada oshishi fonida o‘t-tosh kasalligining rivojlanish xavfi yuqori bo‘ladi. Shaxsiy ma'lumotlarga ko‘ra, JNAYoK bilan og‘rigan bemorlarning 38,9 foizida QOA UTTda o‘t pufagi bo‘shlig‘ida ko‘pincha cho‘kindi, xiralik shaklida, kamroq akustik soya bermaydigan quyqalar shaklida biliar sladj aniqlangan. Shu bilan birga, bemorlarning 11,7 foizida o‘t pufagi bo‘shlig‘ida rejali jarrohlik davolashni talab qiladigan toshlar mavjudligi qayd etilgan. Biliar sladj Rossiya gastroenterologlar ilmiy jamiyati tomonidan

o‘t-tosh kasalligining yashirin (toshsiz) bosqichi sifatida qaraladi - bu kasallikning terapevtik davolanishi mumkin bo‘lgan yagona bosqichidir. JNAYoK bilan og‘rigan bemorlarga 3 oy davomida UDXK 15 mg/kg tana vazni dozasida buyurilishi preparatning xoleretik va litolitik ta'siri tufayli transaminazalar va GGTP, XS, XS ZPLP, TG darajasining pasayishiga, shuningdek, barcha tekshirilgan bemorlarda biliar sladjning yo‘qolishiga olib keldi. Litolitik ta'sir o‘tda xolesterin miqdorining kamayishi va uning litogenligining pasayishi; xolesterinning toshlardan o‘tga chiqishini rag‘batlantirish; o‘tda fosfolipidlarga boy aralash misellalarning tuzilishi va tarkibini o‘zgartirish; xolesterinning ichak orqali so‘rilishini kamaytirish; 3-gidroksi-3-metilglutarilkoferment A-reduktazaning ingibirlanishi bilan jigarda xolesterin sintezining pasayishi; o‘t pufagining ovqatdan keyingi qisqarishini ko‘payishi tufayli amalga oshiriladi [14].

Yallig‘lanishga qarshi ta'sir quyidagilarni o‘z ichiga oladi: yallig‘lanishni qo‘zg‘atuvchi sitokinlar, fagositoz va peroksid oksidlanish ishlab chiqarilishining pasayishi; o‘t toshlarining hosil bo‘lishini kamaytiruvchi litolitik va xoleretik ta'sirlar tufayli o‘tning tosh hosil qilish xususiyati ta'sirida siklooksigenaza-2 ning patologik faollashuvining pasayishi.

Parhez, turmush tarzini o‘zgartirish va dori-darmon bilan davolashdan sezilarli natija bo‘lmagan hollarda, jarrohlik aralashuvlarini davolash usuli sifatida ko‘rib chiqishga to‘g‘ri keladi. Shunday qilib, haddan tashqari semizligi bo‘lgan bemorlarda qo‘llaniladigan bariatrik jarrohlik (tana vazni indeksi >40 kg/m²) keng tarqalgan. Bunday yondashuv 85% bemorlarda noalkogol steatogepatitning va 34% bemorlarda jigar fibrozining gistologik belgilarini kamaytirishi aniqlangan [30].

Shunday qilib, noalkogol yog‘li jigar kasalligini o‘z vaqtida aniqlash va to‘g‘ri davolash kasallikning potensial qaytarilmas bosqichi - jigar sirroziga rivojlanishining oldini olish imkonini beradi. Jigar ko‘chirib o‘tkazish masalasiga kelsak, shuni ta'kidlash kerakki, noalkogol yog‘li jigar kasalligi pandemiya tusini olmoqda va noadekvat davolanish natijasida jarayon sirrozga aylanishi sababli, bu patologiya jigar ko‘chirib o‘tkazishga ko‘rsatma bo‘lishi mumkin. Biliar sladj Evropa gastroenterologlar ilmiy jamiyati tomonidan o‘t-tosh kasalligining yashirin (toshsiz) bosqichi sifatida qaraladi - bu kasallikning terapevtik davolanishi kerak bo‘lgan yagona bosqichidir. Ursodeoksixol kislotasining ko‘p qirrali ta'siri tufayli, u noalkogol yog‘li jigar kasalligi shakllanishining bir qator patogenetik mexanizmlariga ta'sir ko‘rsatadi va shu sababli ushbu patologiyadan aziyat chekayotgan bemorlarda sezilarli davolash samarasini beradi.

Adabiyotlar:

1.Grigoreva I.N., Nikitin Yu.P. Statini i jelchnokamennaya bolezn. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2007;(1):66-70.

2. Alegret M., Silvestre J.S. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006;28(9):627–56.

3. Filippatos T.D., Mikhailidis D.P. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract.Curr Pharm Des 2009;15(5):490-516.

4. 1. Selivyorstov P. V. Nealkogol'naya jirovaya bolezn' pecheni: ot teorii k praktike //Arxiv' vnutrenney medisini.– 2015. – №. 1. – S. 19-26.

5. Lazebnik L. B. i dr. Nealkogol'naya jirovaya bolezn' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie (rekomendasii dlya terapevtov, 2-ya versiya) //Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2017. – №. 2 (138).

6. Mishina E.E., Mayorov A.Yu., Bogomolov P.O., Masievich M.V., Kokina K.Yu., Bogolyubova A.V. Nealkogol'naya jirovaya bolezn' pecheni: prichina ili sledstvie insulinorezistentnosti? Saxarniy diabet.2017;20(5):335-343. https://doi.org/10.14341/DM9372

7. Kiseleva E. V., Demidova T. Yu. Nealkogol'naya jirovaya bolezn' pecheni i saxarniy diabet 2 tipa: problema sopryajennosti i etapnosti razvitiya //Ojirenie i metabolizm. 2021. – T. 18. – №. 3. – S. 313-319.

