



Оценка эффективности гепатопротектора глюкуроната при токсических гепатитах различной этиологии

Р. Н. АКАЛАЕВ^{1,2}, А. М. ХАДЖИБАЕВ², А. А. СТОПНИЦКИЙ^{1,2*}, Д. Б. ТУЛЯГАНОВ^{1,2}, У. Р. КАМИЛОВ¹, М. К. САИДОВА¹

¹ Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить эффективность применения гепатопротектора глюкуроната на раннем этапе интенсивной терапии токсических гепатитов различной этиологии.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 120 больных с токсическими гепатитами, находившихся на лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи в 2022–2023 гг. Исследование проводили в двух группах больных. 1-я группа – 60 больных, поступивших в 2023 г., которые помимо традиционной терапии получали комплексный гепатопротектор глюкуронат (Джетепар®)**. 2-я группа (группа сравнения) – 60 пациентов, обратившихся в 2022 г., получивших только традиционную терапию. Изучали биохимические показатели крови при поступлении и в динамике на 5-е сутки. Оценка тяжести нарушений интеллекта изучали с использованием когнитивных шкал и теста Рейтана на 2-е и 5-е сутки от начала лечения.

Результаты. При поступлении в обеих группах отмечались признаки токсического поражения печени. В динамике к 5-м суткам у пациентов 1-й группы отмечалось снижение аланинаминотрансферазы (АлТ) на 63,7%, аспартатаминотрансферазы (АсТ) на 66,4%, щелочной фосфатазы – на 54,2% от исходных показателей, что в 3,9, 2,6 и 2,1 ниже, чем в группе сравнения. Уровень свободного аммиака у пациентов 1-й группы на 5-е сутки снизился на 52%, а лактата – на 57% от исходного уровня, практически до физиологической нормы, в то время как в группе сравнения – всего лишь на 24,8% и 38,1%, что в 2,2 и 1,5 раза хуже, чем в основной группе. Скрининг уровня интеллекта по двум когнитивным шкалам и тесту Рейтана показал, что у пациентов группы сравнения показатели когнитивных функций на 5-е сутки были в 1,4, 1,5 и 1,2 раза ниже, чем в основной группе.

Заключение. Применение гепатопротектора глюкуроната улучшает печеночные показатели и когнитивные функции у больных с токсическими гепатитами.

Ключевые слова: острые отравления, тяжелые ожоги, токсический гепатит, комплексная гепатопротекция, глюкуронат, когнитивные функции

Для цитирования: Акалаев Р. Н., Хаджибаев А. М., Стопницкий А. А., Туляганов Д. Б., Камиллов У. Р., Саидова М. К. Оценка эффективности гепатопротектора глюкуроната при токсических гепатитах различной этиологии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 5. – С. 58–65. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-58-65>.

Evaluation of the efficiency of the hepatoprotector glucuronate in toxic hepatitis of various etiology

RUSTAM N. AKALAEV^{1,2}, ABDUKHAKIM M. KHADJIBAEV², AMIR A. STOPNITSKIY^{1,2*}, DAVRON B. TULYAGANOV^{1,2}, UTKIR R. KAMILOV¹, MALIKA K. SAIDOVA¹

¹ Republican research center for emergency medicine, Tashkent, Uzbekistan

² Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

The objective was to study the effectiveness of the use of hepatoprotector glucuronate at the early stage of intensive therapy of toxic hepatitis of various etiologies.

Materials and methods. We studied 120 patients with toxic hepatitis who were treated at the Republican research center for emergency medicine in 2022–2023. The study was carried out in two groups of patients. Group I – 60 patients admitted in 2023, who, in addition to traditional therapy, received a complex hepatoprotector glucuronate (Jetepar®)*. Group II (comparison group) – 60 patients who applied in 2022 and received only traditional therapy. Biochemical blood parameters were studied upon admission and over time on day 5. The severity of intellectual impairment was assessed using cognitive scales and the Reitan test on days 2 and 5 from the start of treatment.

Results. Upon admission, both groups showed signs of toxic liver damage. In dynamics by the 5th day in patients of group I, there was a decrease in ALT by 63.7%, AST by 66.4%, alkaline phosphatase by 54.2% from the initial values, which was 3.9 and 2.6, 2.1 lower than in the comparison group. The level of free ammonia in patients of group I on the 5th day decreased by 52%, and lactate by 57% from the initial level, almost to the physiological norm, while in the comparison group (II) only by 24.8% and 38.1%, which was 2.2 and 1.5 times worse than in the main group. Screening of the level of intelligence using two cognitive scales and the Reitan test showed that in patients in the comparison group, cognitive function indicators on the 5th day were 1.4, 1.5 and 1.2 times lower than in the main group.

Conclusion. The use of the hepatoprotector glucuronate improves liver parameters and cognitive functions in patients with toxic hepatitis.

Keywords: acute poisoning, severe burns, toxic hepatitis, complex hepatoprotection, glucuronate, cognitive functions.

For citation: Akalaev R. N., Khadjibaev A. M., Stopnitskiy A. A., Tulyaganov D. B., Kamilov U. R., Saidova M. K. Evaluation of the efficiency of the hepatoprotector glucuronate in toxic hepatitis of various etiology. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 5, P. 58–65. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-58-65>.

* Для корреспонденции:
Амир Александрович Стопницкий
E-mail: toxicologamir@mail.ru

* Correspondence:
Amir A. Stopnitsky
E-mail: toxicologamir@mail.ru

** В настоящее время регистрация в РФ лекарственного препарата «Джетепар» отсутствует. / Currently, there is no registration of the drug «Jetepar» in the Russian Federation.

