

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НУРБОЕВ ФАРМОН ЭРГАШОВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАР ПЕРСОНАЛ
ФАРМАКОТЕРАПИЯСИ ВА ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАР
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундаражаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the Doctoral (DSc) Dissertation abstract

Нурбоев Фармон Эргашович

Сурункали жигар касалликлар персонал фармакотерапияси
ва гепатопротекторлар фармакоэпидемиологияси 3

Нурбоев Фармон Эргашович

Фармакоэпидемиология гепатопротекторов и персонификация
фармакотерапии хронических заболеваний печени 25

Nurboyev Farmon Ergashovich

Pharmacoepidemiology of hepatoprotectors and pharmacotherapy
personification of chronic hepatic diseases 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 50

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НУРБОЕВ ФАРМОН ЭРГАШОВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАР ПЕРСОНАЛ
ФАРМАКОТЕРАПИЯСИ ВА ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАР
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.4.Tib323 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Мавлянов Искандар Рахимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвосит Мирвосиқович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Фозилов Абдуқаҳхор Воҳидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Новосибирск давлат тиббиёт университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./Факс: +998971-150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./Факс: +998971-150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадоев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Б.Х. Шагазатова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор, академик

КИРИШ (докторликдиссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сурункали жигар касалликлар фармакотерапияси, айниқса, сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозларини даволаш, уларнинг оқибатларини олдини олиш тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Жигар касалликларининг профилактикаси ва диагностикаси, даволаш усуллари ривожланишига қарамасдан ушбу хасталиклардан ўлим кўрсаткичлари етакчи ўринларни эгаллаб келмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотида кўра «барча касалликлар ичида жигар циррозидан ўлим ўнинчи ўринда туради»¹. Сўнгги йилларда дунё миқёсида қатор тавсияномалар ишлаб чиқилишига қарамасдан, клиник амалиётда жигар касалликлари фармакотерапиясида қўлланиладиган дори воситалари билан даволаш стандартларида кўрсатилган дори воситалари ўртасида кескин фарқ мавжуд. Бу эса ўз навбатида чуқур фармакоэпидемиологик тадқиқотлар ўтказишни талаб этади. Сурункали жигар касалликлари билан оғриган беморларни даволаш жараёни катта моддий харажатларни талаб этади. Бу нафақат даволаш учун сарфланадиган харажатлар, балки билвосита харажатлар бўлиб, улар вақтинчалик меҳнат қобилиятини йўқотиш билан боғлиқдир. Шунинг учун сурункали жигар касалликларини замонавий ва самарали даволаш усуллари ишлаб чиқиш амалий тиббиётнинг устувор йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда HBV, HCV этиологияли сурункали гепатитлар ва жигар циррозининг эрта ташхисоти, персонал ва табақалаштирилган даво усуллари яратиш йўналишида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Шу мақсадда вирус этиологияли сурункали жигар касалликларининг тарқалганлик даражаси, уларнинг асоратлари ва салбий оқибатларининг жигар циррозига ўтишидаги роли масалаларига алоҳида эътибор берилмоқда. Сурункали вирусли ва вируссиз гепатитларни эрта ташхислаш ва самарали даволаш, жигар циррозининг фиброз жараёнлари жигарнинг сурункали касаллик асоратлари профилактикасида асосий муаммолардан бирига айланди².

Ўзбекистон тиббий-ижтимоий шароитлар (оила аъзолари сонининг ўзига хослиги, ёш структураси) билан боғлиқ ҳолда минтақадаги вирус инфекциясининг турли даражада эканлиги ва маҳаллий аҳолининг этник ўзига хослиги сабабли инфекциянинг тарқалишига кўра гиперэндемик минтақага киради. Бир қатор муаллифлар томонидан ўтказилган скрининг тадқиқотларда шу нарса аниқландики, мамлакатимизда текширишдан ўтказилган соғлом аҳолининг 5,6% и анти-HCV ва 8,3%и эса HBsAg га эгадирлар³.

¹ World Health Organization Hepatitis B – Fast sheet. April/2017.

² Амалий қўлланма. 1-нашр. –Бухоро: Шарқ. 2015. 8н-р/591.15.10.

³ Хикматуллаева А.С., Мусабоев Э.И., Абдукодирова М.А., Асилова М.У., Шарипов С.М./Ўзбекистон Республикасида HCV инфекциясини тарқалиш масштабларини баҳолаш. 2016. 4-сон. Б.119-122; Хикматуллаева А.С. Ўзбекистонда жигарнинг вирусли циррози сабабли юзага келадиган иқтисодий юкни баҳолаш// Назарий ва клиник тиббиёт журнали. 2017. 3-сон. Б.110–112.

Ўзбекистонда совет давридан кейин юзага келган бошқа давлатларда бўлганидек таннархи қиммат замонавий даволаш қоидаларига асосланган даволаш усуллари ва дори воситаларини ўз ичига олган янги инновацион усулларни қўллаш ҳамда соғлиқни сақлаш тизимини молиялаштириш орасида доимий равишда молиявий номутаносиблик юзага келиши аниқланди. Шунинг учун юзага келган ҳолатда турли клиник фармакологик гуруҳларга мансуб гепатотроп ва вирусларга қарши дори воситаларини қўллашнинг иқтисодий жиҳатдан мақсадга мувофиқлигини, ушбу дори воситаларининг самарадорлиги ва ҳавфсизлигини инобатга олган ҳолда таҳлил қилиш жуда долзарб масала бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, сурункали жигар касалликларини ташхислаш, даволаш ва профилактика сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида... ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлигини ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»⁴ вазифалари белгиланди, шундан келиб чиққан ҳолда, сурункали гепатит ва жигар циррозини эрта аниқлаш, касалликнинг олдини олиш ва даволашнинг клиник самарадорлигини ошириш, даволаш усуллари ишлаб чиқиш муҳим илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони ва Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 24 июлидаги 537-сон «Ўзбекистон Республикасида юқумли касалликлар тарқалишининг олдини олишга доир чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг ДИТД-9 «Инсонлар касалликларининг профилактикаси, ташхисоти, даволаш ва реабилитация қилишнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш» дастури устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи⁵. Сурункали жигар касалликлари эпидемиологияси, диагностикаси, даволаш ва профилактика усуллари билан боғлиқ илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий-тадқиқот марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан:

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4997-сонли Фармони.

⁵Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳида қуйидаги манбалардан фойдаланилди: www.en.dlut.edu.cn, www.uma.es, www.sgm.ru, www.english.njau.edu.cn, www.viena.edu, www.eur.nl, www.neideiberg.edu, www.cur.ni, www.english.njnu.edu, www.who.int/healthinfo/global-burden-diseas ва бошқ.

National insitute of Hepatologi (AKШ); Heideiberg University (Германия); Vrije Universiteit Brussel (Бельгия); Vienna Medikal University (Австрия); Departament of Hepatologi (Англия); Н.И.Пирогов номидаги Россия Миллий тадқиқот тиббиёт университети, Челябинск давлат тиббиёт академияси, (Россия); Харьков Миллий тиббиёт университети (Украина) ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда ҳозирги кунга келиб вирусли гепатитларни ўрганиш бўйича маълум ютуқларга эришилди: уларнинг кўзгатувчилари очиб берилди; лаборатор шароитда ташхислашнинг замонавий усуллари ишлаб чиқилди, В ва С вирусли гепатитларида вирусларга қарши даволаш усуллари олиб борилмоқда, энг кўп тарқалган гепатитлар (А ва В)нинг махсус профилактик воситалари ишлаб чиқилди, беморларнинг индивидуал вирусологик ва иммунологик профили ва клиник кечишининг ўзига хосликларини ҳисобга олган ҳолда вирусли гепатитнинг охириги натижалари тўғрисидаги тасаввурлар кенгайди.

Ҳозирги кунга келиб дунёнинг илмий марказларида жигар касалликларини фармакотерапиясининг мавжуд бўлган усуллари самарали ўрганиш бўйича бир қатор устувор илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда ва жигар циррози ҳамда вирусли гепатитларни даволаш учун янги дори воситалари ишлаб чиқилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сурункали жигар касалликлари кенг тарқалганлиги тиббиёт жамоатчилиги эътиборини тортиб келмоқдаки, дунё гастроэнтеролог ва гепатологлари ушбу муаммога бағишланган қатор тадқиқотлар олиб боришмоқда. Жаҳоннинг кўплаб мамлакатларида жигарнинг сурункали касалликлари, жумладан, вирусли гепатитлар ва улар асосида шаклланган жигар циррозининг тарқалиши бўйича статистик маълумотлар ўрганилган. Баъзи илмий нашрларда Ўзбекистон Республикаси бўйича ҳам шундай маълумотлар тақдим этилган (Т.А.Даминов, 2002; Ф.А.Орифхўжаев, 2012), бунда Ўзбекистон А,В,С ва бошқа вирусли инфекцион гепатитлари тарқалиши бўйича гиперэндемик минтақа сифатида қайд этилган.

Сўнги йилларда сурункали жигар касалликларининг оптимал фармакотерапияси тўғрисида бир қатор тавсияномалар нашр этилган. Янги гепатопротекторлар ва вирусга қарши воситалар пайдо бўлди. Айниқса, вирусли гепатит С ва холестатик ҳолатни даволаш усуллари жадал ривожланди. Бу холестази даволашда урсодиоксихол кислота препаратларига нисбатан муҳим ва юқори самарали усулнинг юзага келиши билан боғлиқ бўлиб, шунингдек, гепатит Сда вирусга қарши кучли, тўғридан тўғри таъсирга эга бўлган бир қатор оригинал препаратлар женерикасининг яратилиши жараёнлари билан боғлиқдир.

Лекин аслида клиник шароитда жигар касаллигининг фармакотерапияси ва даволаш стандартлари орасида кескин фарқ мажуд. Бу эса ўз навбатида чуқур фармакоэпидемиологик тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади (С.В.Оковитый, 2012; И.Р.Мавлянов, Л.Т.Даминова ва бошқалар, 2012).

Ҳозирги вақтда бизнинг республикамизда жигарнинг сурункали касалликларини аниқлаш мақсадида олиб борилаётган илмий-тадқиқот ишлари ушбу касалликнинг адекват ташхиси мавжуд эмаслиги, даволашга бўлган турлича ёндошувлар, дори воситаларининг турли хилдаги дозалари, даволашнинг қисқа муддатда амалга оширилиши, даволашнинг динамик мониторинги юритилмаслиги, полипрагмазия, хавф омиллари коррекция қилинмаганлигини кўрсатди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Мазкур диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтининг ИСС-2014-3-сонли «Жигар ичи холестази синдроми терапияси самарадорлигини оширувчи усулни қўллаш» ҳамда ИСС-2014-6-сонли «Стационар шароитда касалликларни даволаш учун унифицирланган дори воситалар формуляри ва орфан дори воситалари реестрининг электрон шаклини яратиш» номли инновация иши доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали жигар касалликларини даволашда қўлланилаётган дори воситаларининг фармакоэпидемиологик миқдор ва сифат таҳлили маълумотларига асосланиб улар фармакотерапиясига дифференциал ёндашув схемасини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Бухоро ва Навоий вилоят касалхоналарида сурункали жигар касалликлари билан 2004–2009 ҳамда 2014–2017 йиллар мобайнида даволанган беморларнинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилиш асосида касалликларнинг структураси ва нозологик шакллари кечишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш, ўлим даражасини ўрганиш;

ўн йил давомида Бухоро ва Навоий вилоятлари касалхоналарида стационар шароитда даволанган, жигарнинг сурункали касалликлари билан хасталанган беморларни дори воситалари билан таъминлаш самарадорлиги ва сони, структурасини таҳлил қилиш;

жигар циррози ва сурункали гепатитни даволашда қўлланиладиган дори воситалари нархининг аҳамияти (ABC) ва талаб даражасини (VEN) инобатга олиб дори воситалари структурасининг ўн йиллик фармакоэпидемиологик таҳлилинини ўрганиш;

сурункали жигар касалликларидаги холестази синдроми оғирлик даражаси ва биокимёвий кўрсаткичлари миқдорини инобатга олган ҳолда урсосан препаратини дифференциаллашган ҳолда қўллаш самарадорлигини баҳолаш;

сурункали гепатит С ни даволашда урсосанни табақалашган ҳолда ҳамда вирусларга қарши даволаш хусусиятига эга бўлган Софосбувир/Даклатасвирни биргаликда қўллашнинг фармакоиктисодий таҳлили ва самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро ва Навоий вилояти касалхоналарида сурункали вирусли ва вируссиз гепатитлар, жигар циррози билан даволанган ўн минг нафар беморнинг касаллик тарихи ва холестази

синдроми устуворлигида кечадиган сурункали гепатитлар ва жигар циррози билан хасталанган 140 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети тиббий ҳужжатлар, қон зардоби, жигар ва ўт пуфаги ультратовуш текшируви материалларидан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини амалга оширишда фармакоэпидемиологик, фармакоэкономик, клиник, умум лаборатор, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

фармакоэпидемиологик таҳлил усуллари асосида илк бор ўн йиллик динамикада жигар циррози ва сурункали вирусли ҳамда вируссиз гепатитларда дори воситаларини истеъмол қилиш структурасининг тадқиқоти олиб борилди. Дори воситаларини танлашнинг таҳлили асосида сурункали жигар касалликларини даволаш самарадорлигини баҳолашда турли ихтисосликдаги шифокорлар уларни қўллашнинг фармакоиктисодий асосланиши ҳамда бунинг учун ягона ёндошувнинг мавжуд эмаслигини кўрсатди,

илк бор сурункали жигар касаллиги билан оғриган беморларда холестази синдромининг турли оғирлик даражасида урсодиоксихол кислота (урсосан асосидаги) препаратларининг дозасини дифференциал танлаб олиш схемаси ишлаб чиқилди, бунинг натижасида эквивалент терапевтик натижаларга эришилди;

биринчи бор урсодиоксихол кислота препаратлари ва вирусларга қарши дори воситалари комплексини қўллаш билан бирга сурункали вирусли гепатит С ни даволашнинг иқтисодий адекват ва юқори самарали схемасини танлаб олиш имконияти кўрсатилди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижалари жигарнинг сурункали касалликлари билан оғриган беморларда гепатопротектор дори воситаларини оптимал қўллаш бўйича турли ихтисосликдаги шифокорларга қарор қабул қилишда амалий ёрдам беради;

сурункали жигар касалликларини даволаш учун замонавий хорижий стандартлар типи бўйича дори воситаларининг маҳаллий формуляр тизимини яратиш зарурияти исботланган;

сурункали жигар касалликлари оғирлик даражаси ва биокимёвий кўрсаткичлар миқдorigа мувофиқ урсосан препаратини табақалаштирилган ҳолда қўллаш схемаси ишлаб чиқилган;

сурункали С вирусли гепатит ва жигар циррозида урсосан препаратини табақалаштирилган миқдорда ҳамда вирусга қарши препаратлар билан биргаликда қўллаш схемаси орқали юқори тиббий самарадорликка эришиш ва даво сарф-харажатларини тежаш имкониятлари яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндашув ва текширув усуллари, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги,

чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, сурункали жигар касалликларини даволаш учун қўлланиладиган дори воситаларининг миқдор ва сифат бўйича тадқиқотини ўтказиш шу турдаги дори воситаларига ҳам тузилиши бўйича, ҳам талаби бўйича мос бўлган дори воситаларини яратишга имкон беради. Жигарнинг сурункали касалликларини даволаш учун дори воситалари қўллашнинг ABC/VEN таҳлилини ўтказиш натижалари мазкур касалликларнинг хавфсиз фармакотерапияси ва самарадорлигини таъминлаш учун дори воситаларини сотиб олишда молиявий воситаларни самарали қўллаш дориворлик формулярини шакллантириш асоси бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жигарнинг сурункали касалликлари билан оғриган беморлардаги холестази синдроми устувор бўлган шароитда синдромнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда гепатопротектор-урсосаннинг буюрилишида дифференциал ёндошувни қўллаш даволаш курси дозаларини камайтириш имкониятини яратгани ва даволаш давомийлигини қисқартиргани, шулар билан бир қаторда анъанавий даволаш билан бир хилдаги тиббий самарадорликка эришилагани билан изоҳланади.

