



## **ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УРСОТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА**

*Нурбаев Ф. Э., Назарова М. Н.*

*Бухарский государственный медицинский институт*

**Актуальность проблемы:** Не смотря на совершенствование профилактических и лечебных диагностических методов, заболевания печени продолжают оставаться частой причиной осложнений и смертельных исходов. За последние годы опубликован целый ряд международных и национальных рекомендаций, направленных на оптимизацию фармакотерапии заболеваний печени. Введение больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) синдромом внутрипеченочного холестаза требует значительных материальных затрат - это не только оплата за лечение, но так же и не прямые затраты связанные с временной и стойкой утратой трудоспособности пациента. Данный факт, обуславливает необходимость использования врачами современных и эффективных методов диагностики профилактики и лечения ХЗП.

Выше изложенное свидетельствует, что изученное сложившейся в ситуации с введением больных ХЗП позволит не только оценить состояние диагностики и лечения больных с внутрипеченочного холестаза, но и вынести коррективы в алгоритме введения больных с данной патологией. Рост расходов на медицинскую помощь пациентам с ХЗП при ограниченных возможностях финансирования определяет необходимость искать пути рационализации медицинских расходов при условии сохранения качества медицинской помощи и ее профилактической направленности.

Единственным одобренным препаратом в терапии синдрома внутрипеченочного холестаза (ВПХ), обусловленного различными заболеваниями печени, в настоящее время остается урсodeоксихолиевая кислота (УДХК). Среди препаратов УДХК наиболее популярными стали урсофальк, урсодиол, урсосан благодаря своему клиническому эффекту.

В исследовании использовался урсосан, обладающий различными положительными действиями: холелитическим, гепатопротекторным, антиоксидантным, мембрано-стабилизирующим и т.д. До настоящего времени разработаны различные подходы в выборе оптимальной дозы урсопрепаратов. Известны способы терапии холестатических болезней печени урсосаном, где критерием для подбора суточной дозы служат: масса тела (мг/кг) или вид патологии. Продолжительность приема урсосана составляет от нескольких месяцев до 2,5 лет. Однако, клиническая эффективность указанных режимов зачастую остается неоднозначной из-за длительно сохраняющегося холестатического синдрома, несмотря на терапию урсосаном и не уменьшающийся риск развития осложнений. Следовательно, поиск возможностей усиливающих эффективность урсотерапии продолжает оставаться актуальной в современной гепатологии.

**Цель работы:** Разработка способа повышения эффективности урсотерапии при синдроме внутрипеченочного холестаза



Материал и методы исследования: Способ повышения эффективности терапии синдрома внутрипеченочного холестаза, обусловленного различными заболеваниями печени, основанный на оптимизации суточной дозы урсodeоксихолиевой кислоты. Проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах для сравнения терапевтической эффективности и безопасности препарата УДХК – урсосан при заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, согласно основных положений этических требований Хельсинской декларации. В исследование включено 50 пациентов (26 мужчин, 24 женщины) с диагнозом «хронический гепатит вирусной или токсической этиологии» и 15 больных с диагнозом «Цирроз печени вирусной или неясной этиологии, класс А или В по классификации Чайлд-Пью». Включенных в круг обследования разделили на 2 основные группы: контрольная - принимавшие урсосан по традиционной схеме, дозе 8 – 12 мг/кг/сут, опытная – принимавшие этот же препарат по альтернативной (внедряемой) схеме, где проведена оптимизация суточной дозы с учетом выраженности клинико – биохимических проявлений внутрипеченочного холестаза.

Каждая из этих основных групп подразделялась на следующие подгруппы: больные хроническим гепатитом различной этиологии (вирусной или токсической) соответственно с легкой и со средней степенью тяжести ВПХ, больные с развившимся на основе предшествующего гепатита циррозом печени или неясной этиологии, класса А или В по классификации Чайлд-Пью, соответственно с легкой, средней и тяжелой степенью ВПХ .