Введение

Токсическое поражение печени является одной из наиболее распространенных патологий, вызываемых как действием различных химических веществ, так и различных эндотоксинов, включая компоненты распада белков при ожоговой токсемии [3, 4, 11, 16, 18, 21]. Попадая в организм различными путями, гепатотоксические агенты нарушают структуру и функцию клеточных мембран гепатоцитов, усиливают процессы перекисного окисления липидов, нарушают митохондриальное дыхание гепатоцитов, изменяют процессы регенерации и функции гепатоцитов [12, 15, 16, 21].

Одним из маркеров печеночной недостаточности в ее терминальной стадии с развитием печеночной энцефалопатии считается высокий уровень свободного аммиака в крови. При этом, по данным разных авторов, содержание аммиака в крови повышается только при развитии массивных некрозов с выключением более 80% ее паренхимы [19, 20, 21]. Аммиак, не включившийся в орнитиновый цикл, в присутствии глутаминсинтетазы и АТФ превращается в глутаминовую кислоту, затем в глутамин, который сам является токсичным агрессивным соединением. Существует прямая корреляция между повышением уровня глутамина и тяжестью печеночной энцефалопатии [1, 19, 20, 21].

В научно-клиническом отделе токсикологии РНЦЭМП в 2015–2017 гг. в ходе выполнения гранта АДСС-15.4.5 «Разработка новых методов диагностики, интенсивной терапии и профилактики осложнений острой алкогольной интоксикации» были получены данные о высоком уровне свободного аммиака у больных с алкогольными гепатитами [1, 2]. Особенностью этих пациентов было также наличие незначительного повышения уровня ферментов АлТ, АсТ и билирубина, т. е. отсутствие явных признаков печеночной недостаточности, при этом уровень аммония превышал нормальные показатели в 3–5 раз. Нами выявлена четкая корреляция между уровнем концентрации свободного аммиака в крови и степенью нарушения когнитивных функций, а также вегетативной нервной системы организма [1, 2, 4]. Полученные сведения позволили предположить, что гипераммониемия является показателем не терминальной стадии печеночной недостаточности, а, наоборот, ранним ее маркером, еще до выраженной клинической манифестации [1, 2]. Так как гипераммониемия приводит к увеличению сродства кислорода к гемоглобину и ухудшению его отдачи в ткани, развивается тканевая гипоксия с соответствующим ростом уровня лактата крови [19].

В связи с этим мы считаем, что огромное значение в интенсивной терапии токсических поражений печени будет иметь включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, обладающих антиоксидантными, антигипоксантами и дезинтоксикационными свойствами [5, 6, 7]. В последние годы ряд серьезных клинических исследований как в нашей



Рис. 1. Распределение больных с токсическими гепатитами по основным нозологиям, n = 120

Fig. 1. Distribution of patients with toxic hepatitis by major nosologies, n = 120

стране, так и в ведущих клиниках дальнего зарубежья показал высокую эффективность так называемых гепатопротекторов глюкуронатов [1, 2, 8, 9, 10, 13, 14]. Применение таких препаратов позволяет снизить повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов и улучшить репаративные процессы в печени, корректируя развивающиеся нарушения [14, 13, 17].

Цель исследования – изучить эффективность применения современного комбинированного метаболического гепатопротектора на раннем этапе интенсивной терапии токсических гепатитов различной этиологии.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 120 больных с токсическими гепатитами различной этиологии, находившихся на лечении в отделениях токсикологии и комбустиологии РНЦЭМП в 2022–2023 гг. (возраст – от 35 до 55 лет). Из общего числа исследуемых пациентов 94 (78,3%) больных были с острыми отравлениями, 26 (21,7%) больных с ожогами. Распределение больных по нозологиям представлено в рис. 1.

Среди пациентов с острыми отравлениями гепатотоксическими ядами преобладали больные с алкогольной интоксикацией – 52 пациента, а также отравлениями гепатотоксическими медикаментами (парацетамол, альбендазол, изониазид) – 24 больных и тяжелые отравления уксусной кислотой, осложненные токсическим гепатитом – 18. Среди пациентов с ожогами преобладали пострадавшие с обширными и глубокими ожогами и индексом Франка свыше 60 ЕД (рис. 1).

Критериями включения были наличие у пациентов вышеуказанных нозологий, признаки токсического повреждения печени в виде повышения ферментов АлТ и АсТ свыше 100 у/л.

Критериями исключения – возраст до 18 лет, беременность, наличие хронических заболеваний печени, хронического алкоголизма, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, наследственных заболеваний по данным анамнеза.

Изучение проводили в двух группах больных.

Таблица 1. Демографические показатели проспективной группы больных ($n = 120$), $M \pm m$ **Table 1.** Demographic parameters of the prospective group of patients ($n = 120$) $M \pm m$

Параметр	1-я группа ($n = 60$)	2-я группа ($n = 60$)
Средний возраст, лет	$39,5 \pm 4,7$	$41,2 \pm 5,3$
Мужчин, n (%)	39 (65,%)	34 (56,6%)
Женщин, n (%)	21 (35%)	26 (43,4%)