Сурункали гепатит С нинг фармакотерапиясида вирусларга қарши препаратларни апробация қилиш натижалари: даклатасвир+софосбувирни урсосан билан дифференциал ҳамкорликда буюриш тиббиёт амалиёти учун арзон ва барча учун имконияти бўлган, шу билан бир вақтда юқори самарали даволаш вариантини таклиф этиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Холестази синдроми устуворлигида кечадиган сурункали жигар касалликларини даволашга янгича ёндашув бўйича олинган натижалар асосида «Жигар ичи холестази синдромини самарадор даволаш усулини қўллаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 15 октябрдаги 8н-р/591-сон маълумотномаси). Олинган натижалар Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Бухоро вилояти юқумли касалликлар шифохонаси, Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази гепатология ва гастроэнтерология бўлимларида амалиётга жорий қилинган ва ушбу натижалар сурункали жигар касалликлари билан хасталанган беморлар даво самарадорлигини оширишга, даво муддатлари ва препарат миқдорининг камайиши ҳисобига юқори иқтисодий самара берган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 20 июнидаги 8н-з/133-сон маълумотномаси);

сурункали жигар касалликларини даволашда қўлланилаётган дори воситаларининг фармакоэпидемиологик ва фармакоэкономик таҳлили натижалари асосида «Стационар учун унифицирланган дори формуляри» номли ЭҲМ дастури ишлаб чиқилган (2015 йил 3 февралда олинган DGU

03338 рақамли гувоҳнома). Ушбу дастур Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалиётига жорий этиш натижасида беморларнинг дори воситалари билан даволашдаги сарф харажатлари 11–13% камайиши ҳамда дори воситаларига ажратиладиган маблағларни мақбуллаштириш имконияти яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 40 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, 2та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 183 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация структураси бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигарнинг сурункали касалликларининг тарқалиши, этиология ва патогенези**» ҳамда «**Жигарнинг сурункали касалликлари давосига замонавий ёндашув**» деб номланган биринчи бобида сурункали жигар касалликларининг асосий аспекти ва замонавий муаммоларига бағишланган адабиётлар шарҳи, ушбу хасталиклар эпидемиологияси, этиология ва патогенези тўлиқ ёритилган, касалликнинг барча турлари таҳлил қилинган. Шунингдек, сурункали жигар касалликларини замонавий даволаш усуллари батафсил кўрсатилган. Ўрганилган муаммо бўйича ўз ечимини топмаган ва чуқур ўрганишни талаб этадиган масалалар ойдинлаштирилган ҳамда ушбу йўналишда изланишлар олиб бориш зарурлиги асосланган.

Диссертациянинг «**Илмий тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текшириш материаллари ва усуллари, клиник материалга умумий тавсиф, клиник-лаборатор текширувлар, касалликлар структураси, қўлланилган дори воситалари ҳақида тўлиқ маълумотлар келтирилган. Илмий тадқиқот ишлари Бухоро ва Навоий вилоят касалхоналарида 2004–2009 ҳамда 2014–2017 йиллар давомида жигарнинг сурункали касалликлари билан хасталанган беморларнинг ўн мингдан ортиқ

касаллик тарихи ретроспектив таҳлили ўтказилган. Холестаз синдроми устуворлигида кечадиган жигарнинг сурункали касалликлари бор бўлган Бухоро ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази гастроэнтерология ва Бухоро вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг гепатология ҳамда Республика ихтисослаштирилган терапия илмий маркази гастроэнтерология бўлимларида стационар ва амбулатор шароитда даволанган 140 нафар беморда проспектив таҳлил ўтказилган.

Гепатопротектор дори воситалари фармакоэпидемиологияси клиник-иктисодий текшириш усули ABC таҳлили, дори воситаларининг муҳимлик индекси нуқтаи назаридан тўғри танланганлигини аниқловчи VEN таҳлили, ҳамда частотали таҳлил усуллари орқали ўрганилди. Касаллик тарихлари сурункали жигар касалликлари билан хасталанган беморларни стационарда ётиш куни, уларнинг ёши ва жинси бўйича таҳлил этилди. Сурункали жигар касалликлари билан хасталанган беморлар умумий сонидан саккиз кундан ўн икки кунгача ётиб даволанган беморлар 33% ни, ўн кундан ўн беш кунгача 41%ни ва ўн беш кундан йигирма кунгача эса 26%ни ташкил қилди. Ўртача ётиш кунлари $13,3 \pm 1,2$ кунни ташкил этди. Эркаклар ва аёллар орасидаги нисбат 2:1 дан 3:1 гача бўлиб, ўртача 2,5:1ни ташкил қилди. Ёш кўрсаткичлари бўйича таҳлил қуйидагиларни кўрсатди: 20–30 ёшгача беморлар сони 9,5%, 31–40 ёшгача 21%, 41–50 ёшгача 43%, 51–60 ёшгача 26% ни ташкил қилди. Шуни қайд этиш керакки, текширилган беморлар орасида 41–60 ёшгача бўлганлар сони қарийб 70% ни ташкил этди.

Диссертациянинг «**Жигарнинг сурункали касалликлари клиник шаклларининг тарқалишининг ўзига хосликлари**» деб номланган учинчи бобида кўрсатилганки, 2004–2009 йиллардаги касалликлар тарихининг ретроспектив таҳлили ҳар икки вилоятда ҳам сурункали гепатитнинг учраши бир хил даражада эканлигини кўрсатди, айнан ўрганилган материалнинг 80%и сурункали гепатитнинг ҳар хил турларини ташкил этган бўлса, қолган 20%и жигар циррозига тўғри келди. Бироқ вилоятлар ўртасидаги фарқ сурункали гепатитнинг этиологик сабабига нисбатан аниқланди.

Демак, Навоий вилоятида вирусиз этиологияли сурункали гепатит ҳолатлари 1,5 марта юқори бўлди, аммо унга мос ҳолда вирусли гепатит билан оғриган беморлар озчиликни ташкил этди. Бунда ҳар икки вилоятда сурункали гепатит В билан оғриган беморлар сони сурункали гепатит С билан оғриган беморлар сонига нисбатан деярли 1,5 марта юқори бўлди.

Жигарнинг ҳар хил турдаги касалликлари тарқалишидаги фарқ имкониятларини аниқлаш мақсадида аниқланган беморларнинг абсолют сонини ҳар икки вилоятда истиқомат қилувчи катта ёшдаги аҳоли сонига бўлган нисбати олинди. Статистик маълумотларга мос ҳолда ретроспектив таҳлил давомида Бухоро вилоятининг катта ёшли аҳолиси Навоий вилоятидаги аҳолига нисбатан деярли икки марта юқори бўлиши аниқланди. Ушбу маълумотни ҳисобга олган ҳолда шу нарса маълум бўлдики, Навоий вилоятида жигар циррози ва сурункали гепатит билан умумий касалланишнинг тарқалиши деярли 1,6 марта юқоридир. Бу асосан вирусиз

этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррози тарқалишининг 2 мартадан ортиқ даражада статистик аҳамиятли ортиши ҳисобига юзага келади. Навоий вилоятида Бухоро вилоятига нисбатан сурункали вирусиз гепатитларнинг тарқалиши 1,27–1,3 марта юқори бўлса-да, шунга қарамасдан фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади.

Бундан кўринадики, Навоий вилоятида Бухоро вилоятига нисбатан сурункали гепатит билан касалланиш даражасининг юқори бўлиши вирусли жараёнлар ҳисобига таъминланади.

Касаллик тарихида келтирилган маълумотларга кўра кўп ҳолларда улар гепатитлар ва этиологияси номаълум ёки заҳарли табиатли этиологияга эга бўлган жигар циррози сифатида қайд қилинади. Адабиёт маълумотларига кўра, вирусиз сурункали гепатит этиологияси бўлиб спиртли ичимликлар, заҳарли, доривор, аутоиммун моддалар, шунингдек, номаълум сабаблар ҳисобланади. Бунда охириги икки сабаб жуда кам ҳолларда учрайди, улар барча популяцияларда вирусиз сурункали гепатитлар сони бўйича бир хилда, яъни 5-6% ортиқ бўлмаган ҳолдаги тарқалиш хусусиятига эга. Шунингдек, дори воситалари таъсирида юзага келадиган гепатитлар ҳам кам ҳолларда аниқланди.

Шу давр мобайнида бутун республика бўйича олинган статистик маълумотларни ҳисобга олиб, Навоий вилоятини Бухоро вилоятига таққосланганда аҳоли улушининг катта қисми европа популяциясига мансуб бўлиб, улар асосан кон қазилар ва кимё саноати билан шуғулланидилар. Уларда спиртли ичимликлар сабабли юзага келадиган психозлар 2,5 марта кўп учрайди, бу эса вирусиз сурункали гепатитларнинг асосий қисми заҳарли этиологияга киради дейиш учун асос бўлиб ҳисобланади (шулар қаторида спиртли ёки аралаш).

Шу нуқтаи назардан сурункали гепатитлардаги этиотроп терапия вирус этиологияли ҳолатлар учун вирусларга қарши дори воситаларини буюриш, заҳарли этиологияли ҳолатларда эса сабаб бўлган кимёвий моддалар таъсирини тўхтатиш бўлиб ҳисобланади. Бунда патогенетик терапия этиологик омилга боғлиқ бўлмайди.

10 йилдан сўнг жигарнинг сурункали касалликлари тарқалиши бўйича вазият ҳар икки вилоятда ҳам жуда оз даражада ўзгарди. Тадқиқот олиб борилган клиникалардаги касалликлар тарихини ретроспектив таҳлил маълумотларига кўра шу нарса аниқландики, Навоий вилоятида аниқланган сурункали гепатитнинг ҳар хил турлари орасида вирусиз этиологияли гепатитлар юқори натижаларни кўрсатди, бу кўрсаткич умумий соннинг ярмини ташкил этди. Бунда сурункали гепатит В билан оғриганлар барча касал бўлганларнинг чорак қисмини ташкил этган бўлса, сурункали гепатит С билан оғриганлар эса фақат 17%ни ташкил этди. Сурункали гепатит Д ва аралаш шаклдаги сурункали гепатит билан оғриган беморлар сони 8% ни ташкил этди. Бухоро вилоятида эса аксинча, жигарнинг сурункали гепатит касаллик кўрсаткичлари юқори натижаларни кўрсатди. Бунда биринчи ўринга гепатит С (40% гача), кейин эса гепатит В (беморларнинг умумий сонининг учдан бир қисмини ташкил этади) ва ундан кейин вирусли

гепатитнинг аралаш шакллари 16% ҳамда вируссиз этиологияли гепатитлар 2%ни ташкил этади.

Маълум бўлдики, сўнгги вақтда Навоий вилоятида вируссиз этиологияли гепатитлар ва вирусли гепатитнинг аралаш шакллари нисбий ўсиши юзага келди. Бухоро вилоятида эса шунга ўхшаш жараён гепатит С га ва вирусли гепатитнинг аралаш шаклларига нисбатан юзага келиб, бу ҳолат вируссиз этиологияли гепатитлар улуши нисбатан пасайиш фонида кузатилди.

Навоий вилоятидаги жигар циррози билан оғриган беморлар орасида вируссиз этиологияли гепатитлар ва вирусли гепатит В касалликлари нисбатан тенг улушда намоён бўлиб (ҳар бири 44% дан), бунда гепатит С нинг вирусли этиологияси фақат 12%ни ташкил этди. Бухоро вилоятида жигар циррозининг вирусли этиологияси доминант бўлиб ҳисобланиди ва гепатит В учун кўрсаткичлар 43,5% ни ташкил этди ҳамда гепатит С учун эса 39,9%ни кўрсатди.

Бундан кўринадики, бизнинг фикримизча, сўнгги йилларда ташхислаш сифатининг яхшиланиши натижасида ҳар икки вилоятда вирусли гепатитнинг аралаш шакллари сони (Д+В, В+С), шунингдек, сурункали гепатит С ва жигар циррози билан оғриган беморлар сонининг ортиши кузатилди.

Диссертациянинг **«Жигарнинг сурункали касалликларини даволашда қўлланиладиган дори воситалари структурасининг қиёсий таҳлили (Учраш сонлар таҳлили)»** деб номланган тўртинчи бобида 2006–2016 йиллар давомида жигар циррози ва сурункали гепатитларни стационар даволаш жараёнида қўлланилган турли гуруҳларга кирувчи дори воситалари нисбий улушининг (буюрилишлари сони) қиёсий таҳлил натижалари келтирилган. Шу нарса аниқландики, тадқиқот қилинган ҳар икки вилоят ўртасида шу йўналишдаги фарқ сезиларсиз бўлди ва ҳеч қайси жойда вирусга қарши дори воситалар қўлланилмайди. Бу ерда фақат стационар даволаш кўриб чиқиладиган бўлиб, унинг мақсади касалликни зўрайиш даврини 10 кунлик муддат ичида сусайтириш ҳисобланади, шу сабабли бу ерда беморлар учун буюрилган дори воситаларининг асосий қисми фақат инъекция шаклида қўлланилган.

Сурункали гепатитларда патогенетик терапия учун асосий гуруҳ бўлиб гепатопротекторлар ҳисобланади, бироқ гепатопротекторларнинг кўпчилиги инъекцион шаклга эга эмас, шунинг учун бундай беморларга энг кўп буюриладиган дори воситаларига детоксикацион самарага эга бўлган инфузион эритмалар киради. Улардан сўнг гепатопротекторлар ва метаболиклар қўлланилади. Бунда барча қўлланилган дори воситаларидан ярмидан кўпини инфузион эритмалар ва гепатопротекторлар ташкил этди. Симптоматик терапия сифатида қўлланиладиган бошқа гуруҳ дори воситалари фақат 15-16%ни ташкил этди.

Жигар циррозида патогенетик терапияни олиб бориш учун уларда ўтказиладиган даволаш схемасига диуретиклар, гепамерц ва лактулоза дори воситалари қўшилди. Бу ерда ҳам ҳар икки вилоят ўртасида фарқлар

аниқланди. Биринчи энг кўп буюриладиган икки гуруҳ дори воситаларига яна бир бор инфузион эритмалар ва гепатопротекторлар киритилди, учинчи ўринда эса диуретиклар, кейин эса лактулоза ва метаболликлар киритилди. Мана шу учта гуруҳ барча қўлланилган дори воситаларининг ярмидан кўпини ташкил этди.

Жигарнинг сурункали касалликлари билан оғриган беморлар томонидан қабул қилинган гепатопротекторлар структураси ўзаро солиштирилганда, вилоятлар бўйича фарқлар аниқланмади. Ҳолатларнинг ярмидан кўпига эссенциале, тўртдан бир қисмига карсил, қолган қисмига эса урсосан, лив-52, апкасул ва гептрал дори воситалари буюрилди.

Маълумки, вирусли гепатитлар ва жигар циррозида кузатиладиган турли клиник синдромлар учун гепатопротекторларнинг таъсир самарадорлиги бир хилда эмас. Демак, АСТ ва АЛТ ферментлар фаоллигининг ортиши билан бирга кечувчи цитолитик синдромда энг самарали дори воситаларига эссенциале ва карсил, холестатик синдромда эса УДХК, жигарнинг синтетик етишмовчилигида эса лив-52 ва гептрал дори воситалари киради.

Сурункали гепатитларда мазкур синдромлар этиологик сабабга боғлиқ ҳолда турли даражада кузатилади. СГВ да цитолитик ва холестатик синдромлар алоҳидалашган ҳолда ёки биргаликда энг кўп намоён бўлади, СГСда эса касаллик ҳолатларининг деярли ярмиси қандайдир лаборатор аҳамиятга эга бўлган синдромларсиз намоён бўлади. Вируссиз этиологияли сурункали гепатитларда барча синдромлар ва уларнинг мавжуд бўлмаслик ҳолатлари деярли тенг нисбатда намоён бўлади.

Жигар циррозининг ўзига хос бўлган хусусияти бўлиб этиологик сабабдан қатъий назар, синтетик етишмовчиликнинг тез-тез аниқланиши ҳисобланади. Шу билан бир вақтда вирус этиологияли гепатит В жигар циррозида барча юқорида келтирилган синдромларнинг аниқланиш сони сурункали гепатит В га нисбатан юқорилиги кузатилган бўлса, гепатит С этиологияли жигар циррозида цитолитик синдромлар сони ва клиник намоён бўлган синдромларнинг мавжуд эмаслиги 2-3 марта паст натижани кўрсатди, холестатик синдромлар эса ўзгаришларга учрамади. Вируссиз этиологияли жигар циррозида эса цитолитик ва холестатик синдромлар сони бир хил натижага эга бўлмади, аммо синтетик етишмовчилик сонининг яримдан кам бўлган белгиларини ташкил этди.