Критериями включения больных в исследовательскую группу должны служить: наличие ВПХ проявляющегося в виде кожного зуда и повышения хотя бы одного из следующих лабораторных показателей общего (преимущественно за счет его прямой фракции) билирубина (ОБ) > 20,5 мкмоль/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) > 306 МЕ/л, J – глутамилтранспептидазы (ГТПП) > 60 МЕ/л, отсутствие сопутствующей патологии почек, сердечно-сосудистой системы.

Критерии не включения в исследовании: сопутствующие хронические заболевания печени без клинико – биохимических признаков ВХ; клинически выраженный холелитиаз; сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, отказ пациента от участия в исследовании; желудочно-кишечные кровотечения (кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не обусловленные варикозным расширением вен пищевода; кровотечения из варикозно- расширенных вен пищевода; кровотечения из тонкой и толстой кишки); кожные заболевания; аллергические реакции; повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата; активный туберкулез; наличие у пациента психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии; алкоголизм и наркомания в настоящее время либо в анамнезе; пациенты, страдающие злокачественным новообразованием любой локализации, о которых было известно на момент включения в исследование.

### **Полученные результаты:**

Схемы использования УДХК (урсосана), фирмы PRO.MED.CSPrahaa.s., в капсулах по 250 мг. Начальные дозировки урсосана подбираются в стационарных условиях гастроэнтерологического отделения Бухарского многопрофильного медицинского центра, где больные получают лечение в течение 10-15 дней, затем обследование и терапия продолжается в амбулаторно-поликлинических условиях в течение 5,5 месяцев. Общий срок наблюдения продолжается в течение 6 месяцев.

В контрольной группе по традиционной схеме урсосан назначали в зависимости от степени тяжести внутрипеченочного холестаза (8-10 мг/кг при легкой, 10–12 мг/кг при средней тяжести

и 12-13 мг/кг при тяжелой степени ВПХ). Подобранный дозу больные получали в течение 6 месяцев.

В основной группе по испытываемой схеме осуществляли оптимизацию суточной дозы урсосана в зависимости от выраженности клиничко – биохимических проявлений внутрипеченочного холестаза. Оценка степени тяжести холестаза была основана на учете количественных изменений показателей биохимических показателей холестаза: щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма– глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин (ОБ) и степени выраженности клинических симптомов, таких как: кожный зуд и желтуха, рассчитанных в баллах. Степень тяжести холестаза выражалась в виде легкой, средней и тяжелой, в зависимости от кратности увеличения в крови общего билирубина относительно верхней границы нормы (соответственно: 20-40, 40-60 и свыше 60 мкмоль/л. Соответственно этой градации определялась начальная суточная доза урсосана, равная при легкой степени 8 – 10 мг/кг, при средней - 11 – 14 мг/кг и при тяжелой степени ВПХ – 15-18 мг/кг) в зависимости от содержания билирубина в крови до начала лечения. Исследование показателей биохимических показателей холестаза и степени выраженности клинических симптомов проводили вначале и в конце каждого месяца в процессе лечения. При этом через первые 30 дней лечения в соответствии со снижением содержания билирубина уменьшалась и суточная доза урсосана, а при достижении в последующем его нормализации препарат отменялся.

Для оценки эффективности лечения периодически (через 1, 2, 3 и 6 месяцев после начала лечения) проводились обследования клиничко – биохимических маркеров внутрипеченочного холестаза, которые использовались и для выявления степени тяжести холестаза: щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма–глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин (ОБ) и степень выраженности клинических симптомов, таких как: кожный зуд и желтуха, рассчитанных в баллах. При этом клинические проявления интенсивности кожного зуда выражались по количественной шкале оценки (от 1 до 3 баллов): выявляемость кожного зуда 1-2 раза в месяц - 1 балл, 1 раз в неделю - 2 балла, если каждый день – то 3 балла.