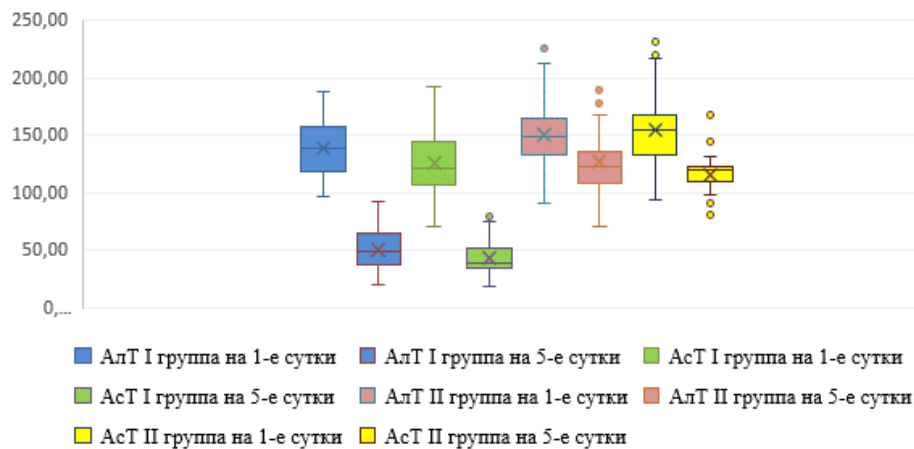
**Рис. 2.** Показатели ферментов печени у пациентов 1-й ($n = 60$) и 2-й ($n = 60$) групп, $M \pm m$, норма АлТ – 0–42, АсТ – 0–38 у/л, статистическая разница начальных значений и значений на 5-е сутки

Fig. 2. Indicators of liver enzymes in patients of the 1st ($n = 60$) and the 2nd ($n = 60$) groups $M \pm m$. The norm for ALT is 0–42, AST is 0–38 u/l, the statistical difference between the initial values and the values on the 5th day

1-я группа (проспективная) – 60 больных, поступивших в 2023 г., которые помимо традиционной терапии получали комплексный препарат «Джете-пар®» (Popular Chemical Works (Pvt.) Ltd, Pakistan, по лицензии: Rotta ResearchLaboratorium, Милан, Италия), в составе которого есть высокоэффективные гепатопротекторы глюкодиамин, глюкометамин и активный метаболит никотинамид в форме аскорбата. Препарат вводили внутривенно капельно по 20 мл, в 200 мл 0,9% натрия хлорида два раза в день, на протяжении 5 дней на фоне базисной терапии. Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.), заключение Этического комитета РУз 1/8 1733 от 21 февраля 2023 г.

2-я группа (ретроспективная, группа сравнения) – 60 пациентов, обратившихся в 2022 г., получивших традиционную терапию, включающую в себя очищение желудочно-кишечного тракта, энтеросорбцию, инфузионную терапию кристаллоидными растворами с форсированным диурезом, витаминотерапию, местную терапию.

Демографические показатели представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, среди пациентов обеих групп преобладали больные мужского пола в наиболее социально активном возрасте – от 35 до 42 лет. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния больных.

Всем поступившим исследовали уровень ферментов печени (АлТ, АсТ), билирубина, лактат-

дегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), свободного аммиака и лактата при поступлении и в динамике на 5-е сутки. Показатели исследовали на полуавтоматическом биохимическом анализаторе – Mindray BA-88A (2019) и на автоматическом биохимическом анализаторе – BioSystems A15 (2018) с использованием реактивов этой же фирмы.

Оценку тяжести нарушений интеллекта изучали с использованием шкалы MMSE по 10 позициям, шкалы FAB по 6 позициям и теста Рейтана на 2-е и 5-е сутки от начала лечения.

Результаты обрабатывались с помощью стандартных методов вариационной статистики. Расчет статистических показателей проводился с помощью программного пакета Microsoft Excel 2010, включая встроенные функции статистической обработки. Достоверность различий между группами по количественным значениям параметров определялась по критерию Стьюдента. Достоверными считались статистические утверждения, где $p < 0,05$.

Результаты

Исходные показатели у всех обследованных больных свидетельствуют о серьезных нарушениях системы гомеостаза, наступивших в результате токсического поражения печени (рис. 2–7). Показатели ферментов 1-й группы составили – АлТ – $138,2 \pm 24,23$ у/л, АсТ – $125,3 \pm 25$ у/л, билирубина – $26,3 \pm 3,9$ ммоль/л, свободного аммиака – $163,4 \pm 40,5$ мкмоль/л, лактата – $4,58 \pm 0,66$ ммоль/л, уровень ЩФ колебался в пределах – $159,2 \pm 32,7$ у/л, ЛДГ – $616 \pm 113,2$ у/л. Во 2-й группе отмечалась аналогичная картина – уро-

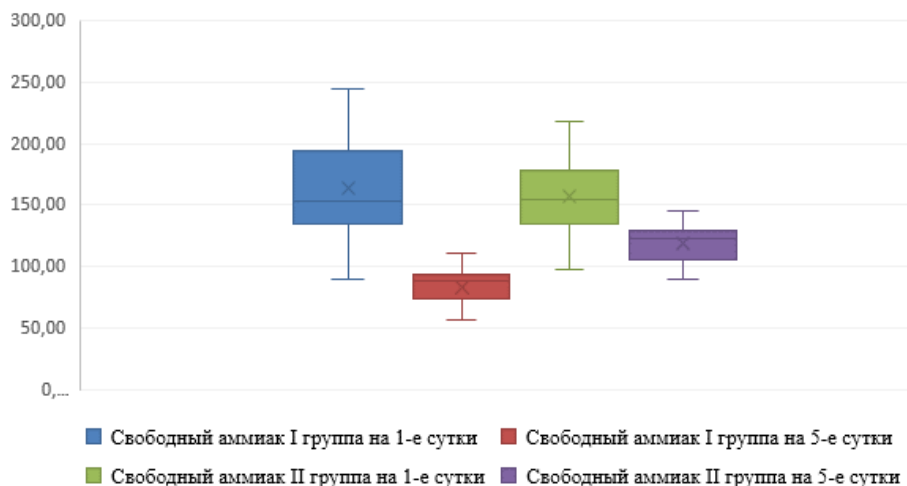


Рис. 3. Динамика снижения свободного аммиака у пациентов 1-й ($n = 60$) и 2-й ($n = 60$), групп, $M \pm m$, норма до 60 мкмоль/л, статистическая разница начальных значений и значений для 5-х суток: $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of decrease in free ammonia in patients of the 1st ($n = 60$) and the 2nd ($n = 60$) groups $M \pm m$, the norm is up to 60 mmol / l, the statistical difference between the initial values and the values for 5 days is $p < 0.05$