Бундан келиб чиқадики, жигарнинг сурункали касалликларида энг кўп буюриладиган (80%дан юқори) гепатопротекторлар (инъекция шаклидаги эссенциале ва карсил) асосан цитолитик синдромга яхши таъсир кўрсатади, сурункали гепатит ҳолатларининг 29% ида кузатиладиган ҳолатларни бартараф этиш мақсадида ва жигар циррозининг 2/3 қисмида юзага келадиган синтетик етишмовчилик синдромида лив-52 ва гептралдан (6-7% гепатопротекторлар) ташқари метаболликлар ҳам буюрилди. Шу билан бир вақтда жигарнинг сурункали касалликларини 1/3 қисмида юзага келадиган холестатик синдромни бартараф этиш учун УДХК дори воситаси етарли даражада буюрилмаган (гепатопротекторларнинг жами бўлиб 5%ини ташкил этган).

Клиник тавсияларга мос ҳолда беморлар стационар шароитда даволаниб бўлганларидан сўнг улар, амбулатор шароитида 5–6 ой давомида тавсия этилган гепатопротекторларни қабул қилишни давом эттирдилар. Олиб борилган даволаш самарадорлиги қуйидаги мезонлар бўйича баҳоланди. Сурункали вирусли гепатитлар учун йил давомида касаллик зўрайишини ўртача частотаси 1,3 мартани ташкил этди ва ҳар икки вилоятда ҳам бир хил натижани кўрсатди, аммо вируссиз этиологияли сурункали гепатитлар учун мазкур параметр бир неча бор паст натижани кўрсатди (1,1 марта), бунда аниқланган паст кўрсаткич Навоий вилоятида кучлироқ намоён бўлди.

Худди шунга ўхшаш кўриниш (3 йиллик давр учун ҳисоблаб чиқилган) сурункали гепатитларни жигар циррозига айланиш даражасига нисбатан ҳам аниқланди. Бунда жигар циррози учун касалликнинг зўрайишлари сони сурункали гепатитларга нисбатан бир неча бор юқори бўлди ва вирус этиологияли гепатитларда 1,6–1,7 марта, вируссиз этиологияли гепатитларда эса 1,1–1,2 марта юқори натижаларни кўрсатди ҳамда ҳар икки вилоят бўйича фарққа эга бўлмади. Ўлим кўрсаткичларига нисбатан ҳам сезиларли фарқлар аниқланмади. Ушбу кўрсаткич вирусли ва вируссиз этиологияли жигар циррозлари учун яримдан кўп нисбатни ташкил этди.

Бундан кўринадики, эссенциал гепатопротекторлари билан олиб борилган стандарт даволаш вируссиз этиологияли жигарнинг сурункали касалликлари терапиясида юқори даражада яхши самара кўрсатди, бу этиологик омил таъсирининг тўхташи ва эссенциал фосфолипидлар ёрдамида шикастланган ҳужайраларнинг етарли даражадаги репарацияси ҳисобига юзага келди. Даволашнинг бундай кўриниши Навоий вилояти учун хос бўлиб, ушбу вилоятда Бухоро вилоятига нисбатан заҳарли этиологияли жигар касалликларининг юқори частотаси аниқланади.

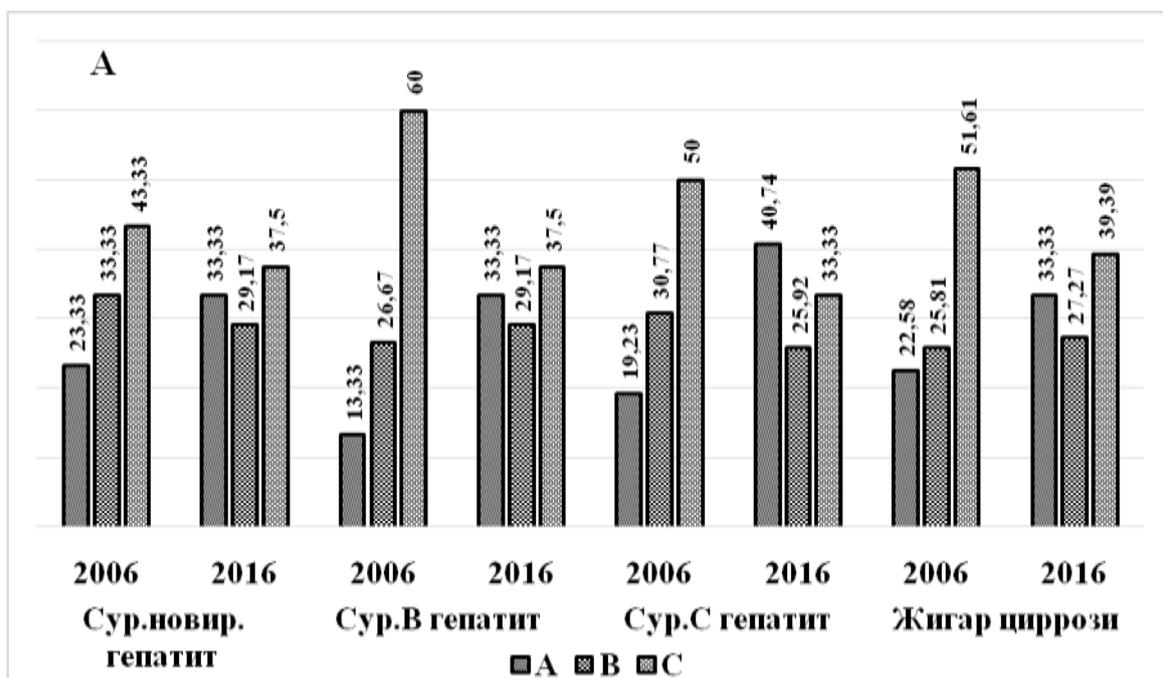
Гепатопротектор дори воситаларини тадқиқ қилиш даври давомида (2006–2016) гепатопротектор дори воситаларини фармакоэпидемиологик таҳлиллари сони кўрсатдики, ушбу касалликларда қўлланиладиган зарурий дори воситаларининг улуши, шулар қаторида гепатопротекторларнинг нисбий улуши ошди. Аниқландики, гепатопротекторлар орасидан УДХК дори воситасининг улуши ошиб ва карсил дори воситасининг улуши камайди, шу вақтда эса эссенциал фосфолипид дори воситаларининг улуши ўзгаришсиз қолди. Бундан ташқари Навоий вилоятига нисбатан солиштирилганда Бухоро вилоятида сурункали гепатит С нинг тарқалганлиги нисбатан юқорилигига қарамасдан шу нарса аниқландики, қўлланиладиган дори воситаларининг таркиби ва улар ўртасидаги ўзаро нисбат ўзгаришсиз қолди.

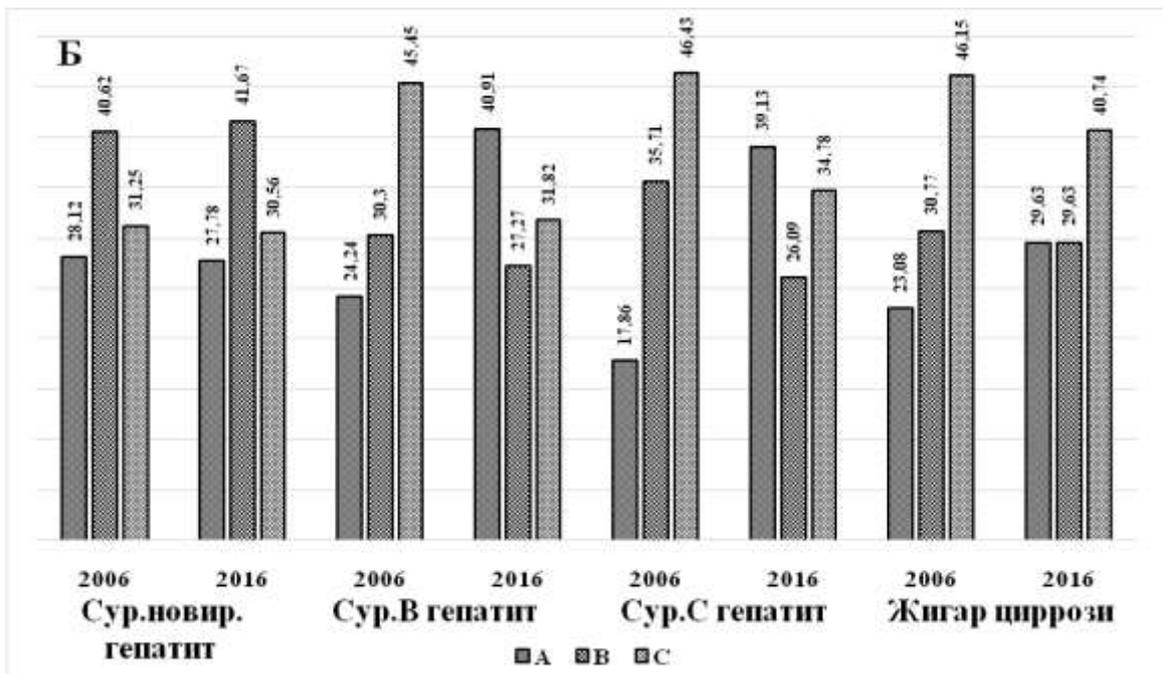
Диссертациянинг «**Жигарнинг сурункали касалликларини даволаш учун ишлатиладиган дори воситалари структурасини ABC ва VEN таҳлили**» деб номланган бешинчи бобида жигарнинг сурункали касалликларини даволаш ўтказилганда буюрилган дори воситаларининг таннархи ва миқдори, аҳамиятини баҳолаш натижаларининг VEN ва ABC таҳлили ёрдамида олинган маълумотлари келтирилган.

Сурункали гепатитларни даволаш учун қўлланиладиган дори воситаларининг гуруҳлари таннархининг таҳлили шуни кўрсатдики, энг қиммат турувчи дори воситаларига инфузион эритмалар ва метаболликлар киради (32,4% ва 30,3%), гепатопротекторлар эса фақат 3 ўринни эгаллади. Умуман олганда, уч гуруҳ дори воситаларининг таннархи 86,2%ни ташкил этди.

Жигар циррозини даволаш қийматининг юқори бўлиши, метаболликлар сони ва нархининг ортиши ҳисобига бўлиб, у 59,2% ни ташкил этади. Бунда қўлланиладиган барча дори воситалари умумий нархининг 2 мартага ортиши ва унга мос ҳолда миқдорининг ҳам ортиши кузатилди, сурункали гепатитларда қўлланилган ҳажмда инфузион эритмалар улуши 15,2% гача пасайди, дори воситаларининг учта асосий гуруҳининг йиғинди нархи 92,7%ни ташкил этди.

Олинган натижалар 2006 йилда Бухоро вилоятида даволанган сурункали вируссиз гепатитли беморларда қўлланилган дори воситалари сарф-харажати бўйича А гуруҳга кирувчи препаратлар миқдори Навоий вилоятидаги беморлардан деярли фарқланмаган бўлса-да, В гуруҳга кирувчи препаратлар миқдори Навоий вилоятига нисбатан 18% га кам бўлган, С гуруҳга кирувчи препаратлар миқдори эса, аксинча, 36,8% га юқори бўлган. 2016 йилга келиб эса ушбу жигар сурункали хасталигида Бухоро вилоятида А гуруҳга кирувчи препаратлар миқдори Навоий вилоятига нисбатан ошган ва В ва С гуруҳга кирувчи препаратлар миқдори Навоий вилоятига нисбатан 2006 йилдаги каби бўлган (1А ва 1Б расмлар).





1-расм. Сурункали жигар хасталиклари давосида қўлланилган дори воситаларининг сарф-харажатлар бўйича Бухоро (А) ва Навоий (Б) вилоятлари кесимида ABC-таҳлили.

Сурункали В гепатити билан хасталанган беморларда қўлланилган дори воситаларининг сарф-харажатлар бўйича ўтказилган ABC таҳлили 2006 йилда Бухоро ва Навоий вилоятларида А, В ва С гуруҳлари бўйича деярли бир хил нисбатда бўлиб, С гуруҳидаги препарат миқдори В ва, айниқса, А гуруҳига нисбатан юқори бўлган. Аммо Навоий вилоятида С гуруҳига кирувчи препаратлар миқдори Бухоро вилоятига нисбатан сезиларли даражада паст бўлган бўлса, А гуруҳига кирувчи препаратлар эса, аксинча сезиларли даражада юқори бўлган. 2016 йилга келиб, Бухоро вилоятида ушбу хасталикда А, В ва С гуруҳлари орасидаги нисбат деярли тенглашган бўлса, Навоий вилоятида эса А гуруҳига кирувчи препаратлар миқдори 2006 йилга нисбатан ҳам, Бухоро вилоятига нисбатан ҳам анча юқори бўлган (1А ва 1Б-расмлар). Айнан шундай ҳолат сурункали С гепатитларга ҳам хос бўлган.

2006 йилда жигарнинг сурункали касалликлари билан оғриган беморларда ушбу йўналишда олиб борилган қиёсий таҳлиллар шуни кўрсатдики, А гуруҳи беморларининг дори воситалари учун сарфлаган харажатлари улуши 22–23%ни ташкил этди, В гуруҳида эса бир оз юқори 26–30%ни ташкил этди, С гуруҳида эса энг юқори 46–51%ни ташкил этди. Бирок, 2016 йилга келиб, ўрганилган вилоятларда мазкур кўрсаткичлар С гуруҳига кирувчи дори воситалари улушининг камайганлиги ҳисобига пасайди (1-расм).

Жигарнинг сурункали касалликлари терапиясининг фармакоиктисодий таҳлили ABC/VEN-ретроспектив таҳлил кўринишида ўтказилди. Унинг асосий мазмуни ҳар икки гуруҳ дори воситалари учун сарфланадиган пул маблағларидан оқилона фойдаланишни ва уни амалдаги талабга мослигини баҳолаш ҳисобланади.

Шу нарса аниқландики, энг кўп сарф харажат талаб этиладиган дори воситалари рўйхатида (харажатлар 80%ни ташкил этувчи А гуруҳи) 22,9% дори воситалари туради, улардан ҳаёт учун энг муҳим дори воситаларига (V гуруҳи) кириб, унга дори воситаларининг чорак қисми киради, ярмидан кўпи эса зарурий дори воситалари гуруҳига киради (E гуруҳи). В гуруҳида (15% харажат) А гуруҳидаги 22,9% дори воситалари миқдорига тенг бўлган дорилар мавжуд бўлиб, бунда иккинчи даражали дори воситалар (N гуруҳи) 3 марта кўп миқдорни ташкил этди. Ниҳоят, С гуруҳи (5% харажат) дори воситаларининг асосий қисмини иккинчи даражали дори воситалари ташкил этади, аммо V гуруҳининг ярмидан кўп дори воситалари айнан шу ерда мавжуд бўлади.

ABC/VEN таҳлил натижаларидан шу нарса кўринадики, умуман олиб қаралганда, пул воситаларидан оқилона фойдаланишга риоя қилинади, бироқ А гуруҳида V гуруҳга кирувчи ҳаёт учун муҳим бўлган дори воситалари етарли миқдорда бўлмайди, уларнинг бир қисми С гуруҳи таркибига тушиб қолган.