Анализ результатов исследования показывает, что дифференцированное назначение УДХК в зависимости от степени тяжести ВПХ позволяет оказывать достаточно выраженное холеретическое действие.

Так, у больных с хроническим гепатитом и легкой степенью ВПХ в процессе лечения урсосаном по традиционной схеме в среднесуточной дозе 10-12 мг\кг. Нормализация клинических симптомов и биохимических показателей (билирубина и ГГТП) наблюдалась к 90-ому дню терапии, тогда как при более тяжелых ВПХ такая картина достигалась лишь через 6 месяцев лечения (табл.1).

**Таблица 1. Динамика клиничко-биохимических показателей больных с хроническим гепатитом в процессе лечения ВПХ различной степени тяжести**

Б/М	Билирубин мкмоль/л		ГГТП Ед/л	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Легкая степень ВПХ				
До лечения	39,0 + 3,1	42,4 + 3,3	111,8 + 9,9	97,6 + 8,7
30 дней	32,4 + 2,3	31,1 + 2,7	99,9 + 7,8	84,1 + 7,0
60 дней	26,8 + 2,1	26,1 + 1,9	85,1 + 7,7	72,3 + 5,9
90 дней	21,3 + 1,2	21,5 + 1,6	71,9 + 5,8	60,0 + 4,9
180 дней	17,1 + 1,1	19 + 1,3	57,0 + 4,3	51,2 + 3,7

Средняя степень ВПХ				
До лечения	60,2 + 4,0	61,3 + 3,6	129,7 + 11,1	97,7 + 7,5
30 дней	52,4 + 3,7	46,3 + 2,9	110,2 + 9,3	84,2 + 6,0
60 дней	38,7 + 3,5	32,0 + 2,7	92,1 + 7,7	74,1 + 4,9
90 дней	28,5 + 2,6	23,0 + 1,6	73,9 + 6,9	59,3 + 4,4
180 дней	21,1 + 2,2	17,0 + 1,4	62,1 + 4,6	53,4 + 3,0
Тяжелая степень ВПХ				
До лечения	107,6 + 10,8	78,9 + 8,1	139,5 + 14,3	111,7 + 10,7
30 дней	87,0 + 8,2	52,5 + 5,2*	116,2 + 10,5	91,0 + 8,2*
60 дней	65,6 + 6,3	36,6 + 2,7*	93,3 + 8,5	77,4 + 4,9*
90 дней	43,0 + 4,1	23,2 + 2,8*	76,3 + 6,9	60,1 + 5,5*
180 дней	25,3 + 2,1	17,2 + 1,5*	58,7 + 4,9	50,6 + 3,8

Примечание: \* - разница достоверна по сравнению с показателями контрольной группы (при  $p < 0,05$ )

Оптимизированная методика назначения УДХК предполагала корректирование начальной дозы препарата и затем каждые 30 дней в последующие 3 месяца на основании результатов биохимических исследований с прекращением приема препарата после нормализации показателей. В частности, начальные дозы урсосана для больных с легкой, средней и тяжелой степенью ВПХ были подобраны соответственно как 8, 14 и 16 мг\кг, а затем они снижались сначала на 15-20% и далее на 1\3. В результате эффективность лечения оказалась аналогичной, как и при традиционной схеме для больных с легкой и средней тяжести ВПХ, а при тяжелой степени ВПХ даже достоверно лучше. В итоге нормализация клинических симптомов и биохимических показателей наблюдалась к 90-ому дню терапии независимо от степени тяжести ВПХ.

При легкой степени ВПХ у больных с циррозом печени класса А, соответственно их исходным клинико-биохимическим показателям, особенно с учетом содержания в крови билирубина и активности ГГТП, была подобрана начальная доза урсосана - 9 мг\кг

В контрольной группе назначение урсосана больным с циррозом печени по традиционной схеме, т.е. в стабильной дозе в зависимости от степени тяжести ВПХ привело к следующим результатам: снижение уровня билирубина и активности ГГТП после 30 дневного периода лечения с полной нормализацией этих параметров к 90-дневному сроку. В последующем лечение урсосаном было прекращено.