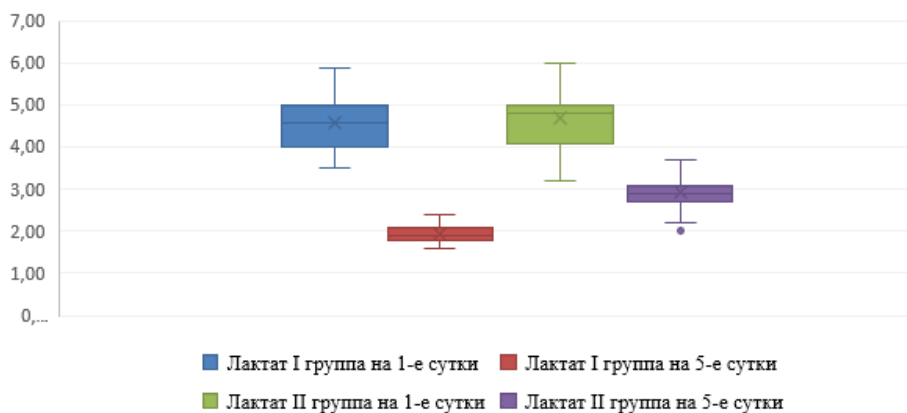


Рис. 4. Показатели лактата у пациентов 1-й ($n = 60$) и 2-й ($n = 60$) групп $M \pm m$, норма 0,9–1,6 ммоль/л, статистическая разница начальных значений и значений для 5-х суток: $p < 0,05$

Fig. 4. Lactate indices in patients of the 1st ($n = 60$) and the 2nd ($n = 60$) groups $M \pm m$, the norm is 0.9–1.6 mmol / l, the statistical difference between the initial values and the values for 5 days is $p < 0.05$

вень АлТ – $149,5 \pm 26$ у/л, АсТ – $154,7 \pm 31,4$ у/л, билирубина – $27,1 \pm 4,7$ ммоль/л, свободного аммиака – $157,4 \pm 30,5$ мкмоль/л, лактата – $4,69 \pm 0,65$ ммоль/л, уровень ЩФ колебался в пределах – $156,5 \pm 32,7$ у/л, ЛДГ – $645,8 \pm 93$ у/л.

Таким образом, данные анализов обеих групп были сопоставимы по тяжести гепатита (рис. 2–7).

Изучение уровня энзиматических ферментов печени показал, что на фоне инфузий комплексного гепатопротектора к 5-м суткам у пациентов 1-й группы отмечалось снижение АлТ на 63,7%, АсТ на 66,4% от исходных показателей, что в 3,9 и 2,6 ниже, чем в группе сравнения (рис. 2).

Дезинтоксикационные свойства комплексного гепатопротектора были отчетливо видны по динамике снижения уровня свободного аммиака в 1-й, основной группе – на 52% от исходного уровня, практически до физиологической нормы, в то время как во 2-й группе (сравнения) концентрация данного токсичного метаболита в крови снизилась

всего лишь на 24,8%, что в 2,2 раза меньше, чем в основной, и свидетельствовало о продолжающейся гипераммониемии (рис. 3).

Гипераммониемия приводит к развитию тканевой гипоксии, которая проявляется значительным повышением концентрации лактата крови, что было подтверждено высоким уровнем данного показателя у всех наших пациентов. Активное снижение аммиака при применении комплексного гепатопротектора способствовало также значительному снижению образования лактата к 5-м суткам в организме пациентов 1-й группы – на 57% от исходного уровня, в то время как во 2-й группе снижение лактата было на 38,1%, до $2,9 \pm 0,35$ ммоль/л, что в 1,5 раза выше, чем в основной группе (рис. 4).

Изучение уровня билирубина в обеих группах показало, что его повышение было незначительным у всех исследуемых пациентов, а разница снижения на фоне традиционного лечения и применения гепатопротекции – статистически незначимой (рис. 5).

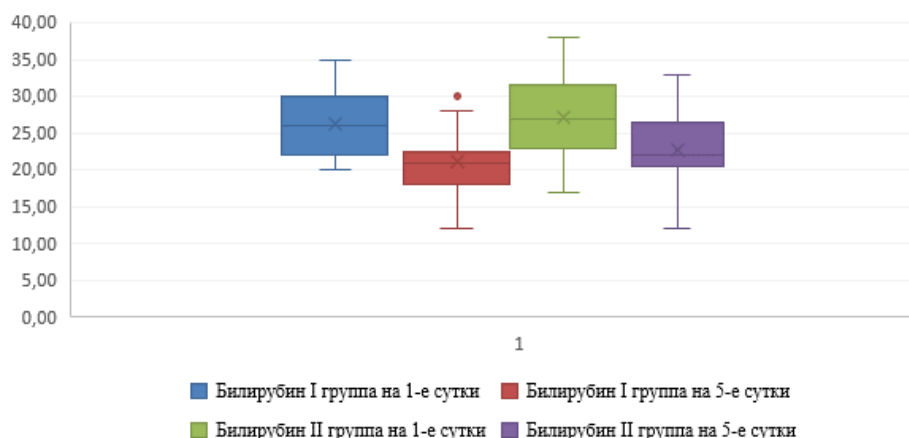


Рис. 5. Уровень билирубина у пациентов 1-й ($n = 60$) и 2-й ($n = 60$) групп $M \pm m$, норма 8,3–20,5 ммоль/л

