

Каримов М.М.,
Собирова Г.Н.,
Абдуллаев А.Х.,
Холтураев А.Т.,
Дустмухамедова Э.Х.

**КОРРЕКЦИЯ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ
ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**
Республиканский Специализированный научно-практический
Центр терапии и медицинской реабилитации

Известно, что хронический гепатит (ХГ) независимо от этиологической формы может иметь различной степени выраженности синдром холестаза, причем при вирусном и токсическом ХГ этот синдром является ведущим и встречается в 11–55% случаев. Клиническим проявлением этого синдрома служит кожный зуд, однако он обнаруживается только у 10–20% больных [1]. Наличие синдрома холестаза, как правило, ухудшает течение ХГ: из-за интоксикации и симптоматики утяжеляется общее состояние больного, снижается эффективность препаратов (например, противовирусных лекарств при ХГ вирусной этиологии). Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза холестаза, в настоящее время широко используются адеметионин и урсодезоксихолевая кислота [2]. Сотрудниками института химии растительных веществ АН РУз разработан препарат протопин гидрохлорид, обладающий холеретическим свойством и разрешенный к применению Фармакологическим комитетом РУз в качестве гепатозащитного средства. В связи с этим значительный интерес представляет использование данного препарата в терапии синдрома холестаза при ХГ. Протопин гидрохлорида (П) – препарат очищенного сухого экстракта, получаемого из травы – дымянки Вайана [3].

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения протопина гидрохлорида больных ХГ различной этиологии с синдромом холестаза при комплексе реабилитационных методов лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 40 больных с верифицированным диагнозом хронического гепатита. Из них у 32 больных диагноз хронического вирусного гепатита (19 больных - HBV гепатит и 13 больных – HCV гепатит) устанавливали методами ИФА и ПЦР анализов. У 8 больных был отмечен гепатит токсической (алкогольной или лекарственно-индуцированной) этиологии, с сопутствующей симптоматикой гипомоторной дискинезии желчного пузыря. В обследуемую группу не были включены больные с холестатическими гепатитами аутоиммунной этиологии. У больных вирусными гепатитами стадия заболевания была вне стадии репликации вируса гепатита (АлАТ менее 2 N). У больных алкогольными гепатитами период абсолютной абстиненции составлял не менее одного месяца.

Больные были разделены на две группы, сопоставимые по этиологии, полу, возрасту и особенностям клинического течения заболевания. Первая группа больных (20 пациентов) получали в качестве базисного препарата карсил в дозе 70 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Второй группе больных (20 пациентов) назначали протопин гидрохлорид в дозе 10 мг 3 раза в день, также в течение 10 дней. Биохимические исследования крови включали в себя определение маркеров «цитоллиза» и «холестаза», биохимические исследования порциях В и С желчи, полученные при диагностическом дуоденальном зондировании. При этом в желчи определяли содержание желчных кислот, холестерина, билирубина, с вычислением холатохолестеринового коэффициента (ХХК).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики, с использованием критерия достоверности по Стьюденту.

Результаты клинических исследований. Клинические проявления заболевания обследуемых больных в основном укладывались в виде болевого и диспепсического синдромов. Так, большинство больных жаловались на малоинтенсивные боли, чувство горечи во рту, вздутие живота, запоры. Почти у половины больных отмечались умеренное увеличение печени, явления умеренного кожного зуда, субиктеричности склер, обложенность языка бело-желтым налетом. В показателях биохимического анализа сыворотки крови было отмечено умеренное повышение активности АлАТ и более выраженное увеличение активности маркеров «холестаза» - щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамил транспептидазы (ГГТП) (таблица 1). Это указывало на наличие явлений латентно протекающего внутрипеченочного холестаза у больных хроническим гепатитом, скорее всего интралобулярной этиологии. В биохимических анализах желчи обращало на себя внимание более высокое содержание холестерина и относительно ниже желчных кислот и билирубина, что и обеспечивало относительно низкие показате-

Таблица 1. Результаты биохимических анализов крови обследуемых больных хроническим гепатитом

Биохимические показатели	Первая группа		Вторая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ мкмоль/мл	1, 70± 0, 04	0, 70± 0, 03*	1, 76±0,04	0, 65± 0, 03*
АСТ мкмоль/мл	0, 95± 0, 04	0, 45± 0, 01*	0, 90± 0, 02	0, 40± 0, 02*
Билирубин мкмоль/л	18, 5± 0, 80	14, 40± 0, 90*	19, 60± 1, 00	12, 50±1, 00*
ЩФ ед/л	170,6±11,0	145, 20±11, 50	175, 20±12,50	100, 50± 9, 00*
ГГТП ед/л	75,0±3,0	65, 40±2,50*	76,50±4, 50	42, 50±3, 00*
Тимоловая проба ед.	5, 5±0,30	3,10± 0,25*	5, 20±0, 30	3, 00± 0, 20*

