

Винахід відноситься до галузі медицини і може бути використаний в гастроентерології, терапії, клініці інфекційних та професійних хвороб та інших галузях клінічної медицини для профілактики прогресування та лікування фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки різної етіології.

Доведено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку цирозу печінки є прогресування її фіброзу, що, в свою чергу, призводить до розвитку портальної гіпертензії, гіпоксії гепатоцитів, порушення процесів метаболізму та прогресування печінково-клітинної недостатності.

Відомий спосіб профілактики прогресування фіброзу печінки при хронічному гепатиті (Poniachik J., Baraona E., Zhao J. *Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases hepatic stellate cell activation* // J. Lab. Clin. Med.-1999. - Vol.133, N4. - P.342-348). Суть способу полягає в тому, що для профілактики прогресування фіброзу печінки шляхом гальмування колагенсинтетичної функції фібробластів було використано препарати, що містять фосфатидилхолін.

Основним недоліком використання цього способу у сучасній гепатології є те, що препарати, які містять субстанцію „есенціальних” фосфоліпідів представлені переважно імпортними засобами: Есенціале, Фосфоліп, Ессель-форте, Мега-ліпін, Еслівер-форте тощо), які, при необхідній тривалості вживання з метою гальмування колагенотворення - 6 місяців, не завжди доступні вітчизняному споживачу за критерієм „ціна-якість”. Крім того, зазначені комплексні препарати можуть сприяти прогресуванню синдрому холестази, який присутній у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб лікування хворих на хронічний гепатит (Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія.-2003. - №2 (12). - С.85-88) шляхом використання базисного лікування із включенням у комплекс лікування нового вітчизняного гепатопротекто-ра глутаргіну (ФК „Здоров'я”, м. Харків), який призначається перорально чи парентерально (4% розчин 50мл - 5 днів внутрішньовенне або 20 днів - по 750мг тричі на добу перорально).

Однак, використання рекомендованих фірмою-виробником способів призначення та термінів лікування глутаргіном хронічних дифузних захворювань печінки без урахування ступеня фіброзу печінки, не призводить до нормалізації процесів обміну сполучної тканини у печінці, не сприяє зворотному розвитку фіброзу печінки. Останнє визначає ефективність проведеної терапії, яка не завжди досягається в такому випадку і супроводжується подальшим прогресуванням фіброзу і трансформацією в цироз печінки.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

Необхідність удосконалення способів профілактики прогресування та лікування фіброзу печінки обумовлене тим, що до останнього часу, при лікуванні хворих на цю патологію не приділялось належної уваги інтенсивності прогресування фіброзу печінки, між тим зростання ступеня портальної гіпертензії, гіпоксичних змін у печінці та печінковоклітинної недостатності при цирозі печінки частіше виникають при дифузному фіброзі печінки, що обумовлює декомпенсацію процесу.

В основу винаходу поставлене завдання удосконалення способу лікування та профілактики прогресування цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки шляхом диференційованого використання глутаргіну для гальмування синтезу елементів сполучної тканини (колагену, глікозаміногліканів) у печінці та прискорення їх резорбції на різних етапах розвитку фіброзу.

Поставлене завдання вирішується тим, що у спосіб лікування та профілактики прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки шляхом призначення базисного лікування із включенням препарату глутаргіну, згідно до винаходу, глутаргін призначається диференційовано в залежності від ступеня фіброзу печінки.

Таким чином, створений спосіб лікування та профілактики прогресування фіброзу печінки, в якому використовується вітчизняний гепатопротектор глутаргін з антиоксидантними, дезінтоксикаційними властивостями, який дозволяє не лише усунути прояви цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, але й загальмувати розвиток сполучної тканини у печінці та сприяти її резорбції. Особливість нашої роботи полягає в тому, що за 20 днів вживання таблетованої форми глутаргіну можна досягти лише тимчасової стабілізації процесів колагенотворення в печінці. Реалізація мети лікування, а саме - досягнення зворотнього розвитку фіброзу печінки, можливе лише при тривалому (впродовж 2-3-х місяців) призначенні глутаргіну.

Спільними ознаками між прототипом та винаходом є використання комплексу базисного лікування із призначенням глутаргіну.

