

На правах рукописи

ШИКАЛОВА
Ирина Анатольевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
ЭТАНОЛОМ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ**

14.03.04 – токсикология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2015

Диссертационная работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Научный руководитель: **Батоцыренов Баир Васильевич**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Афанасьев Василий Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры скорой медицинской помощи

Янно Лариса Васильевна
доктор медицинских наук, Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, заместитель директора по клинической работе, руководитель Центра профессиональной патологии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «__» _____ 2015г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Луковникова Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В структуре острых отравлений химической этиологии, в том числе отравлений со смертельными исходами, отравления спиртосодержащей продукцией занимают ведущее место (Онищенко Г.Г., 2012). По данным Остапенко Ю. Н. и соавторов за период 2008–2010 годы отравления этанолом являются основной причиной экстренной госпитализации больных токсикологического профиля. Больничная летальность при отравлении этанолом в среднем по России составляет 3,0% (Остапенко Ю.Н., 2013). Следует отметить, что основная масса смертельных отравлений приходится на трудоспособный возраст, пик смертности – на 45-59 лет (Петров С.И. 2007). В Санкт-Петербургский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с диагнозом «острое отравление этанолом средней и тяжелой степени тяжести» в 2012 году было доставлено 4473 больных; в 2013 году – 4894 больных; в 2014 году 4254 больных. Опыт лечения данной категории пациентов показывает, что тяжесть состояния определяется не только количеством принятого этанола, но и поражением органов и систем вследствие хронической алкогольной интоксикации (Ливанов Г.А., 2003). Как правило, у этой категории пациентов соматогенная стадия заболевания осложняется алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием (Зайковский В.В., 2010). У умерших от острой интоксикации этанолом часто наблюдают алкогольное поражение печени (в 91,6%) и алкогольное поражение сердца (в 75,9%) (Darke, S, 2013).

В настоящее время отмечается большое число поступающих в стационар больных с алкогольным поражением печени (Ивашкин В. Т., 2011). Исследования отечественных гепатологов указывают на широкое распространение алкогольной жировой дистрофии печени и высокую летальность от алкогольного цирроза печени (Белякин С. А., 2009). Алкогольная жировая дистрофия печени выявлена у 90% пациентов, злоупотребляющих алкоголем и, как правило, является предвестником более тяжелых форм поражения печени – алкогольного гепатита и цирроза печени (O'Shea R.S., 2010). По данным The European health report 2005 (World Health Organization) в России цирроз печени в 2002 году явился причиной смерти 37426 человек. В связи с этим острые отравления этанолом на фоне хронической алкогольной патологии заслуживают особого внимания. Можно предположить, что совершенствование гепатопротекторной терапии позволит повысить качество лечения данной категории больных.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

О дифференцированном подходе в лечении острых отравлений этанолом у больных с фоновой алкогольной патологией говорилось в работах отечественных токсикологов (Батурова И.В., 2007, Зайковский В.В., 2010, Сергеев О.В., 2004). Большую ценность имеют работы И.М. Рослого, которые посвящены метаболическим нарушениям при длительной алкоголизации. В этих работах акцентировано внимание на тяжелых белково-дистрофических изменениях у больных с алкоголизмом (Рослый И. М., 2004). Одну из ведущих ролей в формировании цитотоксических эффектов этанола отводят нарушениям свободнорадикального окисления (Долго-Сабуров В.Б., 2010, Albano E., 2008, Conde de la Rosa I., 2008, O'Shea R.S, 2010). В работах отечественных наркологов показана метаболическая эффективность антигипоксантных препаратов в терапии абстинентного синдрома (Бохан Н.А., 2006, Галанкин Л.Н, 2003, Павлова С.В., 2010). С этой позиции применение гепатопротекторных препаратов, многие из которых обладают хорошей антиоксидантной эффективностью, оправдано.