При альтернативной (внедряемой) методике доза урсосанакорректировалась на основании результатов биохимических исследований каждые 30 дней и прекращалась после нормализации показателей, а именно уменьшалась через 1 месяц на 15-20%, а через 2 месяца на 45-55% от уровня начальной дозы. Несмотря на снижение дозировки препарата клинико-биохимические показатели больных не подвергались существенным изменениям относительно таковых в контрольной группе, т.е. статистически значимых различий между группами не обнаружены.

**Таблица 2. Динамика клинико-биохимических показателей больных с циррозом печени класса А и легкой степени ВПХ**

Б/М	Билирубин мк.моль/л		ГГТП Ед/л	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
До лечения	36,3 + 3,1	33,6 + 2,6	96,2 + 6,7	109,3 + 7,0



30 дней	29,3+ 2,0	28, 1+2,1	84,8+5,0	95,5+6,1
60 дней	23,2+ 1,7	23,4+ 2,0	72, 7+4, 6	80, 7+4, 7
90 дней	19,2+ 1,6	18,9+1,5	61, 0+4, 4	65, 1+3, 9
180 дней	16,1+ 1,3	15,8+ 1,1	56, 4+ 3, 4	60, 3+ 2, 9

Примечание: \* - разница достоверна по сравнению с показателями контрольной группы (при  $p < 0, 05$ )

У остальных больных (со средней и тяжелой степенью ВПХ) нормализация исследуемых параметров наблюдалась в различные сроки в зависимости от степени тяжести ВПХ и подобранной дозы урсосана. Так, в контрольной группе больных с циррозом печени класса В, получавших урсосан по традиционной схеме в начальной дозе 12 мг\кг, независимо от степени тяжести ВПХ, нормализация клинических симптомов и биохимических показателей (билирубина и ГГТП) наблюдалась только через 6 месяцев лечения

В опытных группах согласно альтернативной методике начальная доза урсосана была подобрана в зависимости от степени тяжести ВПХ (12, 14 и 16 мг\кг). В последующем доза препарата корректировалась на основании результатов биохимических исследований каждые 30 дней соответственно на 15-20% и 45-50%, а через 3 месяца лечения прием урсосана прекращался вследствие нормализации показателей.

Снижение дозировки препарата при лечении цирроза печени класса В не привело к существенным изменениям клинико-биохимических показателей больных со средней степенью ВПХ при начальной дозе УДХК -12 мг\кг относительно таковых в контрольной группе, т.е. статистически значимых различий между группами не обнаружены. Однако, при более тяжелых ВПХ, когда приходилось увеличивать начальную суточную дозу УДХК до 14 мг\кг или 16 мг\кг в опытных группах, начиная с 2-х месячного периода лечения наблюдались статистически значимые более выраженные снижения уровней билирубина в крови, при этом нормализация этого показателя у большинства больных выявлялась уже к концу 3-его месяца лечения, т.е. почти на 90 дней раньше, чем в соответствующих контрольных группах.

**Таблица 3. Динамика клинико-биохимических показателей больных с циррозом печени класса В в процессе лечения ВПХ различной степени тяжести**