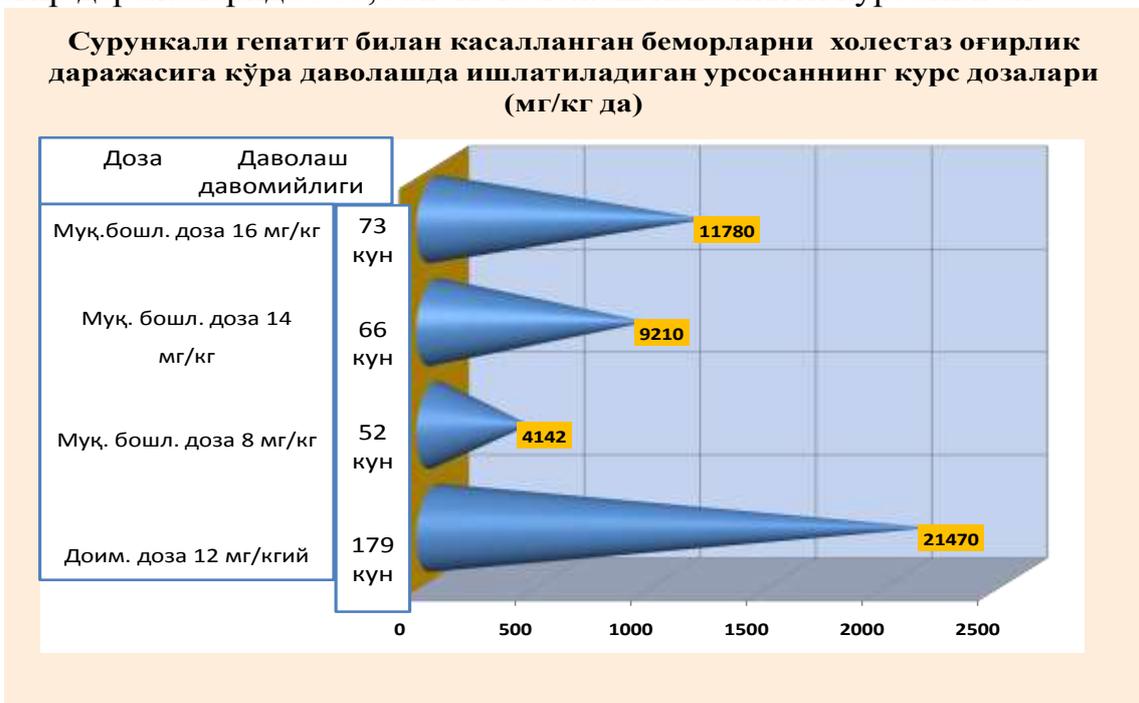
Диссертациянинг «**Холестази синдроми устуворлигида кечувчи жигарнинг сурункали касалликларини даволашда урсосанни дифференциаллашган ҳолда қўллаш (проспектив таҳлил)**» деб номланган олтинчи бобида холестази синдроми устуворлигида кечадиган сурункали жигар касалликлари билан хасталанган беморлар комплекс давосида урсосан препаратини, анъанавий усулдан фарқли янги, табақалашган миқдорда қўллаб даволашнинг тиббий ва иқтисодий натижалари кўрсатилган. Бунда холестази синдроми устуворлигида кечадиган сурункали жигар касалликларида энг самарали ва кўп қўлланиладиган урсосан препарати миқдори жигар холестази синдроми оғирлик даражаларига қараб аниқланган. Холестази синдроми даражалари эса клиник белгилар ва билирубин, ишқорий фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) каби лаборатория кўрсаткичлари даражасига қараб табақалаштирилиб, унинг энгил даражасида ушбу препаратнинг дастлабки миқдори анъанавий миқдорга нисбатан камроқ (8–10 мг/кг) ва оғир даражасида (15–18 мг/кг) эса кўпроқ бўлган. Давонинг дастлабки 30 кунли мобайнида холестази синдроми клиник белгиларининг ўзгариши ва лаборатория кўрсаткичлари меъёрлашувига мос равишда препарат миқдори коррекция қилинган. Баҳолаш мезонлари кўрсаткичлари нормага келган ҳолларда препарат берилиши тўхтатилган.

Олинган натижалар урсосан препаратини табақалашган миқдорларда қўллаш холестази синдроми белгилари ва кўрсаткичларига ижобий таъсир этишини кўрсатган. Бунда холестази синдроми энгил даражасида урсосан препаратини 8–10 мг/кг миқдорда қўллаб, ҳар ойда унинг миқдорини холестази кўрсаткичлари даражасига мос равишда 20–30% га камайтириш орқали ўтказилган даво натижаси ушбу препаратни анъанавий миқдорда (14 мг/кг) қўллангандагидек тиббий натижадорлик намоён қилган. Ўрганилаётган хасталикнинг оғир даражаларида урсосан препаратини таклиф этилаётган миқдорда қўлланганда самара анъанавий усулга нисбатан яхшироқ бўлган ҳамда холестази синдроми кўрсаткичлари давонинг 90-кунига

келиб деярли меъёр даражасига тенглашган ва препарат қўллашни бекор қилиш имконини берган. Препарат қўллаш бекор қилингандан сўнг ҳам, қарийб 180 кун мобайнида холестаза синдроми клиник белгилари ва лаборатория кўрсаткичлари салбий томонга ўзгармаган.

Жигар циррозида холестаза синдромининг ўртача ва оғир даражалари билан хасталанган беморларда урсосан препаратини таклиф этилаётган, табақалаштирилган усул орқали қўлланганда ҳам даво муддати деярли 3 ойга камайиши кузатилган. Бунда ҳам препарат қўлланилиши тўхтатилгандан кейинги даврда холестаза синдроми клиник белгилари ва лаборатория кўрсаткичлари салбий томонга ўзгармаган. Холестаза синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар касалликларида унинг оғирлик даражасига қараб урсосан препаратининг суткалик миқдорини табақалаштириб қўллаш, препаратни анъанавий суткалик миқдорда қўллангандаги каби клиник самарадорликка эга бўлса-да, даволаш муддатини сезиларли даражада қисқаришига олиб келади.

Ушбу бобда урсосан препаратини холестаза синдроми устувор бўлган сурункали жигар касалликларида табақалаштирилган миқдорларда қўллашнинг тиббий самарадорлиги билан бирга унинг иқтисодий нуқтаи назардан аҳамияти ҳам ўрганилган. Ушбу хасталикларда урсосан препарати миқдорини босқичма-босқич камайтириш холестаза синдроми оғирлик даражасига тесқари боғланишга эга эканлиги туфайли беморга сарфланадиган дори воситаси сонини тежаш имконини беради. Бунда холестаза синдромининг енгил даражасида бир бемор кесимида урсосан препарати миқдорини 1532,7 мг/кг га, ўртача оғирлик даражасида 1023 мг/кг ва оғир даражаларида 775,4 мг/кг га тежаш имконияти кўрсатилган.



2-расм. Сурункали гепатит билан касалланган беморларни холестатик синдром оғирлик даражасига кўра даволашда ишлатиладиган урсосаннинг курс дозаси (мг/кг да).

Шунингдек, холестаз синдроми билан кечувчи жигар циррози хасталигида тавсия этилаётган ёндашувни қўллаш унинг энгил даражасида урсосан препарати миқдорини бир бемор кесимида 412,2 мг/кг, ўртача оғирлик даражасида 1249,9 мг/кг ва оғир даражасида 953,4 мг/кг га тежалганлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, ушбу бобда холестаз синдроми устуворлиги билан кечувчи сурункали жигар хасталикларида унинг оғирлик даражаларига қараб урсосан препаратини табақалашган миқдорда қўллаш ва ушбу синдром кўрсаткичларига биноан босқичма-босқич миқдорини камайтириб бориш тиббий самарадорлик билан бир қаторда муйаян иқтисодий самарадорлик ҳам намоён этиши кўрсатилган.

Диссертациянинг «**Сурункали гепатит С терапиясида урсосан ва вирусга қарши дори воситалар: даклатасвир+софасбувирни қўллашнинг тиббий-иқтисодий самарадорлиги**» деб номланган еттинчи бобида сурункали гепатит С ни даволашда гепатопротекторлар ва баъзи вирусга қарши дори воситаларини қўллашнинг тиббий-иқтисодий мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган.

Маълумки, вирус этиологияли сурункали гепатитларда этиотроп терапия вирусга қарши дори воситаларини буюришни ўз ичига олади, захарли моддалар таъсирида юзага келган гепатитларда эса касалликни келтириб чиқаришга сабаб бўлган кимёвий модда таъсирини тўхтатишда намоён бўлади, бунда патогенетик терапия этиологик омилга боғлиқ бўлмайди ва асосан гепатопротекторлар томонидан амалга оширилади.

Сурункали вирусли гепатитларни даволаш учун қўлланиладиган дори воситаларининг турли гуруҳларининг нисбати таҳлил қилинганда вирусларга қарши дори воситалари таннархининг юқорилиги сабабли уларни даволашда қўллаш ҳолати мавжуд эмаслиги аниқланди, бундай вазиятда энг кўп буюрилган дори воситаларига детоксикацион самарага эга бўлган инфузион эритмалар, гепатопротекторлар ва метаболиклар киради.

Ҳозирги кунга келиб тиббиёт бозорига янги, юқори самарали вирусларга қарши дори воситалари келиб тушмоқда, улар етарли даражада муваффақиятли равишда гепатит С вирусининг тўлиқ эридикациясига эришишга ёрдам беради. Бунда ушбу моддаларнинг женерик бўлганлиги сабабли, нархи бўйича уни аҳолининг барча қатламлари томонидан фойдаланиш имконияти мавжуддир.

Яна шу нарса ҳам маълумки, даволашда юқори натижаларга эришиш учун вирусга қарши дори воситаларини ўзаро ёки бошқа гепатопротекторлар ва иммуномодуляторлар билан биргаликда қўллаш талаб этилади. Дори воситаларини оқилона танлаб олиш мақсадида Урсодиоксихол кислота – урсосан дори воситасини гепатопротектор хусусиятидан ҳам ва иммуномодулятор хусусиятидан ҳам биргаликда фойдаланиш таклиф этилди.

Ушбу маълумотларни ҳисобга олган ҳолда биз сурункали вирусли гепатит «С» билан оғриган беморларни даволаш учун даволаш курси таннархини ҳамда самарадорлигини баҳолаш мақсадида вирусларга қарши

дори воситаларини қўллашни фармакоиктисодий тадқиқотини олиб бордик (софосбувир/даклатасвир).

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, сурункали вирусли гепатит С да қўлланиладиган эссенциал дори воситаси стандарт даволаш курси бир бемор учун бир миллион сўмга айланади. Бунда уч йил давомида касалликнинг қайталаниши юзага келса, 12% гепатит жигар циррозига ўтиб кетади, жигар циррозини даволашни ҳисобга олмаган ҳолатда ҳам уч йил давомида бемор томонидан қилинадиган сарф харажат 2,6 миллион сўмни ташкил этади. Худди шундай ҳолатларда урсосан дори воситасини стандарт дозада қўллаш беморларни касалхонага ётқизиш сонини бир неча бор камайтиради ва 2 мартадан юқори даражада жигар циррози ривожланишини камайтиради, бу эса биргаликда даволашнинг уч йиллик таннархи сезиларли пасайишига, яъни 3 йил давомида 2 марта даволаш курси ўтказилишига олиб келади.

Бундай ҳолатларда урсосан дори воситасини дифференциал дозировакисини қўллаш даволашни худди ўша самарадорлик даражасида бир беморга фақат 280 000 сўм миқдорга айланиши мумкин. Даволашни бундай вариантда олиб борилишида 3 йил давомида ўртача 2 марта касалликнинг қайталаниши юзага келади ва 5% гача бўлган ҳолатда гепатит жигар циррозига ўтиб кетади, шунинг учун жигар циррозини даволашни ҳисобга олмаган ҳолатда ҳам уч йил давомида бемор томонидан қилинадиган сарф харажатлар фақат 560 000 сўмни ташкил этади.

Таннархи 1040000 сўм бўлган вирусларга қарши дори воситаларини (софосбувир/даклатасвир) оғиз орқали қабул қилишнинг уч ойлик курси киритилган даволаш схемасини қўллашни холестатик синдром аниқланганда дифференциал дозировакадаги урсосан билан даволаш курсини қўшиш билан амалга ошириш бир беморга ўртача 1320000 сўмга тушади. Бундай даволаш курсини олиб бориш натижасида биронта ҳам беморда даволашнинг 3 ойи охирига келиб, ўтказилган ПЦР таҳлили асосида вирусли гепатит С аниқланмади. Даволанган биронта ҳам бемор мазкур давр мобойнида касалликнинг қайталаниш белгилари билан касалхонага ётқизилмади, касаллик клиникасида эса сурункали гепатитни жигар циррозига ўтиш ҳолатлари аниқланмади.

Бундан кўринадики, умуман олиб қаралганда, вирусларга қарши дори воситаларини урсосан билан комплекс ҳолатда қўлланиладиган даволаш курси 1320000 сўм миқдорда бўлиб, у 3 йиллик курсларда сарф этиладиган миқдорлигича қолади ва бу стандарт дозировакада урсосан ёки эссенциални қўллашга нисбатан арзон даволаш варианты бўлиб ҳисобланади ҳамда мазкур усул кўпроқ ижобий натижалари билан ажралиб туради.

ХУЛОСА

1. Сурункали жигар хасталиклари ичида 2004–2009 йиллар давомида Навоий вилоятида вируссиз сурункали гепатитлар устувор бўлган, Бухоро вилоятида эса сурункали В гепатитининг устуворлиги кузатилган, жигар циррозларида эса барча сурункали жигар хасталикларининг бешдан бир қисмини ташкил қилган.

2. Охирги ўн йилда иккала вилоятда диагностика сифатининг яхшиланиши натижасида вирусли гепатитларнинг аралаш тури (В+С ва Д+В) сони кўпайиши кузатилди. Навоий вилоятида нисбатан вируссиз сурункали гепатитларнинг ўсиши кузатилди, шунингдек, Бухоро вилоятида эса С вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозининг кўпайиши кузатилди.

3. Сурункали вирусли гепатитларда цитолитик ва холестатик синдромлар устуворлиги, вируссиз сурункали гепатитларда барча жигарнинг потологик синдромлари бир хил даражада учраши ҳамда жигар циррозида эса синтетик етишмовчилик синдроми устувор эканлиги кузатилди.

4. Бухоро ва Навоий вилоятлари касалхоналарида сурункали жигар хасталиклари билан даволанган беморлар фармакотерапияси таркибида инфузион-детоксикацион ва метаболизмга таъсир этувчи дори воситаларининг миқдори юқори эканлиги, гепатопротектор дори воситаларининг улуши (20–22%) эса кам эканлиги ҳамда вирусга қарши дори воситалари қўлланилмаганлиги намоён бўлди.

5. Стационар шароитда сурункали жигар касалликларини даволашда қўлланадиган гепатопротекторларнинг асосий қисми (80% кўп) инъекция шаклидаги эссенциале ва карсил таблеткасига тўғри келади,бу эса цитолитик синдромда яхши таъсир кўрсатади. Шунингдек, учдан бир ҳолатларда учрайдиган холестатик синдромни бартараф этиш учун УДХК дори воситасининг кам қўлланилиши кузатилди (гепатопротекторлар умумий сонини 5%ни ташкил этади).

6. Сурункали жигар касалликлари билан хасталанган беморларда қўлланилган дори воситаларининг сарф-харажатлар бўйича АВСТАхлили асосида энг кўп сарфланадиган дори воситалари (гуруҳ А)да инфузион ва метаболизмга таъсир этувчи дори воситаларининг миқдори устувор эканлиги, гепатопротектор дори воситаларининг улуши кам эканлиги аниқланди.

7. Сурункали жигар касалликларини даволашда қўлланиладиган дори воситаларинингфармакоиктисодий (АВС/VEN) таҳлили шуни кўрсатадики, сурункали вирусли гепатитларда энг кўп сарфланадиган дори воситалари (Агуруҳи)нинг ҳайёт учун муҳим бўлган дори воситаларини Vгуруҳи тўртдан бир қисмини ташкил этади,қолган инфузион ва метаболик қатордаги иккинчи даражали дори воситалари (N гуруҳи) бўлиб, буларнинг улуши А-гуруҳдаги дори воситаларининг ярмига тенглашади,сурункали вируссиз гепатитларда эса 15%дан ошмайди,жигар циррозларида учрамайди.

8. Дори воситалари нархининг тушиши ва беморларда моддий имконият пайдо бўлишига қарамай охирги ўн йилда сурункали жигар касалликларини

даволашда қўлланиладиган дори воситалари структурасида деярли ўзгариш бўлгани йўқ, беш баробар УДХК буюриш сони кўпайган ва карсил препаратининг улуши уч баробар камайган.

9. Холестаз синдроми оғирлик даражасини биокимёвий кўрсаткичлар билирубин, ишқорий фосфатаза даражасидан келиб чиқиб баҳолаш асосида урсосан кунлик миқдорини оптималлаштириш ушбу дори воситасини стандарт даводагидек тиббий самара бериши ҳамда гепатопротектор воситанинг миқдорини қисқаришига олиб келиши кузатилади..