В Федеральных клинических рекомендациях (2013 год) по лечению острых отравлений этанолом при сопутствующем поражении печени рекомендовано применение гепатопротекторных препаратов – адеметионин и ремаксол. Клиническая эффективность адеметионина при алкогольных поражениях печени оценивалась в 11 рандомизированных клинических исследованиях (Altomare et al. 1988; Cibin et al., 1988; Vendemiale et al., 1989; Corrales et al., 1991; Loguercio et al., 1994; Diaz Belmond et al., 1996; Trespi et al., 1997; Chawla et al., 1999; Mato et al., 1999; Fiorelli et al., 1999; Medici et al., 2011). Были доказаны его высокие антиоксидантные свойства, что делает его перспективным в терапии острых отравлений этанолом у больных с сопутствующим алкогольным поражением печени. Однако исследований эффективности адеметионина при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольным поражением печени не проводилось.

Относительно недавно (с 2010 года) проводятся клинические исследования отечественного препарата – ремаксола. Эффективность оценивалась при вирусных, лекарственных, хирургических поражениях печени, при неалкогольном жировом гепатозе (Сологуб Т.В., 2009, Суханов Д.С., 2010, Стельмах В.В., 2012, Яковлев А.Ю., 2010). Получен статистически и клинически значимый положительный терапевтический эффект (Мазина Н.К., 2013). Исследований клинической эффективности ремаксола при алкогольных поражениях печени до настоящего времени не проводилось. Включение в состав препарата компонентов с антигипоксантным действием (янтарная кислота, никотинамид, рибоксин) и метионина с его гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, делают этот препарат перспективным в лечении больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.

Таким образом, изучение терапевтического действия адеметионина и ремаксола при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени позволит оценить их эффективность, обосновать показания к их назначению и разработать схемы рациональной гепатопротекторной терапии при острых отравлениях этанолом.

Все указанное позволило определить цель настоящей диссертационной работы.

Цель работы – повышение эффективности терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие **задачи**:

1. Выявить особенности клинического течения острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.
2. Изучить особенности метаболических нарушений у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.
3. Оценить состояние антиоксидантной системы и показателей перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.
4. Оценить клиническую эффективность некоторых гепатопротекторных препаратов при лечении острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.
5. Разработать схему эффективной гепатопротекторной терапии при лечении больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях клинического течения и метаболических нарушениях при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Установлено, что больные с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой

дистрофией печени имеют тяжелые метаболические нарушения и высокий риск развития алкогольного делирия. Представлены данные, показывающие нарушение биосинтетической и детоксикационной функции печени на 3-5 сутки заболевания у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, которые отразились в ухудшении показателей белкового и углеводного обмена. Впервые показано, что метаболическая коррекция с использованием комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол, у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени поддерживает функциональную активность печени и, тем самым, восстанавливает углеводный обмен и предотвращает ухудшение белкового обмена в соматогенный период отравления, корригирует антиоксидантные нарушения и снижает риск развития алкогольного делирия. Показана антиоксидантная эффективность гепатопротекторного препарата адеметионин при лечении больных с острым отравлением этанолом и сопутствующей алкогольной жировой дистрофией печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в выявлении закономерности метаболических изменений у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Показаны нарушения углеводного обмена и ухудшение показателей белкового обмена у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени в соматогенный период отравления, что свидетельствует об ухудшении биосинтетической и детоксикационной функций печени. Подтверждены нарушения в антиоксидантной системе с активацией процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Эти данные позволили обосновать применение гепатопротекторных препаратов в лечении острых отравлений этанолом у больных с сопутствующим алкогольным поражением печени. Показана эффективность гепатопротекторного препарата адеметионина, в коррекции антиоксидантных нарушений при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Показана высокая эффективность в восстановлении метаболической функции печени включением в состав терапии острых отравлений этанолом комбинированного гепатопротекторного препарата ремаксол. Разработана схема гепатопротекторной терапии с учетом особенностей соматогенного периода острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Доказано, что включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени гепатопротекторного препарата усиленного метаболическими корректорами, снижает риск развития осложнений и сокращает сроки лечения больных. Полученные данные позволили обосновать необходимость стационарного лечения больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Определен комплекс необходимого лабораторного обследования больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Полученные данные клинического и лабораторного обследования больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени могут быть использованы в практической работе врачей-токсикологов, терапевтов, хирургов, наркологов.