Б/М	Билирубин мКмоль/л		ГГТП Ед/л	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Средняя степень ВПХ - УДХК в начальной дозе 12 мг\кг				
До лечения	50,4+ 3,8	53, 7+ 4,0	122, 1+ 8, 5	118, 6+7, 8
30 дней	43,1+ 3,1	43, 3+2,9	100,7+ 7,0	103,0+ 7,3
60 дней	34,3+ 2,8	33,0+ 2,4	87, 5+ 6, 9	83, 4+ 6, 6
90 дней	25,5+ 2,1	22,9+1,9	73, 4+ 5, 4	64, 1+ 4, 5
180 дней	19,3+ 1,8	18,6+ 1,7	60, 3+ 3, 9	55, 0+ 3, 5
Средняя степень ВПХ - УДХК в начальной дозе 14 мг\кг				
До лечения	61,5+ 4,9	66, 7+ 5,3	121, 7+ 9, 3	129, 8+ 9, 7
30 дней	54,6+ 4,6	50, 6+ 3,9	105,7+ 7,8	101,3+ 8,4
60 дней	42,7+ 3,4	34,0+ 3,2*	88, 6+ 7, 3	80, 6+ 7, 0
90 дней	31,9+ 2,4	21,4+1,9*	74, 6+ 6, 1	62, 7+ 5, 7*
180 дней	23,2+ 1,6	17,2+ 1,2*	63, 0+ 3, 9	53, 2+ 4, 0*
Тяжелая степень ВПХ - УДХК в начальной дозе 16 мг\кг				

До лечения	103,0+ 8,9	103, 7+ 8,8	127, 8+ 10, 6	120, 2+ 10, 2
30 дней	83,9+ 6,4	74, 2+ 6,2	106,2+ 8,8	99,2+ 9,3
60 дней	65,0+ 5,8	42,6+ 3,9*	86, 2+ 7, 4	80, 7+ 6, 6
90 дней	45,7+ 3,4	27,2+ 2,8*	69, 0+ 5, 1	64, 0+ 5, 0
180 дней	24,8+ 1,9	19,6+ 1,7*	53, 5+ 3, 9	54, 9+ 4, 4

Примечание: \* - разница достоверна по сравнению с показателями контрольной группы (при  $p < 0,05$ )

В целом общая курсовая доза УДХК на одного больного, необходимая для лечения ВПХ при хроническом гепатите была снижена при индивидуализированной терапии, относительно традиционной схемы на 73,4%, 52,6% и 39,7% соответственно при легкой, средней и тяжелой степени ВПХ.

**Таблица 4. Средняя курсовая доза УДХК на одного больного с хроническим гепатитом, в процессе лечения ВПХ различной степени тяжести**

№	Тяжесть ВПХ	Контрольная группа, в мг\кг	Основная группа, в мг\кг
1	Легкая степень	2088,0 + 140,7	555,3 + 35,8*
2	Средняя степень	1944,1 + 128,0	921,1 + 62,7*
3	Тяжелая степень	1953,5 + 133,0	1178,1 + 85,2*

Примечание: \* - разница достоверна по сравнению с показателями контрольной группы (при  $p < 0,05$ ).

При циррозе печени класса А, имеющей легкую степень тяжести ВПХ (при начальной дозе 9 мг\кг), общая курсовая доза урсосана, необходимая для лечения каждого больного по традиционной схеме, составила 873 мг\кг, а при альтернативной схеме - 460,8 мг\кг, что оказалось ниже уровня контрольной группы на 47,2%.

Аналогичный результат был получен и при анализе курсовых доз урсосана у больных с циррозом печени класса В в зависимости от степени тяжести ВПХ и подобранной начальной дозы препарата. Здесь снижение курсовых дозировок составило соответственно начальным дозам 12, 14 и 16 мг\кг – 60,2%, 56,4% и 44,4%. Как видно уменьшение дозы становится обратно пропорциональным степени тяжести ВПХ.