10. Холестаз синдроми устуворлигида кечадиган сурункали жигар хасталикларида урсосанни турли вариантда дифференциаллашган ҳолда қўллаш ва биокимёвий кўрсаткичлар даражасига қараб урсосан миқдорларини босқичма-босқич камайтириш даволаш муддатини уч ойга қисқартиришга эришиш мумкин.

11. Сурункали гепатит С да урсосанни дифференциаллашган ҳолда ва вирусга қарши препаратлар: даклатасвир + софосбувир биргаликда қўлланганда клиник аломатлар тўлиқ бартараф этилди ҳамда уч йил давомида касалликнинг қайталаниши ва шунингдек жигар циррозига ўтиш ҳолати кузатилмади.

12. Сурункали гепатит С ни даволашда комплекс вирусга қарши препаратлар ва урсосанни дифференциаллашган ҳолда қўллаш варианты эссенциални ва урсосанни анаънавий усулда стандарт дозада қўллаш вариантига нисбатан энг арзон ҳамда энг юқори клиник самарадорликка эга.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НУРБОЕВ ФАРМОН ЭРГАШОВИЧ

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ И
ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
докторской (DSc) диссертация по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2018.4.Тib323.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации размещен на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на веб-сайте Ученого совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале Ziyonet (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Мавлянов Искандар Рахимович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каримов Мирвосит Мирвосикович
доктор медицинских наук, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
доктор медицинских наук, профессор

Фозилов Абдукаххор Вохидович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Новосибирский государственный медицинский университет (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится на заседании Научного совета № 27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии «___» _____ 2018 года (Адрес: 100109, Ташкент, Олмазорский район, ул. Фараби, дом 2. Тел./Факс: +998971-150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Центре информационных ресурсов Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №____). Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, дом 2. Тел./Факс: +998971-150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.

(Реестр протокола рассылки №_____ от «___» _____ 2018 года).

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.Х. Шагазатова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Аляви

Председатель научного семинара при Научном совете, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Фармакотерапия хронических заболеваний печени, особенно лечение хронического вирусного гепатита и цирроза печени, профилактика их осложнений остаются мировой медицинской и социальной проблемой. Несмотря на развитие методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний печени, смертность от этих заболеваний занимает ведущее место. По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от цирроза печени занимает десятое место среди всех заболеваний¹. Несмотря на разработку в последние годы ряда национальных и международных руководящих принципов, в клинической практике имеется существенная разница между лекарственными средствами, применяемыми в фармакотерапии заболеваний печени и лекарственными средствами, указанными в стандартах лечения. Это в свою очередь требует глубоких фармакоэпидемиологических исследований. Лечение пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) требует значительных затрат – это не только расходы на оплату лечения, но и косвенные расходы, связанные с временной или постоянной потерей трудоспособности. Поэтому использование современных и эффективных методов лечения ХЗП является одним из приоритетов практической медицины.

В мире проводится ряд научных исследований для достижения высокой эффективности ранней диагностики и лечения хронических вирусных и невирусных гепатитов и цирроза печени. Особое внимание уделяется изучению распространения хронических заболеваний печени, их осложнений и неблагоприятных последствий, включая цирроз печени. Ранняя диагностика и эффективное лечение хронических вирусных и невирусных гепатитов, фиброзных процессов цирроза печени превратились в одну из основных проблем профилактики последствий хронического заболевания печени².

Узбекистан относится к гиперэндемичным регионам по распространенности этой вирусной инфекции с различным уровнем циркуляции в регионах, что, по-видимому, связано с медико-социальными условиями (особенностями по численному составу семей, возрастной структуре) и этническим укладом жизни коренного населения. Проведенными рядом авторов скрининговыми исследованиями выявлено, что среди обследованного здорового населения нашей страны 5,6% имели анти-HCV и 8,3% – HBsAg³.

¹ World Health Organization Hepatitis B – Fast sheet April/2017.

² Методическая рекомендация. 1-й издатель Шарк–Бухара 8н-р/591.15.10.2015 г.

³ Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И., Абдукадырова М.А., Асилова М.У., Шарапов С.М. Оценка масштабов распространения HCV инфекции в Республике Узбекистан // Журнал теоретической и клинической медицины, 2016. – №4. – С.119–122. Хикматуллаева А.С. Оценка экономического бремени, обусловленного вирусными циррозами печени в Узбекистане // Журнал теоретической и клинической медицины, 2017. – №3. – С. 110–112.

В Узбекистане, как и других странах постсоветского пространства, выявляется противоречие между необходимостью следовать современному уровню терапии, предполагающему использование новых, как правило, дорогостоящих методик и препаратов, и постоянной нехваткой финансирования здравоохранения. Поэтому в сложившихся условиях весьма актуально проведение анализа экономической целесообразности применения противовирусных и гепатотропных препаратов из различных клинико-фармакологических групп с учетом широты их распространенности в условиях реальной клинической практики, а также их терапевтической эффективности и безопасности.

На данный момент в результате осуществления мер по реформированию системы здравоохранения нашей страны принимаются эффективные меры для укрепления общественного здравоохранения и повышения эффективности ранней диагностики и лечения хронических заболеваний печени и предотвращения их возникновения. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах определены задачи, в том числе «дальнейшее реформирование системы здравоохранения, в первую очередь, улучшение качества медицинских и социальных услуг для населения»⁴.

Исходя из этих задач, раннее выявление хронического гепатита и цирроза печени, повышение клинической эффективности профилактики и лечения заболеваний имеют важное научное и практическое значение.

Настоящая диссертация в определенной степени способствует осуществлению задач, определенных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года и Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 24 июля 2017 года № 537 «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также другими нормативно-правовыми актами, связанными с этой деятельностью.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящее исследование проводилось в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан ГНТП – 9. «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁵. Научные исследования, связанные с эпидемиологией, диагностикой, методами лечения и профилактикой хронических заболеваний печени проводятся многими ведущими мировыми научно-исследовательскими центрами и высшими учебными заведениями, в том числе National Institute

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы»

⁵ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации выполнен по следующим источникам: www.en.dlut.edu.cn, www.uma.es, www.sgm.ru, www.english.njau.edu.cn, www.viena.edu, www.eur.nl, www.neideiberg.edu, www.cur.ni, www.english.njnu.edu, www.who.int/healthinfo/global-burden-diseas и другие источники.

of Hepatology (США), Heidelberg University (Германия), Vrije Universiteit Brussel (Бельгия), Vienna Medical University (Австрия), Российским национальным исследовательским медицинским университетом имени Н.И. Пирогова (Россия), ГБОУ ВПО Челябинской государственной медицинской академией Минздрава России, Харьковским национальным медицинским университетом (Украина) и др.

К настоящему времени достигнут определенный прогресс в изучении вирусных гепатитов: расшифрован спектр их возбудителей; разработаны современные методы лабораторной диагностики, проводится противовирусная терапия при вирусных гепатитах В и С, разработаны средства специфической профилактики наиболее распространенных гепатитов (А и В), расширены представления об исходах вирусных гепатитов с учетом особенностей их клинического течения и индивидуального иммунологического и вирусологического профиля пациентов.

В настоящее время во всем мире, в мировых научных центрах, проводится ряд приоритетных научно-исследовательских работ по изучению эффективности имеющихся способов фармакотерапии заболеваний печени и разработке новых лекарственных препаратов для лечения вирусных гепатитов и цирроза печени.

Степень изученности проблемы. Широкая распространенность хронических заболеваний печени, привлекая внимание медицинского сообщества, стимулировала гастроэнтерологов и гепатологов мира провести серию исследований по этой проблеме. Во многих странах мира установлены статистические данные по заболеваемости, распространенности и выявляемости хронических заболеваний печени, в том числе вирусными гепатитами, и формирующихся на их основе циррозов печени. В некоторых публикациях представлены аналогичные данные и по Республике Узбекистан (Даминов Т.А., 2002, Орифхўжаев Ф.А., 2012), в которых Узбекистан рассматривается как гиперэндемичный регион по распространенности вирусных инфекций гепатитов А, В, С и др.

В последние годы был опубликован ряд руководящих принципов по оптимальной фармакотерапии хронических заболеваний печени. Появились новые гепатопротекторы и противовирусные препараты. Особенно интенсивно развивались методы лечения холестатических состояний и вирусного гепатита С, что было связано с появлением высокоэффективного и уникального метода в отношении лечения холестаза препаратами урсодезоксихолевой кислоты, а также превращением в дженерики ряда оригинальных препаратов, обладающих сильным прямым противовирусным действием на гепатит С.

Однако в клинических условиях существует значительная разница между реальной фармакотерапией заболеваний печени и мировых стандартов их лечения, что в свою очередь указывает на необходимость проведения глубоких фармакоэпидемиологических исследований (Оковитый С.В., 2012, Мавлянов И.Р., Даминава Л.Т. и др., 2012).

В настоящее время научно-исследовательские работы, проводимые в нашей республике в области фармакотерапии хронических заболеваний печени, показывают следующее: различные подходы к лечению, низкий уровень доступности противовирусных и гепатотропных препаратов, разнообразие дозировок лекарственных веществ, кратковременность лечения, отсутствие проведения динамического мониторинга лечения, полипрагмазия, некорректируемость факторов риска.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, в котором выполнена диссертация. Настоящая научно-исследовательская работа диссертации выполнена на основании плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института на тему «Фармакоэпидемиология гепатопротекторов и персонализация фармакотерапии хронических заболеваний печени», а также в рамках научно-практического проекта ИСС-2014-6 «Создание унифицированного формуляра лекарственных средств и электронной формы реестра орфанных препаратов в лечении заболеваний в условиях стационара», инновационной работы ИСС-2014-3 «Внедрение способа повышения эффективности терапии синдрома внутриспеченочного холестаза».

Цель исследования. Разработка дифференцированного подхода к фармакотерапии хронических заболеваний печени на основе данных качественного и количественного фармако-эпидемиологического анализа лекарственных средств, используемых для их лечения.

Задачи исследования:

проведение ретроспективного анализа историй болезней больных с хроническими заболеваниями печени за периоды 2004–2009 и 2014–2017 гг. в больницах Бухарской и Навоийской областей с выявлением структуры и особенностей течения нозологических форм;

анализ структуры, частоты и эффективности лекарственного обеспечения больных хроническими заболеваниями печени, получивших стационарное лечение в больницах Бухарской и Навоийской областей в течение последних 10 лет;

проведение фармакоэпидемиологического анализа лекарств, используемых для лечения хронических гепатитов и циррозов печени, и их структуры с позиции стоимостной значимости (ABC анализ) и востребованности (VEN анализ) в сравнительном аспекте за 10-летний период;

оценка эффективности дифференцированного назначения гепатопротектора урсосана в зависимости от степени тяжести ХЗП на основе учета уровня таких лабораторных показателей, как билирубин и щелочная фосфатаза;

оценка эффективности и фармакоэкономический анализ курса лечения хронического гепатита С противовирусными препаратами:

даклатасвир+софосбувир совместно с дифференцированным назначением урсосана.

Объект исследования: истории болезни 10 000 пациентов с хроническими вирусными и невирусными гепатитами, циррозом печени, а также 140 пациентов, получавших стационарное лечение, с хроническими гепатитами и циррозом печени, осложненных синдромом холестаза.

Предмет исследования: медицинские документы и больные хроническими гепатитами.

Методы исследования. При выполнении задач исследования были применены фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические, клинические, общие лабораторные, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основе методов фармакоэпидемиологического анализа проведено исследование структуры потребления лекарственных средств при лечении хронических вирусных и невирусных гепатитов и цирроза печени в десятилетней динамике. Анализ выбора лекарственных средств и оценки их эффективности для лечения хронических заболеваний печени показал отсутствие единых подходов и фармакоэкономического обоснования их применения у врачей различных специальностей;

впервые разработана схема дифференцированного подбора дозировок препаратов урсodeоксихолевой кислоты (на основе урсосана) при различной степени тяжести синдрома холестаза у больных с хроническими заболеваниями печени с достижением эквивалентного терапевтического результата;

впервые показана возможность подбора экономически адекватной и высокоэффективной схемы лечения хронического вирусного гепатита С с использованием комплекса противовирусных средств и препаратов урсodeоксихолевой кислоты.

Практические результаты исследований состоят в следующем:

результаты исследования найдут практическую реализацию в принятии решений врачами различных специальностей по оптимальному использованию гепатопротекторных препаратов у больных с хроническими заболеваниями печени. Доказана необходимость создания отечественной формулярной системы лекарственных средств по типу современных зарубежных стандартов для лечения хронических заболеваний печени;

разработана дифференцированная схема применения препаратов урсodeоксихолевой кислоты в соответствии со степенью тяжести холестатического синдрома при хронических заболеваниях печени на основе параметров биохимических показателей;

предложена схема лечения хронического вирусного гепатита С на основе использования дифференцированного дозирования препаратов урсodeоксихолевой кислоты в сочетании с противовирусными препаратами, обладающая наряду с высокой медицинской эффективностью достаточной экономической доступностью и адекватностью.

Достоверность результатов исследования основывается на методах подхода и проверки, использованных в исследовании, соответствии теоретических данных полученным результатам, достаточном количестве числа больных, обработке данных путем статистической проверки, сравнении результатов исследования с международными и местными данными, утверждении полученных результатов и заключения компетентными органами.

Научно-практическое значение результатов исследований. Результаты проведенных исследований по качественной и количественной оценке используемых для лечения хронических заболеваний печени лекарственных средств позволят сформировать адекватную как по структуре, так и по востребованности заявку на потребность к таким лекарственным препаратам.

Результаты проведенных ABC/VEN анализов использования лекарственных средств для лечения хронических заболеваний печени являются основой для формирования лекарственного формуляра рентабельного использования финансовых средств при закупке лекарственных средств для обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии этих заболеваний.

Применение дифференцированного подхода при назначении гепатопротектора урсосана в зависимости от степени тяжести синдрома у больных с хроническими заболеваниями печени с преобладанием синдрома холестаза печени позволит сократить курсовые дозировки и продолжительность лечения наряду с достижением одинаковой как и при традиционном подходе медицинской эффективности.

Результаты апробации схемы фармакотерапии хронического гепатита С противовирусными препаратами даклатасвир+софосбувир совместно с дифференцированным назначением урсосана позволяют предложить медицинской практике наиболее дешевый и приемлемый, но одновременно высокоэффективный вариант лечения.

Внедрение результатов исследований:

результаты, полученные в соответствии с новым подходом к лечению хронических заболеваний печени с преобладанием синдрома холестаза печени, изложенные в виде методических рекомендаций «Внедрение способа повышения эффективности терапии синдрома внутривенного холестаза печени» (утверждено Министерством здравоохранения от 15 октября 2015 года №8н-р/591) и внедренные в практику отделений гепатологии и гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра медицинской терапии и реабилитации, Бухарского областного многопрофильного медицинского центра, Бухарской областной инфекционной больницы, многопрофильного медицинского центра Навоийской области, показали экономическую эффективность за счет повышения эффективности лечения пациентов с хроническим заболеванием печени, сокращения продолжительности лечения и уменьшения количества

препарата (Заключение Министерства здравоохранения от 20 июня 2018 года № 8н-з/133);

на основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа лекарственных средств, применяемых в лечении хронических заболеваний печени, была разработана программа ЭВМ «Унифицированный формуляр лекарств для стационара» (свидетельство DGU 03338, выданное 3 февраля 2015 года). В результате внедрения данной программы в практику Бухарского областного многопрофильного медицинского центра была создана возможность сокращения на 11–13% расходов на лекарственные средства и оптимизацию структуры планирования закупки лекарственных препаратов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследований. По теме диссертации всего опубликовано 40 научных работ, в том числе 15 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из семи глав, заключения, списка литературы. Объем диссертации составляет 183 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость проводимых исследований; описаны цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники в республике, изложены научная новизна исследования и практические результаты исследования, раскрыта научно-практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным научным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Распространение, этиология и патогенез хронических заболеваний печени**», «**Современные подходы к лечению хронических заболеваний печени**» с обзором использованной литературы посвящена основным аспектам и современным проблемам хронических диффузных заболеваний печени, полностью описаны эпидемиология, этиология и патогенез этих заболеваний, проанализированы все их виды. Она также содержит подробное описание современных методов лечения хронических заболеваний печени. Были освещены проблемы, решение которых еще не найдено, и вопросы, требующие изучения, а также обоснована необходимость исследований в этом направлении.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследований**» приведены подробная информация о материалах и методах исследования,

общее определение клинического материала, клинико-лабораторные исследования, структура болезней, использованных лекарственных средствах. Исследования проводились на основе ретроспективного анализа более 10 тысяч историй болезни пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в 2004–2009 и 2014–2017 годах в больницах Бухарской и Навоийской областей. Проведен проспективный анализ 140 пациентов, получивших лечение в стационарных условиях отделений гастроэнтерологии Бухарского и Навоийского областных многопрофильных медицинских центров, отделения гепатологии Бухарской областной инфекционной больницы, а также отделения гастроэнтерологии Республиканского специализированного научного центра терапии.