Методология и методы исследования

Методология исследования состояла в проведении проспективного открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности лечения больных с острым отравлением этанолом (Т-51.0) и алкогольной жировой дистрофией печени (К-70.0),

госпитализированных в Центр лечения острых отравлений ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». В процессе лечения контролировались основные клинико-биохимические показатели углеводного, белкового и липидного обменов, оценивалось состояние антиоксидантной системы и показателей перекисного окисления липидов. На основании результатов клинического и лабораторного обследования больных оценивалась эффективность проводимой терапии. Исследование выполнено с соблюдением всех правил доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени характерно прогрессирующее в течение 3-5 дней заболевания нарушение детоксикационной и биосинтетической функций печени, что проявляется в ухудшении показателей углеводного и белкового обменов, а также наблюдается высокая активность процессов перекисного окисления липидов в результате нарушений в системе антиоксидантной защиты.

2. Острые отравления этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени характеризуются наличием признаков хронической алкогольной патологии и высокой частотой развития синдрома отмены алкоголя с делирием.

3. Включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени комбинированного гепатопротекторного препарата улучшает функциональное состояние печени, поскольку предупреждает прогрессирование нарушений белкового обмена, восстанавливает углеводный обмен, снижает степень антиоксидантных нарушений, уменьшает вероятность развития алкогольного делирия и существенно снижает сроки стационарного лечения больных.

Степень достоверности исследования

Степень достоверности определяется достаточным числом обследованных больных, рандомизацией, формированием групп сравнения и контроля, адекватными методами исследования, достаточными сроками исследования и корректными методами статистической обработки.

Апробация результатов диссертации

Материалы работы доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Скорая Медицинская помощь-2010» (Санкт-Петербург, 24-25 июня 2010); VII съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-запада (Санкт-Петербург, 21-24 сентября 2013), симпозиуме «Фармакотерапия критических состояний» в рамках XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 6-10 апреля 2015).

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в лечебную и педагогическую работу отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе», лечебную деятельность ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» и в учебный процесс кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины «СЗГМУ имени И.И. Мечникова».

Личное участие автора

Автором изучен большой объем научной литературы по данной проблеме. На этапе планирования работы автором сформулированы цель и задачи, поставленные перед исследованием, определены объем работы и методы исследования, разработан дизайн исследования. Автором лично обследовано 166 больных с острым отравлением этанолом и

алкогольной жировой дистрофией печени (основная группа), 30 больных с острым отравлением этанолом без сопутствующего поражения печени (групп сравнения) и 10 человек группы контроля. Автором обработаны полученные результаты исследования с применением современных статистических методов, обобщены и проанализированы полученные данные, сформулированы основные положения диссертации, обоснованы новизна и практическая значимость работы, внедрена в клиническую работу отделения оптимальная схема гепатопротекторной терапии у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Диссертантом выполнено оформление диссертации и подготовлены публикации по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем работы

Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами. Список литературы содержит 259 источников (89 отечественных и 170 зарубежных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая клиническая характеристика больных и методов исследования

Основной материал исследования составили клинические наблюдения и результаты специального комплексного обследования 196 больных с острым отравлением этанолом средней и тяжелой степени тяжести. Из них 166 человек были с алкогольной жировой дистрофией печени и 30 больных не имели признаков поражения печени. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев.

Результаты обследований больных заносились в разработанную для целей исследования индивидуальную карту обследования больного. Индивидуальная карта обследования больного содержала следующие разделы: 1) общие сведения – паспортные данные, рост, вес; 2) анамнестический блок, «алкогольный анамнез» (заполнялся после восстановления сознания больного) – с какого возраста отмечается систематическое употребление алкогольных напитков, частота и дозы принимаемых алкогольных напитков, наличие периодов массивного ежедневного злоупотребления алкогольными напитками («запой»), наблюдение у нарколога, психиатра, заполнялись анкета ПАС (П. П. Огурцов, 1998) и опросник CAGE; 3) «общий токсикологический блок» – диагноз при поступлении, результаты химико-токсикологического исследования крови и мочи; 4) «клинический блок» – характеристика клинических проявлений острого отравления, наличие осложнений, данные объективного осмотра пациента. 5) «лабораторный блок» – данные общеклинического, биохимического и инструментального обследования больных.