Fig. 5. Bilirubin level in patients of the 1st ($n = 60$) and the 2nd ($n = 60$) groups $M \pm m$, the norm is 8.3–20.5 mmol/l

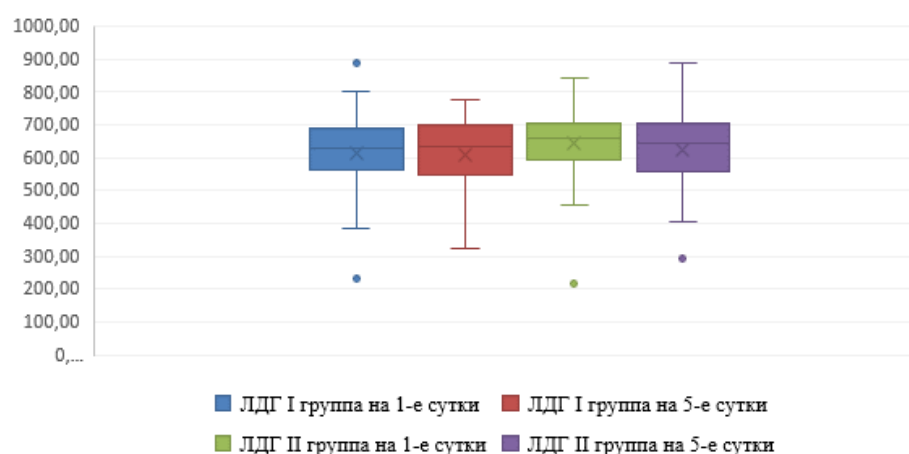


Рис. 6. Уровень ЛДГ у пациентов 1-й ($n = 60$) и 2-й ($n = 60$) групп $M \pm m$, норма 330–618 u/l

Fig. 6. LDH level in patients of the 1st ($n = 60$) and the 2nd ($n = 60$) groups $M \pm m$, norm 330–618 u/l

Аналогичные данные были получены при исследовании уровня фермента ЛДГ, ее повышение в обеих группах было невысоким, разница динамики снижения в основной и сравнительной группах – незначительной и статистически незначимой (рис. 6).

Токсический характер гепатита у исследуемых пациентов был подтвержден значительным повышением уровня щелочной фосфатазы в обеих группах. Однако на фоне применения комплексного гепатопротектора у больных 1-й группы нами наблюдалось активное ее снижение по отношению к показателям при поступлении – на 54,2%. В группе сравнения концентрация ЩФ также уменьшилась, но только на 25%, то есть в 2,1 раза меньше, чем в основной (рис. 7).

Изучение когнитивных функций при поступлении в обеих группах было затруднено из-за тяжести состояния больных. Согласно проведенному скринингу уровня интеллекта по шкале MMSE у пациентов 1-й группы на 2-е сутки отмечались легкие когнитивные нарушения – $22 \pm 1,4$, а на 5-е – когнитивный дефицит был практически купирован и суммарный балл составил в среднем $28 \pm 1,6$ балла. Что касается пациентов группы сравнения, то по-

казатели шкалы MMSE по всем позициям на 2-е и 5-е сутки были в 1,4, 1,5 ниже, чем в основной группе (табл. 2).

Анализ когнитивных функций по шкале FAB на фоне проводимой гепатопротекторной терапии показал практически полное их восстановление в основной группе уже на 2-е сутки с момента поступления в стационар, тогда как во 2-й группе даже на 5-е сутки продолжали сохраняться нарушения концептуализации и динамического праксиса. Суммарный результат теста у пациентов 2-й группы на 5-е сутки не превышал в среднем $13,4 \pm 1,1$ балла, что 1,2 раза ниже, чем в 1-й группе (табл. 2).

Что касается маркера печеночной энцефалопатии – теста Рейтана, то пациенты, получавшие гепатопротектор на основе бетаина глюкуроната, уже на 2-е сутки выполняли этот тест практически в пределах нормы – за 118 ± 12 секунд, на 5-е сутки скорость выполнения теста была такая же, как у здоровых людей; во 2-й группе данные теста на 2-е сутки были хуже, чем в основной, в 1,2 раза и на 5-е сутки также сохранялся когнитивный дефицит с превышением нормальной скорости его выполнения.

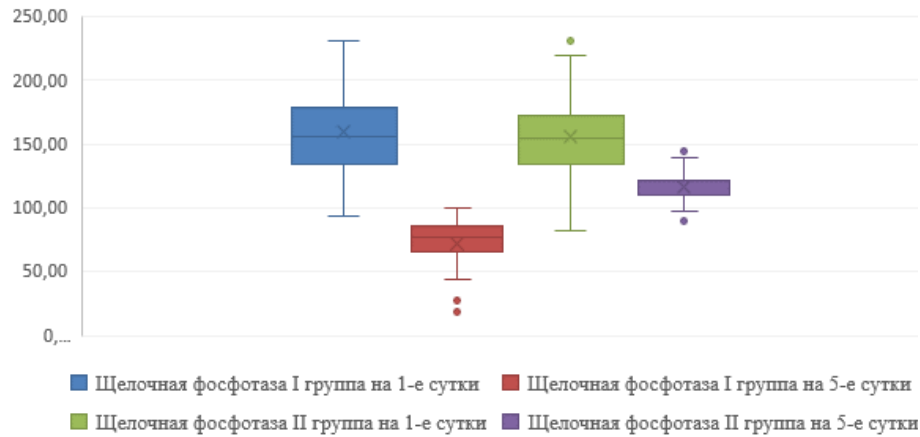


Рис. 7. Динамика снижения ЩФ у пациентов 1-й ($n = 60$) и 2-й ($n = 60$) групп $M \pm m$, норма до 28–119 у/л, статистическая разница начальных значений и значений для 5-х суток: $p < 0,05$

