УДК 616.36-002: 615.27.52

Хронічний токсичний гепатит: роль та місце глутаргіну

І.М.. Скрипник, Г.В. Невойт, Г.С. Маслова, О.Ф. Гопко
Українська медична стоматологічна академія (Полтава)

Фармакотерапія хронічних токсичних гепатитів (ХТГ) алкогольної, хімічної, медикаментозної, радіаційної етіології відноситься до складних питань сучасної гепатології, оскільки значні структурні і функціональні зміни печінкових клітин при даній патології вимагають тривалого лікування і комплексного терапевтичного підходу. У Великобританії зареєстровано понад 600 лікарських препаратів, які володіють гепатотоксичною дією. Медикаментозні ураження печінки є причиною 2,0%-5,0% госпіталізацій з приводу жовтяниці і 10,0%-20,0% випадків розвитку фулмінантної форми печінкової недостатності [4]. Особливо актуальною проблемою залишається розробка ефективних методів лікування ХТГ як стадії алкогольної хвороби печінки та медикаментозно-індукованих уражень печінки при застосуванні цитостатичних засобів у хворих на онкогематологічні захворювання. Традиційно хворим на ХТГ призначаються різні за механізмом дії гепатопротектори [2]. Однак ефективність лікування нерідко виявляється недостатньою. Тому продовжує залишатись актуальним пошук нових терапевтичних підходів до лікування хворих на ХТГ із застосуванням гепатопротекторів з оригінальним механізмом дії.

Перспективним напрямком вважається використання у якості гепатопротекторних засобів біологічно активних сполук, які безпосередньо приймають участь у процесах детоксикації в організмі людини, і можуть виявляти властивості гепатопротекторів- детоксикантів. Останнім часом з цією метою використовуються моно- і комбіновані препарати на основі аміно- і кетокислот. Оригінальним вітчизняним препаратом даної групи є глутаргін, який розроблений фармацевтичною компанією “Здоров’я (Харків, Україна) сумісно з Державним науковим центром лікарських засобів.

Активна субстанція глутаргіну - L-аргініну L-глутамат, включення якої до метаболічних процесів у гепатоцитах і обумовлює провідні фармакодинамічні ефекти препарату. Так, антитоксичні властивості, вплив на процеси детоксикації реалізуються за рахунок стимуляції L-аргіном у перипортальних гепатоцитах карбомоілфосфатсинтази, а у перивенозних гепатоцитах, міозитах, астроцитах - глутамінсинтази - ферменту, який каталізує утворення нетоксичного глутаміну шляхом зв'язування аміаку з глютаміновою, і кислотою, і збільшення аміакнейтралізуючої спроможності орнітивного циклу, циклу синтезу сечовини (циклу Гензелейта) [1, 3]. L-аргінін підвищує рівень активаторів білкового синтезу – сперміну і спермі

діну, а також стимулює активність Na^+ , K^+ -АТФази печінки - ферменту, створюючи необхідні умови для синтезу білка. Позитивний вплив на білковосинтетичну функцію печінки в динаміці лікування глугаргіном продемонстрований на моделі її токсичного ураження і пов'язаний з активацією ядерного апарату гепатоцитів, збільшенням вмісту цитозинових, аденінових і гуанінових нуклеотидів, ДНК, зростанням вмісту білка хроматину в ядерному апаратіц, гепатоциту [5]. Встановлено, що L-аргінін являється стимулятором NO-синтази, донатором оксиду азоту (II) шо покращує мікроциркуляцію, сприяє усуненню венозного стазу в портальній системі, зменшує гіпоксію, підвищує резистентність гепатоцитів [8].

Мета дослідження - оцінити в динаміці лікування вплив глутаргіну на функціональний стан печінки у хворих на ХТГ алкогольної етіології та холестатичний тип медикаментозного гепатиту.