Клинико-экономическую оценку фармакоэпидемиологии гепатопротекторов проводили с помощью ABC и VEN-анализов, определяющих правильность выбора лекарственных средств с точки зрения индекса значимости, а также методом частотного анализа. Истории болезни были проанализированы по периоду госпитализации, возрасту и полу пациентов. Средний период лечения составил $13,3 \pm 1,2$ дня. Соотношение мужчин и женщин в среднем составило 2,5:1. Анализ возрастных показателей продемонстрировал накопление почти 70% обследованных больных в возрастном периоде 41–60 лет.

В третьей главе диссертации **«Особенности распространенности клинических форм хронических заболеваний печени»** показано, что ретроспективный анализ историй болезни за 2004–2009 гг. продемонстрировал превалирование случаев хронического гепатита в обеих областях в одинаковой частотой, а именно 80% изученного материала составляли различные виды хронического гепатита, а остальные 20% приходились на цирроз печени. Однако различия между областями проявлялись в отношении этиологических причин хронического гепатита.

Так, в Навоийской области оказалось в 1,5 раза больше случаев хронического гепатита невирусной этиологии, но соответственно меньшее количество больных вирусными гепатитами. При этом в обеих областях количество больных хроническим гепатитом В почти в 1,5 раза превышало таковое с хроническим гепатитом С.

Для установления возможных различий в распространенности различных видов заболеваний печени мы соотнесли абсолютное число выявленных больных к количеству взрослого населения, проживающего в каждой области. Соответственно статистическим данным за период ретроспективного анализа, взрослое население Бухарской области почти в 2 раза превышало таковое Навоийской области. С учетом этого факта оказалось, что в Навоийской области почти в 1,6 раза больше имеет распространенность общей заболеваемости хроническими гепатитами и циррозами печени. Это складывалось в основном за счет более чем 2-кратного статистически значимого превышения распространенности циррозов печени и хронических гепатитов невирусной этиологии. Распространенность хронических невирусных гепатитов, хотя и была в

1,27–1,3 раза выше в Навоийской области по сравнению с Бухарской, тем не менее различия не достигали статистической значимости.

Следовательно, большая часть превышения уровня заболеваемости хроническими гепатитами в Навоийской области по сравнению с Бухарской обеспечивается за счет невирусных процессов.

Судя по записям в истории болезни, в большей части они значатся как гепатиты и циррозы неясной этиологии или токсической природы. По данным литературы, этиология невирусных хронических гепатитов может быть алкогольной, токсической, лекарственной, аутоиммунной и неизвестной. При этом последние две встречаются довольно редко с одинаковой распространенностью во всех популяциях, не превышающей 5–6% из числа невирусных хронических гепатитов. Лекарственный гепатит также выявляется редко.

Учитывая статистические данные по республике за этот период в Навоийской области по сравнению с Бухарской, большая доля населения относится к европейской популяции, занятой в основном в добывающей и химической промышленности, в 2,5 раза чаще выявляются алкогольные психозы, можно считать, что основная часть невирусных хронических гепатитов имеет токсическую этиологию (в том числе и алкогольную или смешанную).

В таком плане этиотропная терапия хронических гепатитов заключается для вирусной этиологии – в назначении противовирусных препаратов, а для токсической – в прекращении воздействия соответствующих химических веществ, тогда как патогенетическая терапия не зависит от этиологического фактора.

Через 10 лет ситуация по распространенности хронических заболеваний печени в обеих областях изменилась незначительно. По данным ретроспективного анализа историй болезни в изучаемых клиниках выявлено, что в Навоийской области среди различных видов хронических гепатитов преобладают гепатиты невирусной этиологии, достигая половины от общего количества. Тогда как число больных хроническим гепатитом В не превышает четверти, а гепатит С составляет лишь 17%. Количество больных хроническим гепатитом Д и смешанными формами достигает 8%. В Бухарской области, наоборот, преобладание наблюдается среди вирусных заболеваний печени. При этом на первое место выходит гепатит С (до 40%), затем идет гепатит В (до трети от общего количества) и далее смешанные формы вирусных гепатитов (16%) и гепатиты невирусной этиологии (12%).

Как видим, за последний период в Навоийской области произошел относительный прирост гепатитов невирусной этиологии и смешанных форм вирусных гепатитов. В Бухарской области аналогичный процесс наблюдался в отношении гепатита С и смешанных форм вирусных гепатитов на фоне относительного снижения доли гепатитов невирусной этиологии.

Среди циррозов печени в Навоийской области преобладали в относительно равной доле невирусная этиология и вирус гепатита В (по

44%), тогда как вирусная этиология гепатита С составляла всего 12%. В Бухарской области вирусная этиология циррозов печени была доминирующей и достигала 43,5% для гепатита В и 39,9% для гепатита С.

Следовательно, за последние годы, по-видимому, в результате улучшения качества диагностики в обеих областях наблюдается возрастание числа смешанных форм вирусных гепатитов (Д+В, В+С), а также увеличение числа больных хроническим гепатитом С и циррозом печени этой же этиологии в Бухарской области.

В четвертой главе **«Сравнительный анализ структуры лекарственных средств, используемых при лечении хронических заболеваний печени (частотный анализ)»** приведены результаты сравнительного анализа относительной доли (частоты назначений) препаратов различных лекарственных групп, используемых в процессе стационарного лечения хронических гепатитов и циррозов печени, в период 2006–2016 гг. Установлено, что различия в этом отношении между двумя исследуемыми областями были незначительными и нигде не использовались противовирусные препараты. Поскольку здесь рассматривается стационарное лечение, цель которого состоит лишь купирования обострения заболевания в 10-дневный срок, основная часть препаратов была использована в инъекционной форме.

Основной группой для патогенетической терапии хронических гепатитов считаются гепатопротекторы, однако из-за того, что многие из них не имеют инъекционной формы, наиболее часто назначаемой группой оказались инфузионные растворы, имеющие детоксицирующий эффект. Затем шли гепатопротекторы и метаболики. При этом свыше половины всех применяемых лекарственных средств составляли инфузионные растворы и гепатопротекторы. Другие группы препаратов, используемые в качестве симптоматической терапии, составляли всего 15–16%.

Для проведения патогенетической терапии циррозов печени к лечебной схеме были добавлены диуретики, гепамерц и лактулоза. И здесь также не обнаружены различия между областями. Первыми наиболее часто назначаемыми двумя группами вновь оказались инфузионные растворы и гепатопротекторы, но на третьем месте были диуретики, далее шли лактулоза и метаболики. Эти три группы и составили более половины всех используемых лекарственных средств.

При сравнении структуры гепатопротекторов, получаемых больными хроническими заболеваниями печени, различий между областями не обнаружено. В более чем половине случаев назначался эссенциале, в четверти случаев – карсил, остальную часть составили урсосан, лиф-52, апкасул и гептрал.

Известно, что эффективность действия гепатопротекторов неодинакова при различных клинических синдромах, наблюдающихся при хронических гепатитах и циррозах печени. Так, при цитолитическом синдроме, сопровождающемся повышением активности ферментов АСТ и АЛТ,

наиболее эффективны эссенциале и карсил, при холестатическом синдроме – УДХК, при синтетической недостаточности – лиф-52 и гептрал.

При хронических гепатитах эти синдромы наблюдаются в различной степени в зависимости от этиологических причин. Так, при ХГВ наиболее часто проявляются цитолитический и холестатический синдромы как изолированно, так и сочетанно, тогда как ХГС почти в половине случаев протекает без проявления каких-либо лабораторно-значимых синдромов. Хронические гепатиты невирусной этиологии почти в равном соотношении проявляются всеми синдромами

Характерной особенностью циррозов печени является более частое выявление синтетической недостаточности независимо от этиологических причин. Вместе с тем при циррозе печени вирусной этиологии гепатита В частота выявления всех синдромов была более частой относительно хронического гепатита В, тогда как при циррозе печени с этиологией гепатита С – частота цитолитического синдрома и отсутствия клинически выраженных синдромов была ниже соответственно в 2 и 3 раза, а холестатического не изменялась. Для цирроза печени невирусной этиологии частота цитолитического и холестатического синдромов была одинакова, но составляла менее половины значения частоты синтетической недостаточности.

Следовательно, наиболее часто (свыше 80%) назначаемые при хронических заболеваниях печени гепатопротекторы (эссенциале в инъекционной форме и карсил) оказывают основное влияние на цитолитический синдром, тогда как для купирования наблюдающегося в 29% случаев хронических гепатитов и почти в 2/3 цирроза печени синдрома синтетической недостаточности назначались, помимо лиф-52 и гептрала (6-7% гепатопротекторов), метаболики. Вместе с тем для купирования холестатического синдрома, встречающегося почти в 1/3 случаев хронических заболеваний печени, в недостаточном (всего 5% от гепатопротекторов) количестве было назначено УДХК.

Согласно клиническим рекомендациям, после получения стационарного лечения больные продолжали принимать назначенные им гепатопротекторы в амбулаторных условиях еще в течение 3–6 месяцев. Эффективность проведенного лечения оценивалась по следующим критериям. Средняя частота обострений заболевания в год для вирусных хронических гепатитов составляла 1,3 раза и была одинакова для обеих областей, но для хронических гепатитов невирусной этиологии этот параметр оказался несколько ниже (1,1 раза), причем в Навоийской области чуть более выражено.

Аналогичная картина (рассчитанная за 3-летний период) была выявлена и в отношении уровня трансформации хронических гепатитов в цирроз печени. При этом частота обострений для цирроза печени была несколько выше, чем для хронических гепатитов, составляла при вирусной этиологии 1,6–1,7 раза, при невирусной – 1,1–1,2 раза и не различалась между областями. Существенных различий не выявлено и в отношении смертности.

Этот показатель для цирроза печени вирусной этиологии был наполовину больше, чем для невирусной этиологии.

Следовательно, проведенное стандартное лечение гепатопротекторами преимущественно с эссенциале оказало лучший эффект при терапии хронических заболеваний печени невирусной этиологии, по-видимому, из-за прекращения воздействия этиологического фактора и достаточной репарации поврежденных клеток с помощью эссенциальных фосфолипидов. Причем такая картина была более характерна для Навоийской области, поскольку там выявляется большая частота заболеваний печени токсической этиологии, чем в Бухарской области.

В течение периода исследования гепатопротекторных лекарственных средств (2006–2016 годы) частотный фармакоэпидемиологический анализ гепатопротекторных препаратов показал, что доля необходимых лекарств, которые должны использоваться при этих заболеваниях, в том числе доля гепатопротекторов, относительно увеличилась. Установлено, что доля препаратов карсил и УДХК среди гепатопротекторов возросла, в то время как доля эссенциальных фосфолипидных препаратов осталась неизменной. Кроме того, несмотря на относительное увеличение распространенности хронического гепатита С в Бухарской области по сравнению с Навоийской областью, установлено, что состав используемых лекарственных средств и соотношение между ними остались почти одинаковыми.

В пятой главе диссертации **«АВС и VEN анализ структуры лекарственных средств, использованных для лечения хронических заболеваний печени»** приведены сведения о результатах оценки значимости, количества и стоимости лекарственных средств, назначаемых при проведении лечения хронических заболеваний печени, с помощью АВС и VEN-анализов.

Анализ стоимости групп лекарственных препаратов, используемых для лечения хронических гепатитов, показал, что самыми дорогими являются инфузионные растворы и метаболиты (32,4% и 30,3%), а гепатопротекторы были лишь на 3-м месте. В целом стоимость этих 3 групп препаратов составляла 86,2%.

Стоимость лечения цирроза печени была более дорогой в основном за счет увеличения числа и цены метаболитов, составляющей 59,2%. При этом из-за возрастания количества и соответственно общей стоимости всех препаратов более чем в 2 раза доля инфузионных растворов, используемых в том же объеме как при хронических гепатитах, снизилась до 15,2%, а суммарная стоимость 3 основных групп препаратов составила 92,7%.

Полученные результаты показывают, что по расходам на лекарственные средства, использованные в 2006 году в Бухарской области при лечении пациентов с хроническим невирусным гепатитом, доля препаратов, входящих в группу А, не отличалась от таковой в Навоийской области, тогда как доля препаратов группы В была на 18% меньше, чем в Навоийской области, а доля препаратов, входящих в группу С была, наоборот, на 36,8% больше. К 2016 году доля препаратов, входящих в группу А, при

хронических заболеваний печени в Бухарской области по сравнению с Навоийской областью повысилась, а доля препаратов, входящих в группы В и С по сравнению с Навоийской областью осталась на уровне 2006 года (рис. 1, А и 1, Б).

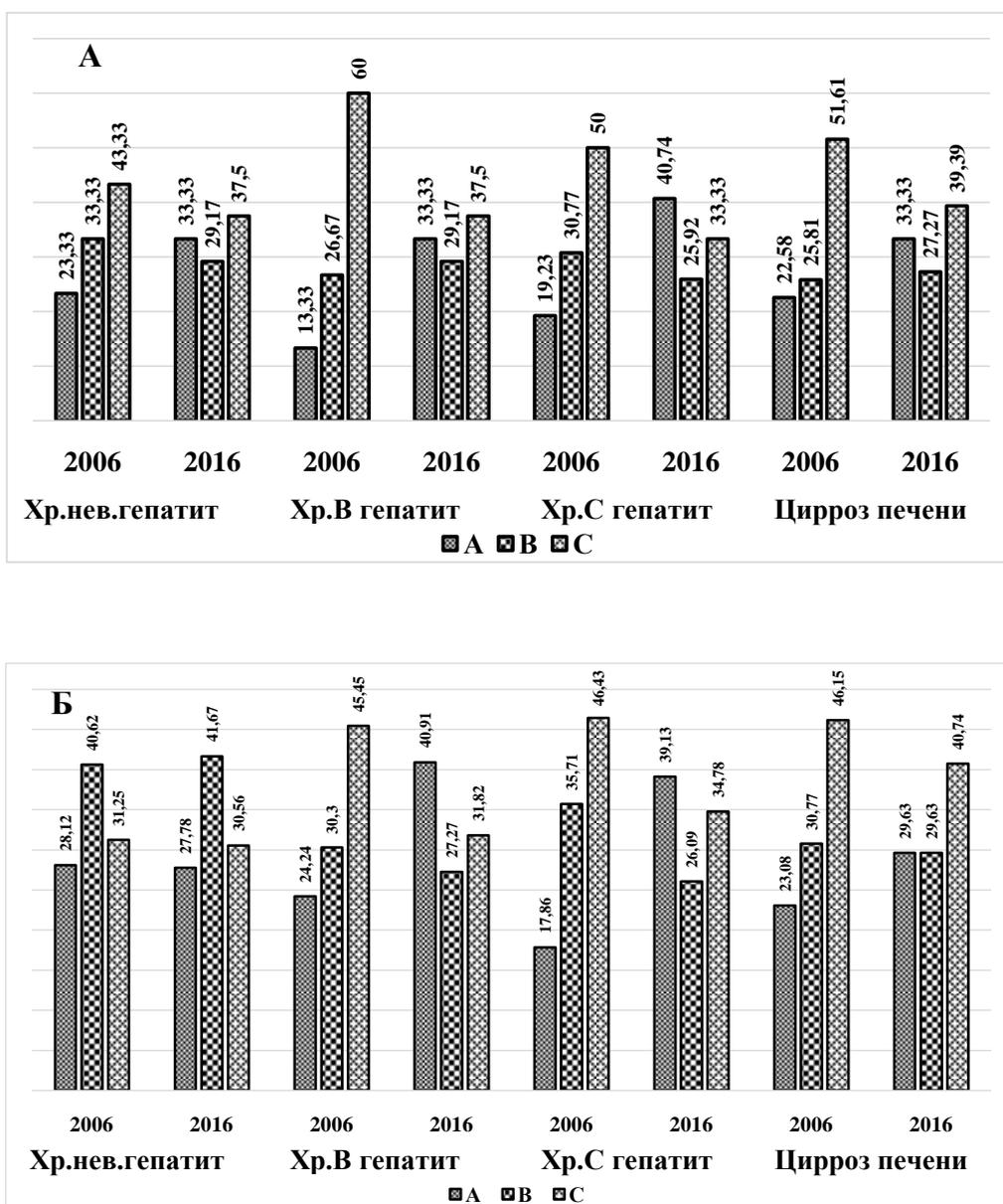


Рис. 1. ABC-анализ расходов на лекарственные средства, использованные при лечении хронических заболеваний печени, по Бухарской (А) и Навоийской (Б) областям

ABC-анализ, проведенный по расходам на лекарственные средства, использованные для лечения больных с хроническим гепатитом В, показал, что в 2006 году группы А, В и С в Бухарской и Навоийской областях были в одинаковом соотношении, доля препарата в группе С была сравнительно выше доли препарата в группе В и намного больше, чем в группе А. Однако если доля препаратов, входящих в группу С, в Навоийской области была значительно ниже по сравнению с Бухарской областью, то доля препаратов,

входящих в группу А, была существенно выше. Если к 2016 году соотношение в группах А, В и С в лечении этого заболевания в Бухарской области практически стало одинаковым, в Навоийской области доля препаратов, входящих в группу А, была значительно выше и по сравнению с 2006 годом, и по сравнению с Бухарской областью (рис. 1, А и 1, Б). Именно это обстоятельство было присуще хроническому гепатиту С.