Fig. 7. Dynamics of decrease in alkaline phosphatase in patients of the 1st ($n = 60$) and the 2nd ($n = 60$) groups $M \pm m$, the norm is up to 28–119 u/l, the statistical difference between the initial values and the values for 5 days is $p < 0.05$

Таблица 2. Динамика восстановления интеллектуальной сферы у пациентов с токсическими гепатитами на фоне рациональной комплексной терапии ($n = 120$), $M \pm m$

Table 2. Dynamics of recovery of the intellectual sphere in patients with toxic hepatitis against the background of rational complex therapy ($n = 120$), $M \pm m$

Показатель, (норма)	Группа	2-е сутки	$\Delta\%^1$	5-е сутки	$\Delta\%^1$
Шкала MMSE (баллы) (N 28–30 баллов)	1-я группа ($n = 60$)	$22 \pm 1,4$	–21,4	$28 \pm 1,6^*$	+27,2
	2-я группа ($n = 60$)	$19 \pm 1,2$	–32,1	$23 \pm 0,7^*$	+15,7
Шкала FAB (баллы) (N 16–18 баллов)	1-я группа ($n = 60$)	$14,2 \pm 0,8$	–11,2	$17,7 \pm 0,1^*$	+24,6
	2-я группа ($n = 60$)	$11,3 \pm 0,4$	–29,3	$13,4 \pm 1,1^*$	+18,5
Тест Рейтана (с) (N до 100 с)	1-я группа ($n = 60$)	118 ± 12	+18	$78 \pm 11^*$	–33,8
	2-я группа ($n = 60$)	138 ± 14	+38	$112 \pm 11^*$	–18,8

Примечание: ¹ – $\Delta\%$ – данные 1-й графы (при поступлении) – по отношению к норме, ² – $\Delta\%$ – данные 2-й графы (5-е сутки) – по отношению к исходным показателям, * – статистическая разница начальных значений и значений для 5-го дня равна $p < 0,05$.

Обсуждение

Изучение биохимических показателей и когнитивных функций у наших пациентов показало не только явную манифестацию токсического гепатита, но и развитие скрытой печеночной энцефалопатии. Снижение уровня когнитивных функций наиболее вероятно связано с повышением свободного аммиака, который при нарушении дезинтоксикационной функции печени в организме обезвреживается через глутаматный цикл с образованием ложного возбуждающего нейромедиатора глутамна [1, 2, 19]. Не менее важное значение в развитии энцефалопатии при токсических гепатитах играет тканевая гипоксия, ярким маркером которой служит высокий уровень лактата крови.

Проведенное нами исследование показало, что препарат «Джетепар®», в состав которого входят гепатопротекторные метаболиты (глюкометамин, глюкотиамин и никотиамида аскорбат) с различной направленностью фармакокинетических и фармакодинамических параметров, действительно положительно влиял на динамику снижения таких печеночных показателей, как энзиматические ферменты АлТ, АсТ, ЩФ. Препарат также оказывает специфическое антитоксическое действие. Глюкометамин (бетаина глюкуронат), попадая в печень,

распадается на бетаин и глюкуроновую кислоту [8, 15]. Бетаин обладает эффективным липотропным и детоксикационным действием, а также является донором метильных групп. Глюкометамин обладает сильным детоксикационным и гликогенным действием, является основным веществом, участвующим в дезинтоксикационных реакциях, которые происходят в печени. Глюкотиамин (диэтанолamina глюкуронат) дополняет дезинтоксикационное и гепатопротекторное действие глюкуроновой кислоты [15]. Такое действие препарата позволяет не только снизить активность цитолиза в печени, но и путем восстановления дезинтоксикационной функции печени опосредованно положительно влияет на уровень свободного аммиака, что и было подтверждено динамикой его снижения у пациентов основной группы.

Никотиамиды I (NAD) и II (NADP) участвуют в окислительно-восстановительных процессах в клетках и в метаболизме жиров, протеинов, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании и гликогенезе [9, 15]. Полученные нами данные по динамике снижения лактата в 1-й группе позволяют предположить, что именно комбинированное сочетание никотиамида и аскорбата обуславливает антигипоксический эффект препарата «Джетепар®».

Выводы

1. Вне зависимости от этиологии гепатита токсические поражения печени сопровождаются не только ферментопатией, но и выраженной гипераммониемией, гиперлактатемией и, соответственно, токсико-гипоксической энцефалопатией.

2. Применение современного гепатопротектора «Джетепар®» эффективно купирует метаболические

и когнитивные расстройства у больных с токсическими гепатитами.

3. Положительное действие препарата обусловлено его комбинированным составом, поскольку он содержит вещества, обладающие дезинтоксикационным и антигипоксическим эффектом.