Критериями включения больных в исследование были: 1) подтверждение диагноза острого отравления этанолом данными анамнеза и химико-токсикологического обследования; 2) наличие токсической энцефалопатии на момент поступления в стационар; 3) возраст от 21 до

60 лет; 4) для диагностики алкогольного поражения печени применялся метод ультразвукового исследования печени (эхографическая картина жировой инфильтрации печени) и данные биохимического анализа крови (повышение уровня трансаминаз – АлТ и АсТ от 90 до 150 Ед/л; ГГТП от 150 до 600 Ед/л).

В исследование не включались больные с отравлением суррогатами алкоголя, с вирусными гепатитами, с циррозом печени, с ВИЧ-патологией, туберкулезной инфекцией, онкологическими заболеваниями, с нарушением сознания неалкогольной этиологии (черепно-мозговая, сосудистая травма, эндокринная патология).

Лечебные мероприятия. Во время пребывания в стационаре пациентам проводилась терапия острых отравлений этанолом, согласно федеральным клиническим рекомендациям «токсическое действие алкоголя» (под ред. Ю.Н. Остапенко, 2013 г.). Терапия острых отравлений этанолом включала в себя: общие дезинтоксикационные мероприятия, протезирование жизненно-важных функций, коррекцию кислотно-основного состояния и водно-электролитных нарушений, симптоматическую терапию, профилактику и лечение осложнений. В соматогенный период отравления с целью профилактики нарушений ритма сердца и нормализации электролитного баланса вводились глюкозо-солевые растворы. При развитии алкогольно-абстинентного синдрома назначалась седативная терапия. При гнойно-септических осложнениях – антибактериальные препараты. При наличии сопутствующего поражения печени назначалась гепатопротекторная терапия – препарат Гептрал (МНН: Адеметионин), лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного или внутримышечного введения, во флаконах по 400 мг (по 5 флаконов и 5 ампул с растворителем (L-лизин, натрия гидроксид, вода для инъекций) в упаковке), производства Abbott SrL, Италия, далее по тексту *адеметионин* или препарат «Ремаксол» (раствор для инфузий в стеклянных бутылках по 400 мл, производства: ООО «ПОЛИСАН НТФФ», Россия), содержащий в своем составе активные компоненты – янтарную кислоту – 5,28 г, N-метилглюкамин (меглумин) – 8,725 г, рибоксин (инозин) – 2,0 г, метионин – 0,75 г, никотинамид – 0,25 г, и вспомогательные компоненты – натрия хлорид – 6,0 г, калия хлорид – 0,3 г, магния хлорид – 0,12 г, натрия гидроксид – 1,788 г, воду для инъекций до 1 литра, далее по тексту *комбинированный гепатопротекторный препарат*. Использовались следующие схемы назначения гепатопротекторных препаратов: суточная доза адеметионина – 800 мг, разведенная в 800 мл физиологического раствора, вводилась в два приема через 12 часов, внутривенно капельно со скоростью 5 мл/мин. (курс терапии 7 дней); суточная доза комбинированного гепатопротекторного препарата – 800 мл вводилась в два приема через 12 часов внутривенно капельно со скоростью 5 мл/мин. Суточная доза активных компонентов препарата при этом составляла: метионина 600 мг, янтарной кислоты 4,2 г, рибоксина 1,6 г, никотинамида 100 мг, меглумин 6,98 г, вспомогательных компонентов – натрия хлорид 4,8 г, калия хлорид 0,23 г, магния хлорид 0,1 г, натрия гидроксид 1,43 г, воды для инъекций 800 мл. Курс терапии составил 7 дней.