Сравнительный анализ в целом, проведенный в этом направлении у пациентов с хроническими заболеваниями печени в 2006 году, показал, что доля расходов на лекарственные средства в группе А составила 22–23%, в группе В составила немного больше – 26–30%, а в группе С больше всего – 46–51%. Однако к 2016 году этот показатель в изучаемых областях снизился за счет уменьшения доли препаратов, входящих в группу С (рис. 1).

Фармакоэкономический анализ терапии хронических заболеваний печени проведен в виде АВС/VEN-анализа – ретроспективного анализа, суть которого состоит в оценке рациональности использования денежных средств по трем группам лекарственных средств в соответствии с их фактическим потреблением.

Выявлено, что в списке наиболее расходных препаратов (группа А – 80% расходов) находятся 22,9% лекарственных средств, из которых жизненно важные препараты (V группа) составляют четверть, а больше половины – необходимые препараты (E группа). В группе В (15% расходов) оказалось такое же количество лекарственных средств, как и в группе А – 22,9%, тогда как второстепенных лекарственных средств (N группа) здесь в 3 раза больше. И, наконец, в группе С (5% расходов) основную часть лекарственных средств составляют второстепенные препараты, но присутствует почти половина препаратов из группы V.

По результатам АВС/VEN-анализа видно, что в целом рациональность использования денежных средств соблюдается, однако в группе А имеется недостаточное количество жизненно важных препаратов V группы, часть которых попала в группу С.

В шестой главе **«Дифференцированное назначение урсосана при хронических заболеваниях печени, сопровождающихся синдромом холестаза (проспективный анализ)»** показаны медико-экономические результаты лечения больных с хроническими заболеваниями печени с преобладанием синдрома холестаза, включением в комплексное лечение препарата урсосана (УДХК) с дифференцированным подбором суточных дозировок на основе определения степени тяжести синдрома с помощью таких лабораторных показателей, как билирубин, щелочная фосфатаза и гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП).

При этом начальная дозировка препарата была немного меньше при легкой степени (8–10 мг/кг), а при тяжелой степени синдрома гораздо больше (15–18 мг/кг), чем традиционная дозировка. В течение первых 30 дней количество препарата корректировалось в соответствии с нормализацией клинических данных и лабораторных показателей, а в последующем в случае полной нормализации показателей прием препарата прекращался.

Полученные результаты показали ту же медицинскую результативность, что и при применении традиционного количества препарата (14 мг/кг) без учета лабораторных показателей, но со значительным сокращением периода лечения и курсовой дозировки. При этом даже после отмены препарата клинические симптомы и лабораторные показатели больных оставались неизменными в течение 180 дней.

В связи с обратной связью между возможностью постепенного уменьшения количества препарата урсосана при хронических заболеваниях печени и степенью тяжести синдрома холестаза появляется возможность снизить количество потребляемого пациентом лекарственного средства. При этом на одного больного при легкой степени тяжести синдрома холестаза экономия количества урсосана составляет до 1532,7 мг/кг, при средней степени тяжести – 1023 мг/кг и при тяжелой степени – 775,4 мг/кг.

Применение рекомендуемого подхода при циррозе печени, протекающем на фоне синдрома холестаза, позволило уменьшить расход препарата урсосана до 412,2 мг/кг при легкой, 1249,9 мг/кг при средней и 953,4 мг/кг при тяжелой степени синдрома холестаза.

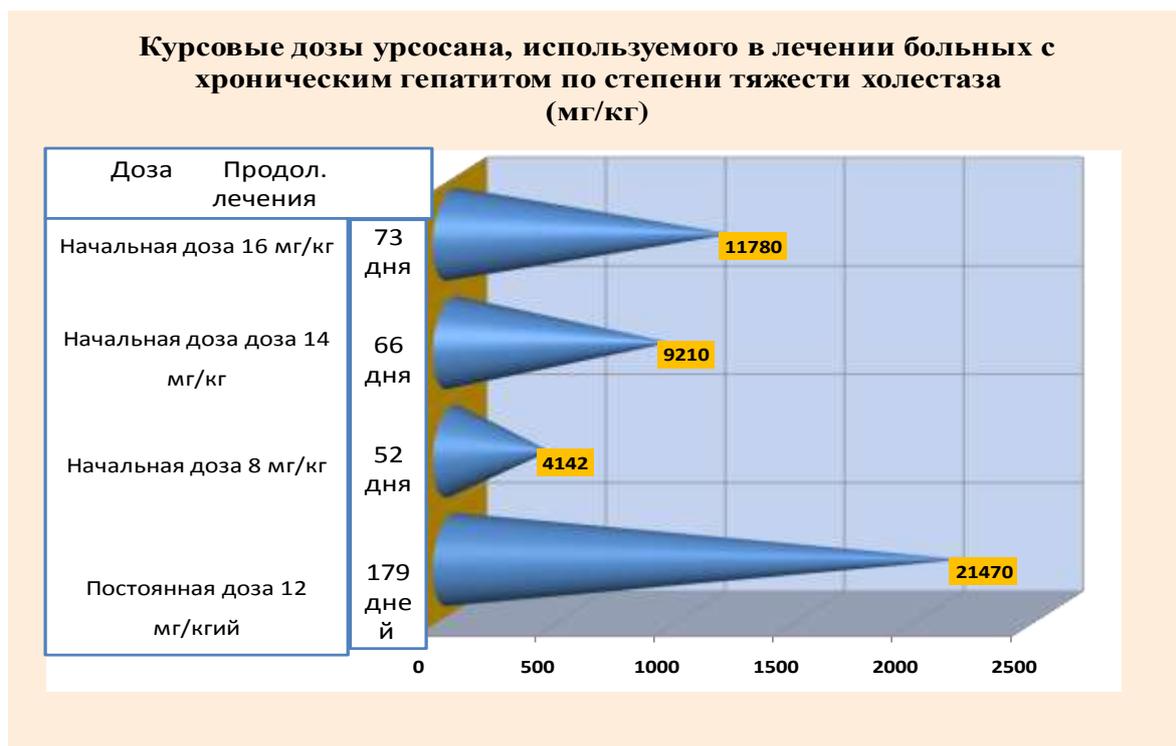


Рис. 2. Курсовая доза препарата урсосана в зависимости от степени тяжести холестатического синдрома у больных хроническим гепатитом (мг/кг)

Таким образом, применение дифференцированной дозировки урсосана при хронических заболеваниях печени в зависимости от степени тяжести синдрома холестаза приводит к той же медицинской эффективности как при традиционной дозировке, но с большей экономической эффективностью.

В седьмой главе **«Медико-экономическая эффективность применения противовирусных препаратов: даклатасвир+софосбувир и урсосана для терапии хронического гепатита С»** показана медико-

экономическая целесообразность применения некоторых противовирусных препаратов и гепатопротекторов для лечения хронического гепатита С.

Известно, что этиотропная терапия хронических гепатитов при вирусной этиологии заключается в назначении противовирусных препаратов, а при токсической – в прекращении воздействия соответствующих химических веществ, тогда как патогенетическая терапия не зависит от этиологического фактора и в основном осуществляется гепатопротекторами.

При анализе соотношения различных групп лекарственных препаратов, используемых для лечения хронических вирусных гепатитов, выявлено отсутствие использования противовирусных препаратов из-за их высокой стоимости, тогда как наиболее часто назначаемой группой оказались инфузионные растворы, имеющие детоксицирующий эффект, гепатопротекторы и метаболики.

К настоящему времени на медицинский рынок стали поступать новые высокоэффективные противовирусные препараты, способные довольно успешно достигать полной эрадикации вируса гепатита С. При этом, поскольку они являются дженериками, по цене они становятся всё более доступными широким слоям населения.

Известно также, что для результативной терапии требуется комбинирование противовирусных препаратов как между собой, так и с гепатопротекторами и иммуномодуляторами. Для рационального подбора последних было предложено использование препарата урсодехсихолевой кислоты – урсосана, сочетающего как гепатопротекторные, так и иммуномодулирующие свойства.

Учитывая эти сведения, мы провели фармакоэкономическое исследование применения противовирусных препаратов (софосбувир/даклатасвир) для лечения больных с хроническим вирусным гепатитом С с оценкой эффективности и стоимости курса лечения.

Результаты исследования показали, что применение при хроническом вирусном гепатите С с проявлениями холестатического синдрома стандартного курса лечения на основе эссенциале обходится на одного больного почти в один миллион сум. При этом если в среднем за три года происходит 3 случая обострений и в 12% гепатит переходит в цирроз, то тогда даже без учета лечения цирроза расходы за три года будут составлять 2,6 млн. сум. Применение в аналогичном случае урсосана в стандартной дозировке несколько снижает частоту госпитализаций и более чем в 2 раза уменьшает развитие цирроза печени, что в совокупности может составить более низкую трёхлетнюю стоимость лечения, т.е. проведение 2 курсов лечения за 3 года.

Применение дифференцированной дозировки урсосана в этих случаях может обойтись всего в 280 000 сум на одного больного при почти той же эффективности лечения. При проведении такого варианта лечения за три года в среднем происходит 2 случая обострений и до 5% гепатита переходит в цирроз, поэтому даже без учета лечения цирроза за три года расходы могут составлять всего 560 000 сум.

Использование схемы лечения, включающей трехмесячный курс перорального приема противовирусных препаратов (софосбувир/даклатасвир) стоимостью 1 040 000 сум с добавлением курса лечения урсосаном в дифференцированной дозировке при выявлении холестатического синдрома обходится в расчете на одного больного в 1 320 000 сум. В результате проведения такого курса лечения ни у одного больного в конце 3-месячного срока не выявлялся вирус гепатита С на основании проведенного ПЦР анализа. Более того, этого не наблюдалось и в течение последующих 3 лет наблюдения. Ни один пролеченный больной за данный период не обращался и не был госпитализирован по поводу обострений заболевания, не наблюдалось также клиники перехода хронического гепатита в цирроз печени.

Следовательно, в целом стоимость одного курса лечения комплексом противовирусных препаратов и урсосана в размере 1 320 000 сум остается лучшей в качестве затрат за 3 года наблюдения и является более дешевым вариантом терапии относительно использования эссенциале или урсосана в стандартной дозировке и к тому же с более благоприятным результатом.

ВЫВОДЫ

1. Среди хронических заболеваний печени в период 2004–2009 гг. преобладающими в Навоийской области являлись хронические гепатиты невирусной этиологии, а в Бухарской – хронический вирусный гепатит В, тогда как циррозы печени в обеих областях составляли только одну пятую часть от общего количества заболеваний печени.

2. В результате улучшения качества диагностики за последние 10 лет в обеих областях наблюдается возрастание числа смешанных форм вирусных гепатитов (Д+В и В+С), относительный прирост гепатитов невирусной этиологии в Навоийской области, а также хронического гепатита и цирроза печени вирусной этиологии С в Бухарской области.

3. В клинической картине обострения хронических вирусных гепатитов цитолитический и холестатический синдромы являются преобладающими, тогда как для хронических гепатитов невирусной этиологии все клинико-лабораторные синдромы и их отсутствие проявляются с относительно равной частотой. Независимо от этиологических причин при циррозе печени наиболее часто проявляется синдром синтетической недостаточности.

4. В составе фармакотерапии больных с хроническими заболеваниями печени в стационарах Бухарской и Навоийской областей независимо от этиологических причин заболевания превалируют инфузионно-детоксикационные и влияющие на метаболизм лекарственных средства с низкой долей (20–22%) гепатопротекторных препаратов и отсутствием противовирусных лекарственных средств.

5. Основная часть (свыше 80%) гепатопротекторов, назначаемых в стационарных условиях при хронических заболеваниях печени, приходится на эссенциале в инъекционной форме и карсил, которые преимущественно

оказывают влияние на цитолитический синдром. Тогда как для купирования холестатического синдрома, встречающегося почти в трети случаев, использование препаратов УДХК было недостаточным (всего 5% от общего числа гепатопротекторов).

6. ABC-анализ стоимости лекарственных средств, применяемых у больных с хроническими заболеваниями печени, показал, что в структуре наиболее расходных лекарственных препаратов (группа А) преобладают лекарственные средства инфузионного и метаболического ряда, но низка доля гепатопротекторов.

7. Фармакоэкономический анализ (ABC/VEN-анализ) лекарств, использованных для лечения ХЗП, показал, что в структуре наиболее расходных лекарственных препаратов (А группа) четвертую часть составляют второстепенные лекарственные средства (N группа) инфузионного и метаболического ряда, доля которых достигает половины числа всех препаратов в группе А при хронических вирусных гепатитах, но не превышает 15% таковых при хронических гепатитах невирусной этиологии и отсутствует при циррозах печени.

8. Несмотря на снижение стоимости и повышение доступности для больных ряда основных фармакологических препаратов за последние 10 лет структура используемых для лечения хронических заболеваний печени лекарственных средств не подверглась существенным изменениям, за исключением 5-кратного увеличения числа назначений препаратов УДХК и 3-кратного снижения доли использования карсила.

9. Оптимизация суточной дозы гепатопротектора урсосана в зависимости от степени тяжести хронических заболеваний печени на основе количественного учета таких лабораторных показателей, как билирубин и щелочная фосфатаза, привело к снижению курсовой дозы препарата с тем же клиническим эффектом, как и при назначении стандартных доз этого гепатопротектора.

10. Дифференцированное назначение дозировок урсосана при хронических заболеваниях печени, протекающих с преобладанием синдрома холестаза, включающее различные варианты стартовых доз и постепенное их снижение в процессе лечения в зависимости от лабораторных показателей степени тяжести состояния, сопровождается сокращением почти наполовину сроков лечения.

11. Проведение больным с хроническим гепатитом С курса лечения противовирусными препаратами даклатасвир+софосбувир совместно с дифференцированным назначением урсосана привело к полной стабилизации клинической картины с отсутствием обострений и случаев перехода в цирроз печени в последующий 3-летний период.

12. Применение комплекса противовирусных препаратов даклатасвир+софосбувир и урсосана является наиболее дешевым вариантом терапии хронического гепатита С относительно широко используемых в настоящее время схем, включающих эссенциале или урсосан в стандартной дозировке.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

NURBOEV FARMON ERGASHOVICH

**PHARMACOEPIDEMOLOGY OF HEPATOPROTECTORS AND
PHARMACOTHERAPY PERSONIFICATION OF CHRONIC HEPATIC
DISEASES**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT
of the doctoral dissertation (DSc) on medical sciences**

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2018.4.Tib323.