4. Полученные данные позволяют рекомендовать при токсических гепатитах инфузии препарата «Джетепар®» в среднем по 20,0 мл 2 раза в сутки не менее 5 дней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Акалаев Р. Н., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. Острые отравления алкоголем. Вопросы патогенеза, диагностики и интенсивной терапии. Монография / под ред. проф. А. М. Хаджибаева. – Ташкент, 2022. – С. 87–104.
- Акалаев Р. Н., Шарипова В. Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем // *Общая реаниматология*. – 2019. – № 4. – С. 4–10. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38.
- Безвуляк Е. И., Башарин В. А., Епифанцев А. В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний // *Медицинский совет*. – 2020. – № 5. – С. 42–49. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49.
- Иваников И. О., Виноградова Н. Н., Крашенков О. П. и др. Острые повреждения печени вследствие химиотерапии и возможности их лечения // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 7–15. DOI: 10.17116/dokgastro202090417.
- Ливанов Г. А., Шикалова И. А., Лодягин А. Н. и др. Особенности фармакологической коррекции алкогольной жировой дистрофии печени у больных с острыми отравлениями этанолом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2016. – № 5. – С. 46–47.
- Мандель А. И., Шушпанова Т. В., Бедарев Р. И. и др. Когнитивные расстройства, ассоциированные с нарушением детоксицирующей функции печени, у больных алкогольной зависимостью, новые подходы в персонализированной терапии // *Бюллетень медицинской науки*. – 2023. – Т. 4, № 32. – С. 5–15. DOI: 10.31684/25418475-2023-4-5.
- Першко В. А., Халимов Ю. Ш., Матвеев С. Ю., Батрын Е. Г. Современные подходы к диагностике и лечению тяжелого алкогольного гепатита // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2019. – № 3. – С. 211–216. DOI: 10.17816/brmma623925.
- Суханов Д. С., Тимофеев Е. В., Алексеева Ю. С., Нагорнова К. А. Фармакологическая коррекция гепатотоксичности, индуцированной противотуберкулезными препаратами // *Лечащий врач*. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 40–46. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.006.
- Abd-Allah H., Nasr M., Ahmed-Farid O. A. H. et al. Nicotinamide and ascorbic acid nanoparticles against the hepatic insult induced in rats by high fat high fructose diet: A comparative study // *Life Sci*. – 2020. – Vol. 263. – 118540. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118540.
- Al Saleh A., Shahid M., Farid E. et al. The effect of Ascorbic Acid and nicotinamide on panton-valentine leukocidin cytotoxicity: an ex vivo study // *Toxins (Basel)*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 38. DOI: 10.3390/toxins15010038.
- Andrade R. J., Chalasani N., Björnsson E. S. et al. Drug-induced liver injury // *Nat Rev Dis Primers*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0.
- Arumugam M. K., Paal M. C., Donohue T. M. Jr. et al. Beneficial effects of betaine: a comprehensive review // *Biology (basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 456. DOI: 10.3390/biology10060456.
- Balkan J., Öztecan S., Küçük M. et al. The effect of betaine treatment on triglyceride levels and oxidative stress in the liver of ethanol-treated guinea pigs // *Experimental and Toxicologic Pathology*. – 2004. – Vol. 55, Is 6. – P. 505–509. ISSN 0940-2993.
- Björnsson H. K., Björnsson E. S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management // *Eur J Intern Med*. – 2022. – Vol. 97. – P. 26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
- Fu S., Wu D., Jiang W. et al. Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: challenges and future perspective // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1667. DOI: 10.3389/fphar.2019.01667.

REFERENCES

- Akalaev R. N., Stopnitskiy A. A., Khozhiev Kh. Sh. Acute alcohol poisoning. Issues of pathogenesis, diagnosis and intensive care. Monograph / eds by prof. A. M. Khadzhibaev. Tashkent, 2022, pp. 87–104. (In Russ.)
- Akalaev R. N., Sharipova V. Kh., Stopnitskiy A. A., Khozhiev Kh. Sh. Neurotropic effects of hepatoprotectors in alcohol poisoning. *Obshchaya reanimatologiya*, 2019, no. 4, pp. 4–10. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38.
- Bezvulyak E. I., Basharin V. A., Epifantsev A. V. Possibilities for the prevention of toxic drug-induced liver damage during cancer chemotherapy. *Meditinskii sovet*, 2020, no. 5, pp. 42–49. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49
- Ivanikov I. O., Vinogradova N. N., Krashenkov O. P. et al. Acute liver damage due to chemotherapy and the possibility of their treatment. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 7–15. (In Russ.) DOI: 10.17116/dokgastro202090417.
- Livanov G. A., Shikalova I. A., Lodyagin A. N. et al. Features of pharmacological correction of alcoholic fatty liver in patients with acute ethanol poisoning. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2016, vol. 5, no. 129, pp. 46–47. (In Russ)
- Mandel A. I., Shushpanova T. V., Bedarev R. I. et al. Cognitive disorders associated with impaired detoxifying function of the liver in patients with alcoholic addiction, new approaches in personalized therapy. *Bulletin meditsinskoi nauki*, 2023, vol. 4, no. 32, pp. 5–15. (In Russ.) DOI: 10.31684/25418475-2023-4-5.
- Pershko V. A., Khalimov Yu. Sh., Matveev S. Yu., Batryn E. G. Modern approaches to the diagnosis and treatment of severe alcoholic hepatitis. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*, 2019, vol. 3, no. 67, pp. 211–216. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma623925.
- Sukhanov D. S., Timofeev E. V., Alekseeva Yu. S. et al. Pharmacological correction of hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs. *Lechashchii vrach*, 2023, vol. 26, no. 2, pp. 40–46. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.006.
- Abd-Allah H., Nasr M., Ahmed-Farid O. A. H. et al. Nicotinamide and ascorbic acid nanoparticles against the hepatic insult induced in rats by high fat high fructose diet: A comparative study. *Life Sci*, 2020, vol. 263, 118540. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118540.
- Al Saleh A., Shahid M., Farid E. et al. The effect of Ascorbic Acid and nicotinamide on panton-valentine leukocidin cytotoxicity: an ex vivo study. *Toxins (Basel)*, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 38. DOI: 10.3390/toxins15010038.
- Andrade R. J., Chalasani N., Björnsson E. S. et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0.
- Arumugam M. K., Paal M. C., Donohue T. M. Jr. et al. Beneficial effects of betaine: a comprehensive review. *Biology (basel)*, 2021, vol. 10, no. 6, pp. 456. DOI: 10.3390/biology10060456.
- Balkan J., Öztecan S., Küçük M. et al. The effect of betaine treatment on triglyceride levels and oxidative stress in the liver of ethanol-treated guinea pigs. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2004, vol. 55, Is 6, pp. 505–509. ISSN 0940-2993.
- Björnsson H. K., Björnsson E. S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*, 2022, vol. 97, pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
- Fu S., Wu D., Jiang W. et al. Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: challenges and future perspective. *Front Pharmacol*, 2020, vol. 10, pp. 1667. DOI: 10.3389/fphar.2019.01667.