Примечание: *- разница достоверна по отношению показателей до лечения ($p < 0, 05$)

Таблица 2. Показатели биохимического состава желчи у обследуемых больных хроническим гепатитом

Группы больных	Билирубин мг%		Холестерин мг%		Желчные кислоты мг%		ХХК усл. ед	
	В	С	В	С	В	С	В	С
Порции желчи								
1 группа (п-20) до	30,5±2,0	5,0 ±0, 5	139,5±9,0	90,0± 6, 5	650,0±45,5	148,0±11,0	4, 68±0, 40	1,64±0,10
после лечения	31,3±2,5	6,8±0,5	110,5±9,0	61,0±4,5*	775,0±45,0	175,0±12,0	7, 04±0, 45	2,87±0,20*
2 группа (п-20) до	29,5±2,0	4,6±0,5	138,0±10,5	90,8±6,0	655±35,0	148,5±14,8	4,75±0,4	1,63±0,10
после лечения	38,0±2,5*	11,0±1,0*	95,0±9,0*	54,0±4,5*	880,0±33,5	200,0±16,0*	9,26±0,6*	3,70±0,2*

Примечание: *- разница достоверна по отношению показателей до лечения ($p < 0, 05$)

тели ХХК (таблица 2). При этом было обращено особое внимание на наличие возможных различий в исследуемых показателях в зависимости от ведущего этиологического фактора хронических гепатитов. Сравнительный анализ полученных данных у больных с хроническими гепатитами вирусной или токсической этиологии определил, что достоверных различий в зависимости от вышеуказанных этиологических факторов не наблюдалось.

Результаты сравнительных исследований после лечения показали, что по степени снижения активности АлАТ карсил и П оказывают примерно равный эффект. Однако, анализ эффективности этих препаратов на активность маркеров «холестаза» выявило превосходство П над карсилом, что выражалось в более выраженном снижении активности таких ферментов, как ЩФ и ГГТП в достоверной степени.

Изучение биохимического состава желчи также показало, что по степени воздействия на такие параметры желчи, как снижение относительного содержания холестерина и увеличение желчных кислот и билирубина, П превосходит карсил. Соответственно, под воздействием П отмечались более высокие показатели величины ХХК. Видимо, более активное воздействие П на процессы синтеза желчи и обеспечивало его положительное воздействие на маркеры «холестаза». В клинической картине, инволюция основных проявлений заболевания в обеих группах пациентов купировались почти в одинаковой степени. Хотя следует отметить, что под воздействием П, такие симптомы, как чувство тяжести и боли в правом подреберье купировались в более ранние (на 3-5 сутки) сроки лечения, чем при использовании карсила (сроки купирования на 5 -8 сутки).

Полученные результаты можно объяснить особенностями фармакодинамических эффектов П. Доклинические исследования выявили, что он помимо гепатопротективных эффектов обладает холеретическими и спазмолитическим свойствами, способными значительно нормализовать нарушенные сократительные способности желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. Как известно, при хронических гепатитах с сопутствующими явлениями внутривенно-

ночного холестаза назначение многих желчегонных препаратов, особенно содержащих соли желчных кислот, нецелесообразно, может быть за исключением урсодезоксихолиевой кислоты [4,5,6]. Наличие в П как гепатопротективных, так и холеретических свойств делает данный препарат особенно ценным при лечении больных хроническими гепатитами, с явлениями внутрипеченочного холестаза.

Использованная литература

1. Sherlock S., Dooley J. Disease of The liver and biliary system, 10th Blackwell Sci. Publications.- Oxford, 1997.- P. 217- 238.
2. Бугаев А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. // Русский медицинский журнал. - 2001. - 31. - С. 32 - 37.
3. Набиев А. Н., Сыров В. Н. Перспективы коррекции желчсекреторных процессов алкалоидами, лактонами и флавоноидами при экспериментальных токсических гепатитах // Конгресс по внутренней медицине стран Центральной Азии. I-й: Тезисы докладов. –Ташкент. 1994. –С. 198-199.
4. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Внутрипеченочный холестаз: диагностика и лечение.// Новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сб. статей. Москва. 2002.- 15-25.
5. Сторожаков Г. И., Байкова И. Е.// Клиническая фармакология.- 2000.- №9(4). С. 39- 41.
6. Reiche J. Pharmacologic Treatment of cholestasis// In seminars in liver disease. Thieme Med. Publishers Inc. New York, 1993.- Vol. 13, №3. - P. 302- 315.