**Таблица 5. Средняя курсовая доза УДХК на одного больного с циррозом печени класса В в процессе лечения ВПХ различной степени тяжести (в мг\кг)**

№	Группы	Средняя курсовая доза УДХК в мг\кг
1	Контрольная группа, постоянная доза 12 мг\кг	2145,4 + 142,2
2	Основная группа, оптимальная начальная доза 12 мг\кг	855,8+ 61,4*
3	Основная группа, оптимальная начальная доза 14 мг\кг	935,3+ 84,5*
4	Основная группа, оптимальная начальная доза 16 мг\кг	1192,0 + 95,2*



Примечание: \* - разница достоверна по сравнению с показателями контрольной группы (при  $p < 0,05$ )

Следовательно, аналогичного традиционной схеме лечения ВПХ с помощью УДХК клинического результата можно добиться и при использовании более низких дозировок препарата. Все пациенты переносили препарат удовлетворительно, без выявления побочных эффектов

Оценка экономической эффективности примененных лечебно-диагностических средств в процессе испытания объекта инновации осуществлялась при помощи расчетов стоимости препарата УДХК с использованием на практике стандартов диагностики и лечения, утвержденных МЗ РУз с описанием критериев оценки и способов расчета. Поскольку выявлено, что в процессе лечения ВПХ в стационарных и поликлинических условиях по традиционной и испытываемой (альтернативной) схемам использования УДХК не наблюдалось сокращения сроков лечения (койко-дней и времени нетрудоспособности) или уменьшения применения каких либо медицинских манипуляций, то для оценки экономической эффективности объекта инновации использовались только изменения курсовой дозы на одного больного. Этот параметр зависел лишь от степени тяжести ВПХ и приводил к экономии курсового применения урсосана при легкой степени хронического гепатита в количестве 1532,7 мг\кг на больного, а при более тяжелых степенях соответственно – 1023 мг\кг и 775,4 мг\кг на больного. Как видим при индивидуализированном лечении хронического гепатита, уменьшение дозировок урсосана становится обратно пропорциональным степени тяжести ВПХ.

При легкой степени цирроза печени класса А индивидуализированное лечение ВПХ урсосаном привело к экономии курсового применения препарата в количестве 412,2 мг\кг на больного. При более тяжелых степенях ВПХ у больных с циррозом печени класса В этот показатель оказался соответственно – 1289,6 мг\кг, 1210,1 мг\кг и 953,4 мг\кг на больного. Усредненный показатель для средней степени тяжести ВПХ был равен 1249,9 мг\кг (из 1289,6 мг\кг и 1210,1 мг\кг)

Если условно, принять вес одного больного за 70 кг (наиболее часто встречающийся вес), то количество сэкономленного препарата при лечении хронического гепатита составит соответственно на одного больного 107 289 мг (или 429 капсул) при легкой степени ВПХ, 71610 мг (287 капсул), при средней степени тяжести и 54278 мг (или 217 капсул), при тяжелой ВПХ. В стоимостном выражении, если каждая коробка урсосана, содержащая по 100 капсул, оценивается в размере 150 000 сум. Это экономия расходов на приобретение препарата составит 643 500 сум, 430 500 сум и 325 500 сум для лечения каждого больного с хроническим гепатитом соответственно с легкой, средней и тяжелой степенью ВПХ.

Аналогичные параметры для лечения больных с циррозом печени составляли при классе А 28 854 мг (или 116 капсул), при классе В – 87 493 мг (350 капсул) при средней степени тяжести и 66 738 мг (или 267 капсул) при тяжелой ВПХ. Соответственно стоимость этого количества капсул составило 174 000 сум, 525 000 сум и 400 500 сум для лечения каждого больного с циррозом печени соответственно с легкой, средней и тяжелой степенью ВПХ.

**Обсуждение и обобщенные выводы** следовательно, аналогичного традиционной схеме лечения урсосаном ВПХ при хроническом гепатите и циррозе печени клинического результата можно добиться и при использовании более низких дозировок препарата. Использование индивидуализированную (альтернативной) схему применения урсосана для лечения ВПХ на основании результатов биохимических исследований (билирубина и ГГТП) каждые 30 дней, позволит сэкономить средства на приобретение препарата для проведения курсового лечения каждого больного с хроническим гепатитом в пределах 643 500 сум, 430 500 сум и 325 500 сум



соответственно при легкой, средней и тяжелой степени ВПХ. А также в размере 174 000 сум, 525 000 сум и 400 500 сум для лечения каждого больного с циррозом печени соответственно с легкой, средней и тяжелой степенью ВПХ.