Для решения поставленных перед исследованием задач больные распределялись в следующие группы исследования:

- в первую группу (I) были включены 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин) с острым отравлением этанолом без сопутствующего алкогольного поражения печени, которые получали базовую терапию;
- вторую группу (II) составили 70 пациентов (57 мужчин и 13 женщин) с острым

отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, которые получали только базовую терапию;

– третья группа больных (III) – 47 пациентов (40 мужчин и 7 женщин) с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени – наравне с базовой терапией получали адеметионин;

– в четвертую группу больных (IV) вошли 49 пациентов (42 мужчины и 7 женщин) с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, которые получали базовую терапию и комбинированный гепатопротекторный препарат.

Методы исследования. Для обследования больных использовались общепринятые клинические методы обследования: осмотр, аускультация, перкуссия, пальпация, термометрия тела. Тяжесть комы определяли по шкале Глазго («Glasgow Coma»). Оценка тяжести и динамика состояния больных проводилась по шкале APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation). Лабораторные исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Всем больным проводились стандартные клинические пробы – гемограмма (гематологический анализатор КХ 21, Япония) и клинический анализ мочи (анализатор мочи скрининговый «Urisys 1100», Roche Diagnostics GmbH, Венгрия). Биохимическое исследование крови проводилось на анализаторе «COBAS INTEGRA 800 PLUS» (Roshe, Швейцария) и определяло содержание общего белка и белковых фракций, липидный спектр крови, уровень ферментемии. Оценивалось состояние свертывающей системы крови на приборе «СТА Compact», (Франция). Перечисленные исследования проводились при поступлении больных в стационар, на 3, 5 и 7 дни исследования. При поступлении больным проводилось химико-токсикологическое исследование крови и мочи, которое заключалось в определении концентрации этилового алкоголя методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «КРИСТАЛЛ 2000М» (СКБ «Хроматэк», Россия). Все больные были обследованы на маркеры вирусных гепатитов В, С.

Исследование состояния антиоксидантной системы и интенсивности процессов перекисного окисления липидов проводилось при поступлении больных в стационар, на 3 день и на 5 сутки терапии. Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) определяли методом G.L. Ellman (1959) в модификации С.И. Глушкова (2007). Для определения концентрации малонового диальдегида (МДА) был использован метод M.Uchiyama [245]. Активность глутатион-пероксидазы (ГП) определялась по методу А.Н.Гавриловой и Н.Ф.Хмары (1986), каталазы – по М.А.Королюку (1988). Расчет активности ферментов производился на грамм гемоглобина (в гемолизате эритроцитов).

Инструментальные методы исследования применялись для диагностики осложнений и контроля эффективности лечения. Для уточнения диагноза при поступлении и контроля лечения (на 7 сутки) всем больным было проведено ультразвуковое исследование печени (ультразвуковой аппарат GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия). Больным с нарушениями функции внешнего дыхания проводили рентгенографию органов грудной клетки и по показаниям диагностическую и санационную фибробронхоскопию.

В работе использовался ряд расчетных показателей: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа (1941 г), лабораторный индекс (ЛИ), отражающий тяжесть функционального поражения печени (Т.Н. Калачнюк, 2011 г), альбумин-глобулиновый коэффициент (АГК) и коэффициент де Ритиса.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0.

Количественные показатели представлены в виде: $X = M \pm m$, где X – показатель, M – среднее, m – среднее квадратичное отклонение. Качественные показатели представлены в виде частот и долей встречаемости признака. Оценка значимости различия проводилась непараметрическими методами: между независимыми группами она проводилась при помощи U-критерия Манна-Уитни, ANOVA по Краскела-Уоллиса; между зависимыми (до и после лечения внутри одной группы) – при помощи критерия Вилкоксона, критерия знаков, ANOVA по Фридмену. Для сравнения качественных признаков в независимых группах использовался χ^2 критерий – для оценки частоты появления признака, который работает при $n > 5$. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовался точный критерий Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Особенности течения острых отравление этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. С целью определения особенностей клинической картины острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени был проведен сравнительный анализ клинических данных больных с острым отравлением этанолом не имеющих алкогольного поражения печени (I группа) и больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени (АЖДП) (II группа) (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный межгрупповой анализ основных клинических показателей больных с острым отравлением этанолом без АЖДП (I группа, $n=30$) и больных с отравлением этанолом и АЖДП (II группа, $n=70$)