16. Mukherjee S. Role of betaine in liver disease-worth revisiting or has the die been cast? // *World J Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 26, № 38. – P. 5745–5748. DOI: 10.3748/wjg.v26.i38.5745.
17. McGill M. R., Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury // *Adv Pharmacol*. – 2019. – Vol. 85. – P. 221–239. DOI: 10.1016/bs.apha.2019.02.001.
18. Rehman A., Mehta K. J. Betaine in ameliorating alcohol-induced hepatic steatosis // *Eur J Nutr*. – 2022. – Vol. 61, № 3. – P. 1167–1176. DOI: 10.1007/s00394-021-02738-2.
19. Rosenblatt R., Brown R. S. Jr. Nonviral or drug-induced etiologies of acute liver failure // *Clin Liver Dis*. – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 347–360. DOI: 10.1016/j.cld.2018.01.008.
20. Yao Z. P., Li Y., Liu Y. et al. Relationship between the incidence of non-hepatic hyperammonemia and the prognosis of patients in the intensive care unit // *World J Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 26, № 45. – P. 7222–7231. DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7222.
21. Vidal-Cevallos P., Chávez-Tapia N. C., Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy // *Ann Hepatol*. – 2022. – Vol. 27, № 6. – P. 100757. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100757.
22. Zaccherini G., Weiss E., Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment // *JHEP Rep*. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 100176. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100176.
16. Mukherjee S. Role of betaine in liver disease-worth revisiting or has the die been cast? *World J Gastroenterol*, 2020, vol. 26, no. 38, pp. 5745–5748. DOI: 10.3748/wjg.v26.i38.5745.
17. McGill M. R., Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol*, 2019, vol. 85, pp. 221–239. DOI: 10.1016/bs.apha.2019.02.001.
18. Rehman A., Mehta K. J. Betaine in ameliorating alcohol-induced hepatic steatosis. *Eur J Nutr*, 2022, vol. 61, no. 3, pp. 1167–1176. DOI: 10.1007/s00394-021-02738-2.
19. Rosenblatt R., Brown R. S. Jr. Nonviral or drug-induced etiologies of acute liver failure. *Clin Liver Dis*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 347–360. DOI: 10.1016/j.cld.2018.01.008.
20. Yao Z. P., Li Y., Liu Y. et al. Relationship between the incidence of non-hepatic hyperammonemia and the prognosis of patients in the intensive care unit. *World J Gastroenterol*, 2020, vol. 26, no. 45, pp. 7222–7231. DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7222.
21. Vidal-Cevallos P., Chávez-Tapia N. C., Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*, 2022, vol. 27, no. 6, 100757. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100757.
22. Zaccherini G., Weiss E., Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep*, 2020, vol. 3, no. 1, pp. 100176. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100176.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, 100115, Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, квартал 1, д. 58-31.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, 100115, Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Кичик халка йули, д. 5/32.

Акалаев Рустам Нурмухамедович

д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела токсикологии, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

E-mail: dr.akalaev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3628-1313

Хаджибаев Абдухаким Муминович

зав. кафедрой экстренной медицинской помощи, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников.

E-mail: uzmedicine@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8936-0034

Стопницкий Амир Александрович

канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела токсикологии, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

E-mail: toxicologamir@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8087-7416

Туляганов Даврон Бахтиярович

д-р мед. наук, главный научный сотрудник, генеральный директор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

E-mail: D_vdavron_75@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9910-0989

Камилов Уткир Раимович

канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела комбустиологии, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

E-mail: kamilov.utkir@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1288-3683

Саидова Малика Камаловна

врач токсиколог научно-клинического отдела токсикологии, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

E-mail: s.m.k_19@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1962-8354

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican research center for emergency medicine, 58-31, block 1, Chilanzar district, Tashkent, 100115, Uzbekistan.

Center for the development of professional qualifications of medical workers, 2, Kichik halka yuli str., Chilanzar district, Tashkent, 100115, Uzbekistan.

Akalaev Rustam N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Toxicology of the Republican research center of emergency medicine.

E-mail: dr.akalaev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3628-1313

Khadjibaev Abdukhakim M.

Head of the Department of Emergency medical care of the Center for the development of professional qualification for medical workers.

E-mail: uzmedicine@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8936-0034

Stopnitskiy Amir A.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Scientific and Clinical Department of Toxicology of the Republican research center of emergency medicine.

E-mail: toxicologamir@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8087-7416

Tulyaganov Davron B.

Dr. of Sci. (Med.), General Director of the Republican research center of emergency medicine.

E-mail: D_vdavron_75@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9910-0989

Kamilov Utkir R.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Republican research center of emergency medicine.

E-mail: kamilov.utkir@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1288-3683

Saidova Malika K.

Toxicologist of the Scientific and Clinical Department of Toxicology of the Republican research center of emergency medicine.

E-mail: s.m.k_19@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1962-8354