### Список литературы

1. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 Oct;54(4):1433-44.
2. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Managing hepatitis C in patients with the complications of cirrhosis. *LiverInt.* 2018 Feb;38Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/liv.13636.
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.
4. Хикматуллаева А.С. Оценка экономического бремени, обусловленного вирусными циррозами печени в Узбекистане. *Журнал теоретической и клинической медицины*, 2017. - №3. - С.110-112.
5. Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases. *J Appl Toxicol.* 2008 Mar;28(2):93-103.
6. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатова В.А. Перспективы направления в лечении хронических гепатитов ВиС // *Сучасна гастроентерол.*—2001.— № 2.— С. 39—42.
7. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006 Dec. 49 p. (SIGN publication; no. 92).
8. Guntermann K.-J., Kuenker A., Kuntz E., Dro-Yotkiz M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Review, Pharmacological reports*, 2011, 63, 643-659.
9. Dhiman R.K., Chawla Y.K. Herbal medicines for liver diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 1807—1812.
10. Яковенко Э.П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени // *Укр. мед. часопис.*— 2008.— № 6.— С. 16-19.
11. Харченко Н.В. Урсодезоксихолевая кислота и препараты липосомальных форм эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с оверлен синдромами // *Журнал практичного лікаря.*— 2001. № 4. С. 25—27.
12. Козько В.Н., Анцыферова Н.В., Соломенник А.О. и др. Клиническая эффективность урсодезоксихолевой кислоты у больных хроническим гепатитом C // *Научные ведомости I | Серия Медицина. Фармация.* -2013.- № 11.- Выпуск 22.-С.123-127.
13. Makino I. Tanaka H. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты // *Ліки України.*- 2009.- №6.- С.102-105.
14. Дроговоз С.М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты // *Провизор.*— 2008.— № 9.— С.17—19.



15. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты // Сучаснагастроентерол.— 2004.— № 3.— С. 60—61.
16. Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Оценка способа эффективной терапии урсосаном при ХЗП; Терапевтический вестник Узбекистана .Тошкент -2014.- №4.-С. 26-29.
17. Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике хронических гепатитов В и С в первичном звене здравоохранения \Под рук. Асадова Д.А. Т. 2013. 47с.
18. «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике» Приказ №5 от 5.01.2012 Минздрав РУз.
19. Nurbaev F. E., Djumaev B.Z. Determination of epidemiology of gene and genotypes determining body weight by ketle indaex indicator :1-5 www.iejrd.com -ISSN NO:-2349-0721
20. Nurbaev.F.E., Djumaev B.Z. The role of genes in the heuman body in overweight and obesity. Bukhara, New.Day Journal in Medicine.2019.№3 / 27.B. 206-211
21. Орзиев З.М., Нурбаев Ф.Э., Оценка способа эффективной терапии урсосаном при ХЗП; Терапевтический вестник Узбекистана .Тошкент -2014- №4.-С. 26-29.
22. Z.I.Tuksanova, F.E. Nurbojev, M.Yu.Ismoilova, M.B. Djabbarova Development of differentiated approaches to the complex treatment of osteoarthritis // Pscycology and education.- 2021.- Vol. 2. - P. 5002-5005.
23. Нурбаев Ф.Э., Туксанова З.И. “Остеоартрознинг тарқалиш сабаблари, ривожланиш механизми, кечиш хусусиятларининг ўзига хослиги.” Тиббиётда янги кун. Илмий журнал. 2(30). 2020.485-488 б.
24. И.Р.Мавлянов З.М. Орзиев. Нурбоев Ф.Э.,Э.Э.Савронов Features of Subtransaminasemia Interpretation I J B M International journal BIOMEDICINE 2011.№ 4 .249-252 стр Америка
25. И.Р.Мавлянов З.М. Орзиев. Нурбоев Ф.Э.,Э.Э.Савронов Spectrum of Reasons of Extrahepatic “ Subtransmenazemies” EURASIAN JOURNAL OF BIOMEDICINE 2012 № 2 4-8 стр Япония.
26. Нурбаев Ф.Э., Джумаев Б.З.,Рахматова Д.Б.,Саидова М.М.,Кодирова Ш.С «Роль эндотоксемии в развитии внутрипеченочного холестаза» . Вестник Проблемы биологии и медицины №3 98-100 стр Украина
27. Нурбаев Ф.Э., Сулейманов С.Ф.,Садыкова С.Ш.,Махмудов Б.Ф.,Хикматов Б.Ф.,Муродова Г.Я. «Эндогенная интоксикация как фактор развития внутрипеченочного холестаза при хроническом гепатите «В» Актуальни роблеми сучасной медицины 2012. № 1-2 133-135 стр Палтава.
28. Нурбаев Ф.Э. “ A nev approach in the ursotherapy ofbilious form of aagenaes syndrome» The Fourthh European Conference on Diologi and Medikal 2015. 104-105стр.Австрия.Вена.
29. Нурбаев 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» Научный журнал. Инфекция, иммунитет и фармакология.2010 №5. 53-55 ст Ташкент.