| Показатели | I группа АЖДП (–) | II группа АЖДП (+) | p-уров. |
|--|------------------------|------------------------|--------------|
| Этанол в крови, ‰ | 3,4±0,1 | 3,5±0,2 | 0,577 |
| Этанол в моче, ‰ | 2,9±0,1 | 3,4±0,2 | 0,500 |
| Пол муж /жен, чел | 25/5 | 57/13 | 0,821 |
| Возраст, лет | 31,2±1,3 ^{**} | 43,8±1,1 ^{**} | 0,000 |
| Шкала Глазго, балл | 4,5±0,2 [*] | 6,1±0,3 [*] | 0,012 |
| Продолжительность комы, часы | 6,9±0,2 ^{**} | 4,2±0,2 ^{**} | 0,000 |
| Судорожный синдром, чел (%) | – | 12 (17%) [*] | 0,016 |
| Внебольничная пневмония, гнойный эндобронхит, чел (%) | – | 11 (16%) [*] | 0,022 |
| Тест SAGE, балл | 1,2±0,09 ^{**} | 3,7±0,07 ^{**} | 0,000 |
| Шкала ПАС, балл | 2,5±0,4 ^{**} | 16,6±0,3 ^{**} | 0,000 |
| Сетка LeGo, балл | 1,1±0,05 ^{**} | 10,2±0,4 ^{**} | 0,000 |
| Период «ежедневного употребления» алкоголя, дни | 1,2±0,1 ^{**} | 15,2±1,2 ^{**} | 0,000 |

Продолжение таблицы 1

| Показатели | I группа АЖДП (-) | II группа АЖДП (+) | p-уров. |
|--|------------------------|------------------------|--------------|
| APACHE II, бал | 16,3±0,4 ^{**} | 18,3±0,6 ^{**} | 0,017 |
| Частота развития делирия, чел (%) | – | 21 (30%) [*] | 0,001 |
| Нозокомиальная пневмония, чел (%) | – | 11 (16%) [*] | 0,022 |
| Длительность госпитализации, сутки | 2,1±0,4 ^{**} | 8,1±0,5 ^{**} | 0,000 |
| Примечание – Различие между группами [*] p<0,05; ^{**} p<0,01 | | | |

По уровню этанола в крови и в моче группы не имели достоверных отличий между собой ($p=0,577$; $p=0,500$). Также группы не отличались по соотношению мужчины/женщины ($p=0,821$). В обеих группах преобладали больные мужского пола (83% в I группе и 81% во II группе). Достоверное отличие отмечено в возрастной характеристике групп ($p<0,01$). Следует отметить, что в I группе пациентов отмечалось более глубокое нарушение сознания. Значения по шкале ком Глазго в этой группе больных на 27% ниже значений II группы исследования ($p<0,05$). Также выявлен более продолжительный период пребывания больных без АЖДП в коматозном состоянии (на 39,1%), в отличие от пациентов с АЖДП ($p<0,01$). Выявленные особенности острого периода отравления у больных с АЖДП – неглубокое нарушение сознания и быстрый регресс неврологической симптоматики при высоких концентрациях этанола в крови – может объясняться толерантностью к алкоголю у этих больных. У 12 больных (17%) II группы на догоспитальном этапе развивался судорожный синдром, тогда как в I группе больных с судорожным синдромом не было. У 16% больных (11 человек) II группы помимо поражений ЦНС при поступлении были выявлена легочная патология – пневмония и/или гнойный эндобронхит. В группе больных без АЖДП сопутствующей бронхо-легочной патологии выявлено не было. Немаловажные данные были получены при определении «алкогольного статуса» и «алкогольного анамнеза». Согласно опроснику CAGE более 95% пациентов с АЖДП систематически употребляли спиртные напитки, тогда как среди пациентов с острым отравлением этанолом без фоновой АЖДП лишь у 3 человек (9%) можно было заподозрить регулярное употребление алкоголя. Тяжелые постинтоксикационные алкогольные состояния (более 15 баллов по шкале ПАС) отмечали у 57 (82%) пациентов с АЖДП и у 2 (6%) пациентов без АЖДП. Комплекс физических симптомов, являющихся объективным критерием наличия хронической алкогольной патологии, отраженный в «сетке LeGo», был выявлен практически у всех пациентов с АЖДП. Причем, у 60 пациентов с АЖДП (в 85% случаев) мы определяли более 7 признаков. Анализ анамнестических данных показал, что все больные II группы на момент поступления длительно ежедневно злоупотребляли алкоголем (был «запой»). Наличие хронической алкогольной патологии отразилось в более тяжелом общесоматическом статусе пациентов с АЖДП, оцениваемое по шкале APACHE II ($p<0,05$). Особенностью течения острых отравлений этанолом у пациентов с АЖДП явилась высокая частота развития синдрома отмены алкоголя с делирием – 30% (21 пациент). У 16% больных (11 человек) заболевание осложнилось нозокомиальной пневмонией. У больных I группы данных осложнений не было. В свою очередь, развитие осложнений существенно продлило сроки госпитализации больных с АЖДП. Развитие тяжелого алкогольно-абстинентного синдрома с делирием и пневмонией увеличивало сроки госпитализации больных с сопутствующим алкогольным поражением печени в 4 раза.