Матеріал і методи. Обстежено 28 хворих на ХТГ (16 – алкогольної етіології та 12 – внаслідок медикаментозного ураження печінки у хворих на гострі та хронічні гемобластози), віком від 25 до 63 років, з них - 20 осіб чоловічої статі. У хворих які знаходились під спостереженням, ХТГ характеризувався мінімально помірно вираженими клініко-лабораторними, ультрасонографічними змінами печінки. У всіх хворих було проведене серологічне дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів В і С (HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HCV), полімеразна ланцюгова реакція на HBV, HCV, на підставі яких можна було виключити вірусну етіологію гепатитів В і С. У динаміці лікування оцінювали стан детоксикуючої і білковосинтетичної функцій печінки, резистентність мембран гепатоцитів. Детоксикуючу функцію печінки визначали за активністю аргінази (Храмов В.А., Листопад Г.Г., 1973) рівень ендогенної метаболічної інтоксикації – за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові (Архипова О.Г., 1988); білковосинтетичну - за активністю орнітиндекарбоксилази (ОДК) в сироватці крові (Храмов В.А., 1997); резистентність мембран гепатоцитів - за рівнем активності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (А03) крові - за концентрацією ТБК-реактантів (Стальная И.Д., Раришвили Т.Г., 1977) і активністю супероксиддисмутази (СОД) крові (Mirsa H.P., Fredovich Y., 1972) відповідно.

Хворі на ХТГ одержували препарат глутаргін в залежності від ступеня важкості захворювання: в перші п'ять днів по 5 мл 40% розчину (2 г) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно, а з 6-ї доби - перорально по 1-2 таб. (0,25-0,5 г) 3 рази на день впродовж 7 тижнів. Всім хворим булла призначена дієта за Певзнером.

Результати дослідження та їх обговорення. В динаміці лікування глутаргіном у хворих на ХТГ на 8-15 день відмічались позитивні зміни основних клінічних і лабораторних синдромів, у 20 (71,4%) хворих біль у правому підребер'ї усунувся повністю, у 8 (28,6%) хворих - значно зменшився; прояви астено-вегетативного синдрому суттєво зменшились у 21 (75,0%) хворих. Диспепсичний синдром, який мав місце до лікування у 23

(82,1%) хворих, на 28 день лікування залишався у 10 (35,7%) хворих. У всіх хворих на тлі лікування спостерігалось зменшення розмірів і чутливості печінки при пальпації, усунення або зменшення біохімічних синдромів цитолізу і холестазу. Так, активність АлАТ крові, яка до лікування була підвищена в 1,7 рази порівняно з нормою ((0,99±0,1) ммоль/год-л проти (0,58±0,1) ммоль/год-л відповідно; P<0,05), після його завершення знизилась в 1,5 рази. Отже, зниження актавності цитолітичних ферментів забезпечує стабілізацію мембран гепатоцитів. За цих умов вміст білірубіну в сироватці крові знизився в 4 3 рази ((17,2±1,3) мкмоль/л проти (74,0±1,8) мкмоль/л до лікування; P<0,05) і не відрізнявся від показника у практично здорових осіб.

Під впливом глутаргіну збільшилась в 1,5 рази активність аргінази крові, яка до лікування була в 1,8 рази нижчою за показник норми ((1,33±0,08) ммоль/год-л), що свідчить про значну активацію детоксикуючої функції печінки. Підвищення детоксикуючого потенціалу печінки підтверджує і динаміка змін вмісту МСМ, що є універсальним показником метаболічної інтоксикації. Так, до лікування вміст МСМ у сироватці крові у хворих на ХТГ перевищував показник практично здорових осіб в 1,3 рази, що зумовлено як активацією катаболічних процесів внаслідок дії токсичних агентів, метаболітів ПОЛ, так і пригніченням детоксикуючої функції гепатоцитів. Після курсу терапії глутаргіном вміст МСМ у сироватці крові хворих на ХТГ знизився в 1,2 рази, що вказує на зниження рівня ендогенної метаболічної інтоксикації. Редукція вмісту МСМ у хворих на ХТГ в динаміці лікування може бути зумовлена зменшенням процесів токсичного гістопротеолізу завдяки мембраностабілізуючій і антиоксидантній дії застосованого лікарського засобу, а також підвищенням детоксикуючої функції печінки за рахунок структурної нормалізації і інтенсифікації метаболічних процесів.

У хворих на ХТГ встановлено суттєве зниження рівня активності ОДК, що свідчить про пригнічення білковосинтетичної функції, оскільки даний фермент відповідальний за синтез поліамінів, які в свою чергу стимулюють синтез білка та інгібують протеїнкінази [7]. Після курсу терапії активність ОДК зросла у 1,6 рази, хоча і залишалася в 1,4 рази нижчою за норму ((1,95±0,13) нкат/л), що підтверджує позитивний вплив глутаргіну на процеси білкового синтезу.

Як відомо, основний продукт ПОЛ мембран – малиновий діальдегід, який визначали за концентрацією ТБК-реактантів у крові, викликає трансформування клітин Іто у колагенпродукуючі, стимулює кулферовські клітини до надлишкового синтезу колагену III і ініціації фіброгенезу в печінці хворих [6]. Саме тому дослідження етану ПОЛ і АОЗ та розробка ефективних методів корекції їх порушень має велике значення в лікуванні хворих на ХТГ.