Відмінність винаходу від прототипу полягає у тому, що глутаргін застосовується за схемою, відмінною від прототипу, тобто диференційовано.

Таким чином, ефективність терапії реалізується за рахунок використання препарату з вираженою антиоксидантною, антигіпоксичною, дезінтоксикаційною дією - глутаргіну.

Теоретичне підґрунтя для використання способу. Глутаргін - це сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну. Відомо, що аргінін є основним джерелом біосинтезу оксиду азоту, який володіє вазодилатуючим, протишемічним, антигіпоксичним ефектами. Виходячи з того, що гіпоксія є одним із потужних індукторів активації системи сполучної тканини, покращення мікроциркуляції в печінковій тканині під впливом глутаргіну сприяє усуненню гіпоксії як у гепатоцитах, так і у міофібробластах, тим самим сприяючи гальмуванню колагенотворення.

Визначення термінів:

Хронічний гепатит - це поліетіологічний, дифузний запальний процес у печінці, що триває більше 6 місяців, який характеризується гістіолімфоплазмозитарною інфільтрацією портальних полів, гіперплазією зірчастих ретикулоендотеліоцитів, фіброзом та дистрофією гепатоцитів при збереженні архітекτονіки печінки.

Цироз печінки - це хронічне поліетіологічне прогресуюче захворювання, яке характеризується значним зменшенням кількості функціонуючих гепатоцитів, дифузним фіброзом, перебудовою архітекτονіки та судинної системи печінки, формуванням вузлів регенерації паренхіми, портальною гіпертензією та печінково-клітинною недостатністю.

Фіброз печінки - це надмірний дифузний розвиток сполучної тканини в печінці внаслідок дії пошкоджуючих

факторів, який призводить до розвитку портальної гіпертензії та порушення функцій печінки.

Спосіб лікування та профілактики прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу хронічного гепатиту та цирозу печінки із активацією синтезу компонентів сполучної тканини за показниками вмісту в крові вільного та білковозв'язаного оксипроліну, глікозаміногліканів, серомукоїдів, сілових кислот, колагено-літичної активності крові, а також даних ультразвукового дослідження та пункційної біопсії печінки визначається стадія фіброзу печінки.

Для стабілізації процесів колагеноутворення у печінці та сприяння їх зворотного розвитку хворим на хронічний гепатит, для якого характерне формування „незрілої“ сполучної тканини, призначається препарат глутаргін по 50мл 4% розчину внутрішньовенне крапельне на 250мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 3 таблетки 3 рази на день протягом 2-х місяців. Для гальмування процесів гіперпродукції елементів сполучної тканини та підсилення їх катаболізму у хворих на цироз печінки, для якого характерне формування „зрілого“ колагену із гіперпродукцією глікозаміногліканів, глутаргін призначається по 50мл 4% розчину внутрішньовенне крапельно на 250мл 0,9% розчину натрію хлориду 2 рази на добу впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 3 таблетки 3 рази на день протягом 3-х місяців.

Суть способу пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1. Хворий М., 40 років. Клінічний діагноз: Хронічний алкогольний гепатит помірної активності. При поступленні в стаціонар скаржився на відчуття болю в правій підреберній та епігастральній ділянці, нудоту, відсутність апетиту, здуття живота, закрепи, гіркоту в роті. Дані об'єктивного обстеження: при огляді виявлено, що загальний стан умовно задовільний. Суб'єктивність шкіри та склер. Живіт звичайних розмірів, дещо здутий, при пальпації болючий в правій підреберній та епігастральній ділянках, у проекції підшлункової залози. Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3см. Розміри печінки за Курловим: 16 /12/ 10см. За даними додаткових методів дослідження: АСТ-0,7мкмоль/л, АЛТ - 0,9мкмоль/л, білірубін-40,0ммоль/л, прямий - 5,0мкмоль/л, непрямої - 35мкмоль/л, тимолова проба - 5,0од. Результати дослідження обміну сполучної тканини в динаміці лікування глутаргіном викладені в табл.1. Результати УЗД внутрішніх органів: Печінка-вертикальний розмір правої частки - 160мм, край заокруглений, паренхіма середньозерниста, неоднорідно ущільнена, судинна сітка розширена. Внутрішньо печінкові жовчні протоки розширені, ущільнені, в ходах - пісок. Висновок: Ознаки хронічного гепатиту. З приводу цього була призначена терапія із застосуванням: глутаргін, глюкоза, аскорбінова кислота, ліпоєва кислота, ізотонічний розчин натрію хлориду. Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину внутрішньовенне крапельне на 250мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 3 таблетки 3 рази на день протягом 2-х місяців. Після проведеного лікування стан хворого покращився: купований больовий синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, зменшилася гепатомегалія.