30. Нурбаев Ф.Э., Рахматова Д.Б., Савронов Э.Э., Солиев О.О. «Выбор назначения гепатопротекторов у больных хроническими заболеваниями печени» Научный журнал. Проблемы биологии и медицины 2011. №1. 26-29 стр. Самарканд
31. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбаев Ф.Э. «Особенности распространения, этиологии и патогенеза хронических диффузных заболеваний печени» Журнал теоритической и клинической медицины 2011..№2 81-85 стр Тошкент
32. Нурбаев Ф.Э., Хожиметов А.А., Ахмадалиев Н.Н. «Некоторые аспекты гибели гепатоцитов у больных хроническим гепатитом «В» с преобладанием холестатического синдрома» Инфекция, иммунитет, фармакология. 2011. № 1-2 .235-238стр. Тошкент.
33. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбаев Ф.Э. « Современные подходы к терапии хронических диффузных заболеваний печени» Инфекция, иммунитет, фармакология. 2011. № 3 214-223 стр. Тошкент.
34. Нурбаев Ф.Э., Джумаев Б.З., Солиев О.О., Эргашев Ф.Ф. «Оценка клинической информативности цистатина с и протенна с у больных внутрипеченочным холестазом» Проблемы биологии и медицины 2012. №1 97-101 стр. Самарканд.
35. Нурбаев Ф.Э., Савронов Э.Э., Эргашев Ф.Ф. « Сравнительная оценка спектра этиологических факторов цирроза печени в Бухарском и Навоийском регионах.» Проблемы биологии и медицины .2013. №4.1 79-81 стр Самарканд.
36. Нурбаев 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. 2013. №4.1 77-78 стр .Самарканд.
37. Нурбаев Ф.Э., Джумаев Б.З., Савронов Э.Э. , Эргашев Ф.Ф. «Сравнительная оценка проведения ABC, VEN, DDD анализа у больных хроническими заболеваниями печени» Проблемы биологии и медицины. 2013. №4.1 82 - 83 стр Самарканд.
38. Мавлянов И.Р. Нурбаев Ф.Э., Касымов А.Ш., Мамадюров А.М., Абдашимов З.Б. «Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими заболеваниями печени.» Фармацевтический вестник Узбекистана. 2014 № 4 57 – 60 стр.
39. Нурбаев Ф.Э., Б.З. Джумаев, Ш.Ш. Тиллаева «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» 2014. № 2 101 – 104стр