До лікування у обстежених хворих виявлене виразне підсилення процесів ПОЛ на тлі пригнічення системи АОЗ крові: підвищення в 2,3 рази активності СОД крові – основного ферменту антиоксидантного захисту. Аналіз показників ПОЛ і АОЗ крові після проведеної терапії виявив

зниження концентрації ТБК-реактантів у 3,2 рази і одночасне підвищення в рази активності СОД крові. Позитивний вплив глутаргіну на процеси ПОЛ і систему АОЗ крові може бути пов'язаний з одного боку, із структурною нормалізацією мембран гепатоцитів за рахунок активації біосинтезу структурних і функціональних білків, з іншого, за рахунок антиоксидантної дії Значної кількості оксиду азоту (II), донатором якого є L-аргінін.

Підвищення вмісту молекул середньої маси, значна активація процесів ПОЛ на тлі зниження АОЗ крові в сукупності складають синдром "метаболічної інтоксикації".

Висновки. Препарат на основі амінокислот глутаргін L-аргініну L-глутамат) зменшує прояви холестатичного, астеновегетативного, диспепсичного, гепатомегалічного, цитолітичного і імунозапального синдромів, підвищує детоксикуючу та білковосинтетичну функції печінки, що доводить його високу ефективність в терапії хворих на ХТГ. Значна позитивна динаміка показника ендогенної метаболічної інтоксикації - МСМ і зростання активності аргінази крові в динаміці лікування глутаргіном доводять його антитоксичну дію, що обґрунтовує доцільність призначення препарату у хворих із ознаками пригнічення детоксикуючої функції печінки. Враховуючи відсутність повного нормалізуючого ефекту глугаргіну на загальновизнані показники клініко-бюхімічних синдромів, детоксикуючої, білковосинтетичної функції, печінки процеси ПОЛ та АОЗ організму у хворих на ХТГ за умов призначення препарату впродовж 4 тижнів [6), доцільним є подовження тривалості призначення гепатопротектора до 2-3 місяців з метою забезпечення адекватної гепатопротекції.

Перспективним є подальше вивчення дії препарату у хворих хронічними дифузними захворюваннями печінки із застосуванням морфологічних та біохімічних методів і розробка на цій підставі медикаментозних комплексів з метою підвищення ефективності лікування та покращання якості життя хворих.

1. *Бабак, О.Я.* Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроєнтерологии // Сучасна гастроентерол. - 2003. - № 2. – С. 85 -88.

2. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / *И. И. Дегтярева, И.Н. Скрьтник, А.В Невойт и др.//* Новые медицинские технологии. - 2002. - №6. – С. 18 – 24.

3. *Зайчик А.Ш.* Основы общей патологии // Основы патохимии. - СПб. Элби, 2000. - 688 с.

4. *МакНелли П.Р.* Секреты гастроэнтерологии. – СПб: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 1998. – 1023 с.

5. *Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Гомон О. Н.* Влияние оксида азота на антитоксические свойства аргинина глутамата при гипераммониемии // Человек и лекарство: Тез. докл. VII Рос. национ. конгр. - М,, 2000. С. 522 – 523.

6. Застосування глутаргіну у комплексному лікуванні алкогольної хвороби печінки. Метод. рекомендації / І.М. *Скрипник, І.І.Дегтярьова, Г.В.Невойт. – К., 2004. – 19 с.*

7. Скрипник І.М., Невойт Г. В. Обгрунтування застосування глутаргіну як засобу патогенетичної, терапії алкогольної хвороби печінки //Вісн. Наук. досліджень. - 2004. - № 1. - С. 82-84.

8. Moncada S., Higgs A. The L-arginine nitric oxide pathway // N Enel J. Med. -1999. - Vol. 329, № 27. - P. 2002-2012.

CHRONIC TOXIC HEPATITIS: THE ROLE AND PLACE OF GLUTARGIN

I.M. Skrypnyk, G.V. Nevoyt, G.S. Maslova, O.F. Gopko
***Ukrainian medical stomatologycal academy (Poltava*)**

The article presents the results of using Glutargin for the treatment of patients with chronic toxic (alcoholic and drug-induced) hepatitis. At this condition the lowering of the level of endogenic metabolic intoxication, the increasing of detoxic and proteinosynthetic liver function has been established.