Приклад 2. Хворий Л., 55 років. Клінічний діагноз: Цироз печінки, змішаної етіології, низької активності, субкомпенсований. Портальна гіпертензія II ст. Спленомегалія. Печінково-клітинна недостатність I ст.

При поступленні в стаціонар мав скарги на загальну кваліть, відчуття болю в правій підреберній, епігастральній ділянці, відсутність апетиту, здуття живота. Хворого також турбувало зменшення добового діурезу до 500мл. Об'єктивно: Загальний стан важкий. Шкірні покриви бліді, суб'єктивність шкіри та склер, на шкірі живота - стрії фіолетового кольору. Живіт збільшений в розмірах, здутий, при пальпації болючий в правій підреберній ділянці. Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 6 см. Розміри печінки за Курловим: 18 /15/ 12см. Розміри селезінки: 13/1 Осм. Дані додаткових методів дослідження:

Протеїнограма: АСТ-0,6мкмоль/л, АЛТ- 0,8мкмоль/л, білірубін-31,0ммоль/л, прямої- 15,8мкмоль/л, тимол. пр.-5,0од.. Результати дослідження обміну сполучної тканини в динаміці лікування глутаргіном викладені в табл.1. Ультразвукове дослідження: печінка - вертикальний розмір правої частки - 175мм, край заокруглений, паренхіма крупнозерниста, значно підвищеної ехогенності, дорзальне затухання ультразвуку. Судинна сітка обрубана. Жовчний міхур продовгуватої форми, стінки ущільнені, у порожнині - осад. Висновок: Ознаки цирозу печінки. Проведене лікування: Глутаргін, хлорид натрію, платифілін, фуросемід, ас-паркам. Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину в/в крапельне на 250мл 0,9% розчину натрію хлориду 2 рази на добу впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 3 таблетки 3 рази на день протягом 3-х місяців. Після проведеного лікування стан хворого покращився: купований больовий синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, зменшилася гепатомегалія, відновився добовий діурез у межах 1,5-2л.

Таблиця 1

Результати дослідження обміну сполучної тканини в динаміці лікування глутаргіном

| Групи обстежених Показники | Показники в нормі | Хворий М. | | Хворий Л. | |
|-------------------------------|-------------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| ВОП,мкмоль/л | 12,4±0,41 | 14,2 | 14,7 | 9,9 | 12,8 |
| БЗОП,мкмоль/л | 35,3±1,33 | 54,7 | 40,1 | 79,3 | 52,9 |
| ГК, ммоль/л | 1,44±0,083 | 3,59 | 2,44 | 2,42 | 1,58 |
| ГА, ммоль/л | 6,4±0,47 | 15,8 | 11,0 | 17,9 | 13,8 |
| СМ, од.о.г. | 0,18±0,005 | 0,15 | 0,18 | 0,12 | 0,15 |
| СК, ммоль/л | 2,24±0,051 | 2,20 | 2,24 | 2,15 | 2,23 |
| КА,мкМ/л*год. | 2,61±0,064 | 7,65 | 5,23 | 2,27 | 2,78 |

| | | | | | |
|---------------|------------|------|------|------|------|
| ЦРП, мкмоль/л | 1,78±0,022 | 1,53 | 1,76 | 1,42 | 1,61 |
|---------------|------------|------|------|------|------|

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити інтенсивність прогресування фіброзу печінки шляхом гальмування розвитку сполучної тканини у печінці та активізації її резорбції. В порівнянні з прототипом, спосіб, що заявляється, призводить до нормалізації процесів обміну сполучної тканини у печінці, сприяє зворотному розвитку фіброзу печінки і, таким чином, усуває загрозу декомпенсації процесу.