8. Livzan M. A. i dr. Nealkogol'naya jirovaya bolezn' pecheni: kak izbejat' oshibok v kurasii pasientov //Effektivnaya farmakoterapiya.– 2021. – T. 17. – №. 4. – S. 62-67.
9. Drapkina O. M. i dr. Sovremennie podxodi k diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy jirovoy bolezni pecheni //Terapevticheskiy arxiv.– 2014. – T. 86. – №. 10. – S. 116-123.
10. Stasenko M. E. i dr. Neinvazivnaya diagnostika nealkogol'noy jirovoy bolezni pecheni: prostie «Instrumenti» uje v rukax prakticheskogo vracha //Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medisinskogo universiteta.– 2019. – №. 2 (70). – S. 134-139.
11. Vinniskaya E. V., Sandler Yu. G., Bordin D. S. Novaya paradigma nealkogolnoy jirovoy bolezni pecheni: fenotipicheskoe mnogoobrazie metabolicheski assotsiirovannoy jirovoy bolezni pecheni //Effektivnaya farmakoterapiya.– 2020. – T. 16. – №. 24. – S. 54-63.
12. Jaeger H., Wilcox H.G., Bitterle T. et al. Intracellular supply of phospholipids for biliary secretion: evidence for a nonvesicular transport component. Biochem Biophys Res Commun 2000;268(3):790-7.
13. Xudoykulova F. V. i dr. THE STRUCTURE, AGE FEATURES, AND FUNCTIONS OF HORMONES //PEDAGOG. – 2023. – T. 1. – №. 5. – S. 681-688.
14. XUDOYKULOVA F. V., MAVLYaNOVA Z. F. JIGARNING NOALKOGOL YOG'XASTALLIGIGA ZAMONAVIY QARASHLAR //JURNAL BIOMEDISINI I PRAKTIKI. – 2022. – T. 7. – №. 4.
15. Xudoykulova F. V. i dr. the structure, age features, and functions of hormones. pedagog, 1 (5), 681-688. – 2023.
16. Drapkina O.M., Dubolazova Yu.V. Statini i pechen: tupik ili novie gorizonti? RMJ 2009;17(4):210-5.
17. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. J Gastrointest Liver Dis 2007;16(1):39-46.
18. Okada K., Shoda J., Taguchi K., et al. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008;295(4):G735-47.
19. Vafokulovna K. F. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, MODERN CONSIDERATIONS //Conference Zone. – 2022. – S. 592-599.
20. Tursunovna E. M. et al. EFFECTIVENESS OF PARENTAL PARTICIPATION IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2024. – T. 3. – №. 28. – S. 220-226.
21. Habeos I.G., Ziros P.G., Chartoumpekis D. et al. Simvastatin activates Keap1/Nrf2 signaling in rat liver. J Mol Med 2008;86(11):1279-85.
22. Nelson A., Torres D.M., Morgan A.E. et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2009;43(10):990-4.
23. Zvenigorodskaya L.A., Lazebnik L.B., Cherkashova E.A., Efremov L.I. Statinoviy gepatit.Trudniy pasient 2009;(4-5):44-9.
24. Zvenigorodskaya L.A., Melnikova N.V. Gipolipidemicheskaya terapiya u bolnix s nealkogolnoy jirovoy boleznyu pecheni: mesto gepatoprotektorov. Gastroenterologiya. Prilojenie k jurnalu Consilium Medicum 2009;(1):32-6.
25. Rahier J.F., Rahier J., Leclercq I., Geubel A.P. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. Acta Gastroenterol Belg 2008;71(3):318-20.
26. Korneeva O.N., Drapkina O.M. Ursodezoksixolevaya kislota i statini v lechenii metabolicheskogo sindroma. Rossiyskie medisinskie vesti 2007;(3):76-9.

27. Bueverova E.L., Drapkina O.M. Metodi korreksii dislipidemii u bolnix s metabolicheskim sindromom. Rossiyskie medisinskie vesti. 2008;(4):3-10.
28. Dimoulios P., Kolios G., Notas G. et al. Ursodeoxycholic acid reduces increased circulating endothelin 2 in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(3):227-34.
29. Diagnostika i korreksiya narusheniy lipidnogo obmena s selyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. V: Oganov R.G., redaktor. Nasionalnie klinicheskie rekomendasii.M.: Siliseya-Poligraf; 2009. S. 19-102.
30. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemiatreatment: a prospective clinical trial (in Spanish). Rev Clin Esp 2004;204(12):632-5.
31. Tursunovna E. M. et al. IMPROVING REHABILITATION OF Cerebral Palsy USING PHYSICAL EXERCISES //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2024. – T. 3. – №. 28. – S. 227-231.
32. Shavkatovna I. M. STUDYING RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF INFANTIAL CEREBRAL PALSY IN CHILDREN AND THE NEED FOR THEIR PREVENTION //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2023. – T. 8. – №. 2.
33. IBRAGIMOVA M. BOLALAR MIYa SEREBRAL FALAJLIGI. XAVF OMILLARI, REABILITASIYa XUSUSIYaTLARI (ADABIYoTLAR ShARHI) //Journal of Experimental Studies. – 2024. – T. 2. – №. 3. – S. 9-19.