

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Звягинцева Т.Д., Дергачёва А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проблема отравлений дикорастущими ядовитыми грибами в условиях высокой урбанизации является одним из важных этиологических факторов в развитии токсического поражения печени [5, 6].

Летальность при отравлении ядовитыми грибами достигает 12-35 %, бледной поганкой до 80 % [1, 4].

Грибы с гепатотропным действием содержат очень сильные токсины, относящиеся к группе циклопептидов- аманитины и фалоидины, обладающие избирательным действием на печеночную ткань и проксимальные отделы почечных канальцев, обуславливающие развитие картины гепатонекроза и острой почечно-печеночной недостаточности. Летальная доза фалоидина- 0,1 мл на 1 кг массы тела, что для взрослых составляет 30-50 г свежих грибов [3, 9].

В зависимости от выраженности клинических симптомов, обусловленных видом и количеством поступившего в организм грибного токсина, отравление грибами можно подразделить на три фазы:

1. Латентная фаза: продолжительность от 5 до 24 часов.
2. Желудочно-кишечная фаза: от 24 до 48 часов.
3. Печёчно-почечная фаза: от 48 до 240 часов.

В качестве этиологических факторов могут выступать гепатотропные химические агенты, лекарственные вещества с развитием в дальнейшем хронических поражений печени.

Разработка чётких критериев токсических поражений печени, выделение токсического гепатита в самостоятельную нозологическую форму, создание новых высокоинформативных методов лабораторной и инструментальной диагностики открыло новые перспективы в лечении этого заболевания [2, 5, 7].

Принципиально новым препаратом является отечественный препарат Глутаргин производство ООО «Фармацевтическая фирма «Здоровье», Харьков.

Глутаргин (L-аргинин-L-глутамат) представляет собой соль двух аминокислот: аргинина и глутаминовой кислоты. Для клинических испытаний предложен инъекционный раствор глутаргина, содержащий 0,2 L-аргинина-L-глутамата и 5 мл воды для инъекций и таблетки глутаргина, содержащие 0,25 г L-аргинина-L-глутамата.

Аргинин обладает гепатопротекторными свойствами, снижая вязкость зон белково-липидного контакта и повышая активность мембранно-связанного фермента – P-450, обеспечивающего детоксическую функцию печени, в том числе и окисление ксенобиотиков. В процессе расщепления аргинина образуются пролин, мочевины, полиамины, гуанидиновые соединения, обладающие антиоксидантными свойствами и оказывающие влияние на стабильность биомембран и активность ферментов.

Аминокислота аргинин активирует ферменты основных процессов нейтрализации конечного продукта обмена белков, аммиака в организме – синтеза мочевины и глутамина. Кроме того, экзогенный аргинин включается в качестве интермедиата в цикл синтеза мочевины, повышая аммиакнейтрализующую способность последнего. При недостатке аргинина происходит переключение орнитинового цикла на синтез пиримидиновых оснований, что проявляется повышенным выведением оротата с мочой.

Глутаминовая кислота также участвует в детоксикации аммиака, образуя нетоксический глутамин, который в свою очередь, усиливает выделение NH₄ почками в виде аммониевой соли. Способность глутаминовой кислоты ускорять окисление и воспроизводство митохондриального сукцината в таких условиях имеет значение при развивающейся в условиях поражения печени энцефалопатии [8, 10].

Одним из новых направлений в лечении токсических гепатитов (ТГ) является применение лекарственных препаратов основанных на использовании аминокислот.

Под нашим наблюдением находилось 21 человек с ТГ в возрасте от 18 до 60 лет. Контрольную группу составили 19 пациентов токсическим гепатитом, которые проходили курс лечения в 1999 году.

Больные основной группы наряду с базисной терапией (физиологический раствор 1200 мл, поляризующая смесь 1200 мл, неогемодез 200 мл, реополиглюкин 200 мл, витамины, гормональные и мочегонные препараты по показаниям) получали глутаргин 4% внутривенно капельно по 50 мл на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в день в течении 10 дней, а затем по 3 таблетки 3 раза в день в течении 15 дней.

Контрольная группа получала только базисную терапию.

Среди обследуемых больных преобладали мужчины – 35 пациентов (87,5%), большинство пациентов (75%) составили лица в возрасте от 40 до 60 лет.

Диагноз верифицирован с помощью комплекса клинико-биохимических и инструментальных методов исследования.

Для исключения вирусного гепатита всем больным проводилось исследование на вирусы к гепатитам В, С методом ПЦР.

Существенных отличий между группами по клиническим синдромам не было.

У больных обеих групп (98,2%) выявлен болевой синдром, характеризующийся болью в правом подреберье и по ходу толстого кишечника. Диспепсический синдром отмечен у 100% больных и сопровождался неустойчивым стулом (более 6 раз в сутки), метеоризмом, горечью во рту, изжогой, отрыжкой воздухом, тошнотой, рвотой съеденной пищей.

Лихорадочный синдром отмечался у 14,3% больных.

У 95,2% больных ТГ выявлена гепатомегалия; при пальпации печень болезненна, выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 3 см, с гладкой поверхностью, эластичной консистенцией.