Данные биохимического исследования крови пациентов с острым отравлением этанолом и АЖДП, которым проводилась стандартная базовая терапия (II группа) показывают, что соматогенный период отравления характеризуется длительно сохраняющимися метаболическими нарушениями, а также ухудшением ряда показателей на 3–5 сутки заболевания (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика биохимических показателей крови больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне базовой терапии (II группа)

| Показатель | контроль | 1 день | 3 день | 5 день | 7 день |
|--|------------|-----------|-------------|------------|------------|
| АСТ, Ед/л | 27,5±3,2 | 132,6±10 | 105,3±11** | 90,1±9** | 64,2±5** |
| АЛТ, Ед/л | 24,2±2,1 | 99,1±5,4 | 99,7±7,8 | 107,3±6,4 | 89,3±6,1 |
| ГГТП, Ед/л | 35,4±4,2 | 252,2±29 | 213,8±27** | 187,4±24** | 144,7±16** |
| Коэффициент де Ритиса | 1,1±0,2 | 1,4±0,06 | 1,1±0,06** | 1,0±0,06** | 0,8±0,06** |
| ЩФ, Ед/л | 85,7±9,2 | 93,8±7,3 | 85,5±5,1** | 87,4±6,3** | 76,5±3,4** |
| Мочевина, ммоль/л | 5,2±0,3 | 3,6±0,17 | 3,2±0,13 | 3,0±0,12** | 3,2±0,16* |
| ЛИ, усл.ед. | 136,4±12,1 | 228,4±8,3 | 208,2±10,3 | 197,2±10,1 | 168,3±7,2* |
| Лактат, ммоль/л | 1,7±0,4 | 4,3±0,9 | 4,5±0,9 | 4,1±0,8 | 2,6±0,4** |
| Альбумин, г/л | 48,8±0,5 | 38,3±0,4 | 34,4±0,6** | 36,8±0,7* | 37,4±0,7* |
| АГК | 2±0,05 | 1,29±0,05 | 1,20±0,04** | 1,22±0,05 | 1,24±0,05 |
| БуХЭ, Ед/л | 9528±212 | 7184±300 | 6349±239** | 6426±230** | 6452±264** |
| Примечание – * p<0,05 от исходных значений; ** p<0,01 от исходных значений | | | | | |