The dissertation was carried out at Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tma.uz and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Mavlyanov Iskandar Rakhimovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Karimov Mirvosit Mirvosikovich**
Doctor of Medicine, Professor

Rustamova Mamlakat Tulabaevna
Doctor of Medicine, Professor

Fozilov Abdukahhar Vokhidovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Novosibirsk State Medical University (Russia)**

The defence of the dissertation will be held on «___» _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25.

The abstract of the dissertation was distributed on «___» _____ 2018.
(Registry record No. ____ dated «___» _____ 2018.)

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

B.Kh. Shagzatova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract doctoral (DSc) dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. Pharmacotherapy of chronic hepatic diseases, especially the treatment of chronic viral hepatitis and liver cirrhosis, and prevention of their complications remain as a global medical and social problem. Despite the development of methods of prevention, diagnosis and treatment of hepatic diseases, mortality from these diseases takes a leading place. According to the World Health Organization, the death rate from cirrhosis occupies the tenth place among all diseases. Despite the development of a number of national and international guidelines in recent years, in clinical practice there is a significant difference between drugs used in pharmacotherapy of hepatic diseases and drugs specified in the treatment standards. This, in turn, requires deep pharmacoepidemiological studies. Treatment of patients with chronic hepatic diseases (CLD) requires a significant cost - it is not only the cost of paying for treatment, but also indirect costs associated with temporary or permanent disability. Therefore, the use of modern and effective treatments for CLD is one of the priorities of practical medicine.

A number of scientific studies are being conducted in the world to achieve high efficiency in the early diagnosis and treatment of chronic viral and non-viral hepatitis and liver cirrhosis. For this purpose, special attention is being paid to the study of the prevalence of chronic hepatic diseases, their complications and adverse effects including liver cirrhosis. Early diagnosis and effective treatment of chronic viral and non-viral hepatitis and fibrous processes of liver cirrhosis has become one of the main problems of prevention of the consequences of chronic hepatic diseases.

Uzbekistan belongs to hyperendemic regions in terms of the prevalence of this viral infection with different levels of circulation in the regions, which seems to be related to medical and social conditions (characteristics of the number of family members, age structure) and ethnic way of life of the indigenous population. From screening studies conducted by a number of authors, it was revealed that among the surveyed healthy population of our country, 5.6% had anti-HCV and 8.3% had HBsAg.

At the moment, as a result of the implementation of measures to reform the health system in our country, effective measures are being taken to strengthen public health and improve the efficiency of early diagnosis and treatment of chronic hepatic diseases and prevent their occurrence. In accordance with the Strategy of Actions in the Priority Directions of Development of the Republic of Uzbekistan for 2017–2021, the tasks have been defined, including «further reforming of the health care system, first of all, improving the quality of medical and social services for the population».

Based on these objectives, the early detection of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver, increasing the clinical effectiveness of the prevention and treatment of diseases are of great scientific and practical importance.

The aim of the research is to develop a differentiated approach to the pharmacotherapy of chronic hepatic diseases based on the data of qualitative and quantitative pharmaco-epidemiological analysis of drugs used to treat them.

The tasks of the research are:

conducting a retrospective analysis of case histories of patients with chronic hepatic diseases for the periods of 2004–2009 and 2014–2017 years in the hospitals of Bukhara and Navai regions, revealing the structure and characteristics of the course of nosological forms;

analyzing the structure, frequency and effectiveness of drug supply for patients with chronic hepatic diseases who have received inpatient treatment in hospitals of the Bukhara and Navoi regions over the past 10 years;

conducting pharmacoepidemiological analysis of drugs used to treat chronic hepatitis and liver cirrhosis, and their structure from the position of value (ABC analysis) and demand (VEN analysis) in a comparative aspect over a 10-year period;

evaluating the effectiveness of the differentiated use of the hepatoprotector, ursosan, depending on the severity of CLD based on the level of laboratory parameters such as bilirubin and alkaline phosphatase;

evaluating the effectiveness and pharmaco-economic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with antiviral drugs: daclatasvir + sofosbuvir, together with the differentiated prescription of ursosan.

The object of the research were the case histories of 10,000 patients with chronic viral and non-viral hepatitis, liver cirrhosis, as well as 140 patients receiving inpatient treatment with chronic hepatitis and liver cirrhosis complicated by cholestasis syndrome.

Scientific novelty of the research consists of the following:

For the first time, based on the methods of pharmacoepidemiological analysis, a study was conducted on the structure of drug consumption in the treatment of chronic viral and non-viral hepatitis and liver cirrhosis in a dynamic of a decade. Analysis of the choice of drugs and evaluation of their effectiveness for the treatment of chronic liver diseases showed the lack of common approaches and pharmaco-economic substantiation for their use by doctors of various specialties.

For the first time, a scheme of differentiated selection of dosages of ursodeoxycholic acid preparations (based on ursosan) with varying severity of cholestasis syndrome in patients with chronic hepatic diseases with the achievement of an equivalent therapeutic result was developed.

For the first time, the possibility of selecting an economically adequate and highly effective treatment scheme for chronic viral hepatitis C using a complex of antiviral agents and ursodeoxycholic acid preparations was shown.

Implementation of the research results. The results obtained in accordance with the new approach to the treatment of chronic hepatic diseases with a predominance of liver cholestasis syndrome presented in the form of methodological recommendations «Implementation of a method to increase the effectiveness of treatment of the syndrome of intrahepatic liver cholestasis» (Certificate No.8n-p/591 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

of 15 October 2015) were introduced into the practice of the departments of Hepatology and Gastroenterology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Medical Therapy and Rehabilitation, Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center, Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital and Multidisciplinary Medical Center of Navoi Region, which showed economic efficiency by increasing the effectiveness of treating patients with chronic liver diseases, reducing the duration of treatment and reducing the amount of drugs (Certificate No.8n-z/133 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 20 June 2018);

Based on the results of pharmacoepidemiological and pharmaco-economic analysis of drugs used in the treatment of chronic hepatic diseases, the computer program «Unified Formulary of Drugs for Hospital» (Certificate DGU 03338, issued on February 3, 2015) was developed. As a result of the introduction of this program into the practice of Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center, it was possible to reduce expenses for drugs by 11-13% and optimize the structure of drug procurement planning.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 40 scientific works were published. Of these 15 articles were published in republican and 2 in foreign scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 183 pages consisting of an introduction, seven chapters, a conclusion, a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Жумаев Б.З., Солиев О.О. Сравнительная оценка роли этиологических факторов развития хронических гепатитов // Журнал теоретической и клинической медицины. -2010.-№3.-С.60-64. (14.00.00. №3)

2. Нурбоев Ф.Э., Жумаев Б.З., Солиев О.О., Савронов Э.Э., Хожиметов А.А., Ахмадалиев Н.Н. Значение изменений активности ферментов с различной внутриклеточной локализации у больных вирусным гепатитом В // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2010.-№5.-С.53-55. (14.00.00. №15)

3. Нурбоев Ф.Э., Хожиметов А.А., Ахмадалиев Н.Н. Некоторые аспекты гибели гепатоцитов у больных хроническим гепатитом «В» с преобладанием холестатического синдрома // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2011.- № 1-2.-С.235-238 (14.00.00. № 15)

4. Нурбоев Ф.Э., Рахматова Д.Б., Савронов Э.Э., Солиев О.О. Выбор назначения гепатопротекторов у больных хроническими заболеваниями печени.//Проблемы биологии и медицины. Самарканд.-2011.-№1.-С.26-29. (14.00.00. №19)

5. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э. Особенности распространения, этиологии и патогенеза хронических диффузных заболеваний печени. //Журнал теоретической и клинической медицины- 2011.- №2.-С.81-85 (14.00.00. №3)

6. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э. Современные подходы к терапии хронических диффузных заболеваний печени //Инфекция, иммунитет и фармакология- 2011.-№3.-С.214-223 (14.00.00. №15)

7. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Савронов С.С. Features of Subtransaminasemia Interpretation // I J B M International journal BIOMEDICINE.-USA. 2011.-Vol4.-№ 4.-P.249-252 (14.00.00,GlobalIF(5)-0,654)

8. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Савронов Э.Э. Spectrum of Reasons of Extrahepatic «Subtransaminasemies»//EurAsian Journal of BioMedicine.-Japan. 2012.-Vol.4.-№ 2.-P.4-8.

9. Нурбоев.Ф.Э., Савронов.Э.Э., Эргашев.Ф.Ф. Сравнительная оценка спектра этиологических факторов цирроза печени в Бухарском и Навоийском регионах.// Проблемы биологии и медицины. Самарканд.-2013.-№ 4.1.-С.79-81 (14.00.00. №19)

10. Нурбоев Ф.Э., Солиев О.О., Эргашев Ф.Ф. Выводы врачей по Навоинской и Бухарской областям по выбору и назначению гепатопротекторов для больных хроническими заболеваниями печени.// Проблемы биологии и медицины. Самарканд.-2013.-№ 4.1. -С.77-78 (14.00.00. №19)

11. Нурбоев Ф.Э., Джумаев Б.З., Савронов Э.Э., Эргашев Ф.Ф. Сравнительная оценка проведения АВС, VEN, DDD анализа у больных хроническим заболеванием печени. // Проблемы биологии и медицины. Самарканд.-2013.-№ 4.1- С.82 - 83 (14.00.00. №19)

12. Нурбоев Ф.Э. Орзиев З.М. Оценка способа эффективной терапии урсосаном при ХЗП. // Терапевтический вестник Узбекистана. -2014. -№4.- С.105-108 (14.00.00. №7)

13. Нурбоев Ф.Э., Мавлянов И.Р., Касымов А.Ш., Мамадьяров А.М., Абдашимов З.Б., Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими заболеваниями печени. // Фармацевтический вестник Узбекистана. -2014.- № 4.- С.57 – 59 (14.00.00. №6)

14. Нурбоев Ф.Э., Мавлянов И.Р., Касымов А.Ш. Сравнительная характеристика больных ХЗП, получающих стационарное лечение в двух терапевтических отделениях и их лекарственное обеспечение. // Инфекция, иммунитет и фармакология. -2015.-№3.-С.164-169 (14.00.00. №5)

15. Нурбоев Ф.Э., Хамраева Ю.С. Фармакоэкономический анализ расходов на лечение хронического гепатита «В» стационарных условиях (Ретроспективное исследование) // Новый День в Медицине.-2017.№ 4.-С.38-44. (14.00.№22)

16. Нурбоев Ф.Э., Джумаев Б.З. Способы повышения фармакоэкономической эффективности терапии внутрипеченочного синдрома // Новый День в Медицине. 2017. № 4. - С.38-44. (14.00.№22)

17. Нурбоев Ф.Э., Джумаев Б.З. Оптимизация современной фармакотерапии хронических диффузных заболеваний печени с преобладанием синдрома холестаза // Новый День в Медицине. 2018 №4.-С.27-30.(14.00.№22)

18. Аширметов А.Х., Мавлянов И.Р., Нурбоев Ф.Э. Фармакоэкономический анализ терапии хронического гепатита С // Тиббиёт ва спорт. - 2018.-№4.-С.45-49.(14 .00.№23)

II бўлим (II часть, II part)

19. Нурбоев Ф.Э. Бухоро вилояти туманларида ёшлар ва ўсмирлар орасида сурункали гепатитларнинг тарқалиши. // «Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий амалий анжумани. Бухоро.- 2009.- С.153.

20. Нурбоев Ф.Э. Бухоро вилоятида сурункали гепатитларнинг эпидемиологияси. //«Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий амалий анжумани. Бухоро.-2009.-С.155.

21. Нурбоев Ф.Э. Бухоро вилояти туманларида жигар циррози касаллиги тарқалиши.// «Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий амалий анжумани. Бухоро.-2009.-С.157.

22. Нурбоев Ф.Э. Сурункали гепатитлар ва жигар циррозининг Бухоро вилоят туманларида 18 ва ундан катталарда тарқалиш динамикаси.//«Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий амалий анжумани. Бухоро.- 2009.-С.158.

23. Нурбоев Ф.Э. Бухоро шаҳар клиник касалхоналарида сурункали гепатитларнинг гепатопротекторлар билан даволашнинг фармако-эпидемиологияси. // «Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий амалий анжумани. Бухоро.- 2009.-С.159.

24. Нурбоев.Ф.Э., Джумаев Б.З., Рахматова Д.Б., Эргашев Ф.Ф. Оценка спектра этиологических факторов цирроза печени в аридных зонах// Терапевтический вестник Узбекистана..-2011.-№2-3.-С.116.

25. Нурбоев.Ф.Э., Джумаев Б.З., Рахматова Д.Б., Эргашев Ф.Ф. Ретроспективный анализ этиологии хронического гепатита по Бухарской области. //Терапевтический вестник Узбекистана. - 2011.-№2-3.-С.117.

26. Орзиев З.М., Нурбоев.Ф.Э., Савронов Э.Э. Оценка спектра региональной субтрансаминаземии.// Терапевтический вестник Узбекистана. - 2011.-№2-3.С.119.

27. Орзиев З.М., Нурбоев.Ф.Э., Савронов Э.Э. Современный подход в фразеологической оценке уровня трансаминаземии. // Терапевтический вестник Узбекистана. -2011.-№2-3.-С.120.

28. Нурбоев.Ф.Э, Эргашев Ф.Ф. Распространенность генотипов вируса гепатит «В» в Бухарской области. // Бухоро давлат тиббиёт институти 20 йиллигига бағишланган илмий ишлар туплами.Бухоро.-2011.-С.118-120.

29. Нурбоев Ф.Э, Эргашев Ф.Ф. Диагностическая тактика при субтранаминаземиях.// Бухоро Давлат тиббиёт институти 20 йиллигига бағишланган илмий ишлар туплами. Бухоро.-2011.-С.128-129.

30. Нурбоев Ф.Э., Орзиев.З.М. Оценка результатов АВС анализа у больных хроническими заболеваниями печени. // VI съезда терапевтов Узбекистан «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов»Терапевтический вестник Узбекистана -2013.- №4.-С.134-135.

31. Нурбоев Ф.Э., Савронов Э.Э. Оценка спектра этиологических факторов цирроза печени в аридных зонах.// VI съезда терапевтов Узбекистан «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» Терапевтический вестник Узбекистана..- 2013.-№4.-С.135.

32. Нурбоев Ф.Э., Савронов Э.Э. Ретроспективный анализ этиологии хронического гепатита в Бухарском регионе.// VI съезда терапевтов Узбекистан «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» Терапевтический вестник Узбекистана. - 2013.- №4.-С.136.

33. Нурбоев Ф.Э., Сафоев Б.Б., Махмудов Б.Ф. Оценка проведения АВС-анализа у больных с хроническими заболеваниями печени //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении внутренних болезней» Бухара.- 2013.- С.142.

34. Нурбоев Ф.Э., Сафоев Б.Б., Махмудов Б.Ф. Оценка прведения VEN – анализа у больных с хроническими заболеваниями печени; Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении внутренних болезней» Бухара.- 2013.- С.143.

35. Нурбоев Ф.Э., Эргашев Ф.Ф. Ибн Сино таълимотида жигар касалликлари таснифи ва диагностикаси; Ибн Сино таълимоти фан тараққиётида VII халқаро Ибн Сино ўқишлари. Бухоро.- 2013.-С.78-79.

36. Нурбоев Ф.Э. Анализ структуры применяемых в лечении ХЗП лекарств и их количественная характеристика.// Республиканская научно – практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» Терапевтический вестник Узбекистана . 2014.-№4.- С.44-45.

37. Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э. Оценка способа эффективной терапии урсосаном при ХЗП// Республиканская научно –практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» Терапевтический вестник Узбекистана . -2014.- №4.-С.22-23.

38. Нурбоев Ф.Э., Джумаев Б.З., Тиллаева Ш.Ш. Экспертная оценка эффективности проведения ABC-, VEN-, DDD анализа у больных хроническими заболеваниями печени; Сборник статей 7-международной научной конференции «Направления в области науки и технологии в 21 веке» Ташкент.-2014.-№2.-С.101–104.

39. Нурбоев Ф.Э. A new approach in the ursotherapy of bilious form of aagenaes syndrome; The Fourth European Conference on Biology and Medical Sciences Austria. Viena. 2015. P.104-105.

40. Нурбоев Ф.Э. Внедрение способа повышения эффективности терапии синдрома внутрпеченочного холестаза; «Шарк–Бухоро».-2016.- 28с.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги мант ўзаро мувофиқлаштирилди (19.11.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,4. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.