При анализе биохимических показателей в основной группе была выявлена гипераминотрансфераземия: АлАТ $4,9 \pm 0,6$ ммоль/ч.л.. ($p < 0,001$);

АсАТ $1,7 \pm 0,1$ ммоль/ч.л. ($p < 0,001$); гипербилирубинемия: общий $39,3 \pm 2,7$ мкмоль/л. ($p < 0,001$), конъюгированный $15,5 \pm 1,6$ мкмоль/л. ($p < 0,001$), неконъюгированный $19,7 \pm 1,6$ мкмоль/л. ($p > 0,05$).

Анализируя биохимические показатели контрольной группы больных было установлено повышение активности АлАТ $2,9 \pm 0,2$ ммоль/ч.л. ($p < 0,001$), АсАТ $1,2 \pm 0,2$ ммоль/ч.л. ($p < 0,001$); показателей общего билирубина и его фракций в сыворотке крови: общий $32,9 \pm 1,9$ мкмоль/л. ($p < 0,001$), конъюгированный $14,0 \pm 1,3$ мкмоль/л. ($p < 0,01$), неконъюгированной $16,5 \pm 0,8$ мкмоль/л. ($p > 0,05$).

Показатели липидного обмена не изменялись.

На 4-ый день у больных основной и контрольной групп был проведен анализ динамики биохимических показателей и клинических симптомов.

Отмечалось улучшение общего состояния, выразившегося в уменьшении слабости, нормализации сна, восстановлении стула, исчезали тошнота, рвота и температура. Значительно уменьшался болевой синдром.

Однако, динамика биохимических показателей была лучше у больных основной группы, достоверно снизился уровень в АлАТ до $1,14 \pm 0,02$ ммоль/ч.л. ($p < 0,001$), АсАТ $0,8 \pm 0,01$ ммоль/ч.л. ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой – АлАТ $1,94 \pm 0,06$ ммоль/ч.л. ($p < 0,01$), АсАТ $0,9 \pm 0,01$ ммоль/ч.л. ($p > 0,05$). Общий билирубин основной группы приближался к нормальным показателям и составлял $22,3 \pm 0,6$ мкмоль/ч.л. ($p < 0,05$), когда в контрольной группе – снизился только до $28,1 \pm 0,7$ мкмоль/ч.л. ($p < 0,01$). Аналогично изменялись и фракции билирубина.

Заключительное обследование проводилось после полного курса лечения через 25 дней.

После проведенного лечения у больных основной группы, было отмечено улучшение клинической картины заболевания, уменьшение выраженности болевого и диспепсического синдромов, а также положительная динамика биохимических методов исследования.

При ТГ в результате проведенного лечения отмечено снижение показателей в сыворотке крови: АлАТ $0,34 \pm 0,02$ ммоль/ч.л. ($p < 0,001$), АсАТ $0,2 \pm 0,01$ ммоль/ч.л. ($p < 0,001$), общего билирубина $16,3 \pm 0,6$ мкмоль/ч.л. ($p < 0,001$) и его фракций конъюгированный $4,5 \pm 0,5$ мкмоль/ч.л. ($p < 0,001$), неконъюгированный $11,8 \pm 0,2$ мкмоль/ч.л. ($p < 0,01$).

Таким образом, включение в комплексную терапию препарата глутаргин способствует снижению активности патологического процесса в печени, улучшению клинической картины заболевания.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Глутаргин является эффективным препаратом в комплексной терапии больных токсическим поражением печени.
2. Глутаргин целесообразно использовать в комбинированной схеме: первые 6-10 дней инъекционную, а затем таблетированную формы в течении 15 дней.
3. Глутаргин не вызывает побочных эффектов и рекомендуется больным токсическим поражением печени.

Литература

1. Бойчук Б.Р. Інформаційно-пошукова система діагностики отруєнь грибами //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – №1. – С.126.
2. Звягинцева Т.Д. Новые решения в диагностике хронических гепатитов //Врачебная практика. – 1998. - №3. – С.9-12.
3. Звягинцева Т.Д., Дергачёва А.В. Хронический алкогольный гепатит: современные подходы к диагностике //Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування: Збірник наукових праць присвячений 80-річчю ХМАПО – Харків, 2002. – С.41-42.
4. Лисенко В.Й., Зверев В.В., Карамушко. І.В. Глутаргін в профілактиці та лікуванні гострої токсичної гепатопатії при отруєннях грибами //Збірник робіт науково-практ. конференції "Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки": збірник робіт науково-практ.

- конференції. – Харків, 2003. – С.111-115.
5. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей, 2-е изд. переработ. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 444 с.
 6. Макарук В.А. Применение глутаргина в лечении пострадавших с отравлением ядовитыми грибами, обладающими гепато- и нефротоксичным действием // "Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки": збірник робіт науково-практ. конференції. – Харків, 2003. – С.115-116.
 7. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. Рук.: Пер. с нем. /Под ред. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 432с.
 8. Меркулова Ю.В., Чайка Л.А. Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите // Фармаком. – 1998. – №5. – С.34-39.
 9. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 3-е изд., переработан. и дополн. – М.: Медицина, 1998. – 704с.
 10. Фролов В., Тищенко А., Хомулянская Н. Глутаргин в лечении больных вирусным гепатитом при эпидемической заболеваемости // Ліки України. – 2003. – №9 (74). – С.46-48.