На фоне проведения стандартной базовой терапии острых отравлений этанолом больным с АЖДП в крови больных на 3 день лечения наблюдалось достоверное снижение уровня АСТ, ГГТП и ЩФ (p=0,000) и отсутствие существенного снижения АЛТ. Интенсивное снижение уровня АСТ и тенденция к увеличению активности АЛТ привело к реверсии коэффициента де Ритиса, то есть к смене его «сердечного» типа (коэффициент де Ритиса больше 1,0) на «печеночный» тип (коэффициент де Ритиса меньше 1,0). Динамика коэффициента де Ритиса показывает подключение компенсаторных механизмов поддержания энергетического обеспечения клеток, а именно задействование аминокислотных резервов – активацию глюкозо-аланинового шунта. На фоне ухудшения метаболических процессов наблюдалось снижение уровня мочевины. К 5 дню уровень мочевины достоверно снизился (p=0,007) относительно исходных значений. Исследование интегрального показателя функционального состояния печени – лабораторного индекса, показало его достоверное снижение только на 7 сутки лечения, что свидетельствует о низкой эффективности проводимой терапии в отношении печеночных нарушений. При поступлении у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП регистрировалось существенное увеличение уровня лактата. Его значения превышали нормальные показатели в 3,5–4 раза (4,3±0,14 ммоль/л). На 3 и 5 сутки исследования, практически, не произошло его снижения (4,5–4,1±0,15 ммоль/л). Достоверно уровень лактата снизился только к 7 дню исследования (2,6±0,4 ммоль/л). Анализ показателей белкового обмена показал существенные нарушения в белковом обмене у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в соматогенный период отравления. Выявлено достоверное снижение альбуминов на 3 день (p=0,002), 5 день (p=0,014) и 7 день исследования (p=0,036). Фракция альбуминов в течение 3 дней снизилась с 38,3±0,4 г/л до 34,4±0,6 г/л. Столь существенное снижение уровня альбумина может свидетельствовать о «сгорании» белков и об ухудшении

белоксинтезирующей функции печени. Динамика бутирилхолинэстеразы также отражала ухудшение белоксинтезирующих процессов в печени и показала существенную динамику снижения этого показателя ($p=0,000$). На 3 сутки заболевания альбумин-глобулиновый коэффициент достоверно снизился ($p=0,013$), что обусловлено снижением уровня альбуминов в крови, так как уровень глобулинов крови существенно не изменился.

Результаты исследования состояния антиоксидантной системы и активности ПОЛ у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне проведения базовой терапии (II группа) в течении 5 дней заболевания показали, что базовая терапия не обладает достаточной эффективностью в отношении антиоксидантных нарушений (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика показателей антиоксидантной системы и активности процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени на фоне проведения базовой терапии

| Показатель | контроль | 1 день | 3 день | 5 день |
|--|-----------|------------|------------|-------------|
| ВГ, мкмоль/г Нб. | 7,08±0,38 | 3,21±0,32 | 4,01±0,32 | 4,101±0,321 |
| ГП, мин/(мин×гНб) | 6,42±0,65 | 3,12±0,543 | 4,32±0,33 | 4,12±0,63 |
| Каталаза, ммоль/(мин×гНб) | 37,93±3,4 | 25,32±3,38 | 25,22±2,48 | 24,3±1,33 |
| МДА, нмоль/г×Нб | 3,54±0,61 | 8,21±1,45 | 8,91±1,43 | 7,52±1,75 |
| Примечание – * $p<0.05$ от исходных значений | | | | |

При исследовании ферментов антиперекисной защиты, в частности, активности глутатион-пероксидазы и каталазы в эритроцитах больных с АЖДП было выявлено сохранение низкой активности ферментов и концентрации восстановленного глутатиона на протяжении всего запланированного периода наблюдения (5 дней). Исследование активности процессов перекисного окисления липидов по концентрации МДА в эритроцитах больных с острыми отравлениями этанолом на фоне АЖДП показало выраженное его повышение по сравнению с данными контрольной группой на протяжении всего периода исследования. По всей видимости, интенсивность свободнорадикальных процессов у этих больных, ввиду истощения резервов антиоксидантной мощности, достигала критического уровня.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что на 3–5 день заболевания у больных с отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, не смотря на проведение базовой терапии, отмечается ухудшение белоксинтетической и детоксикационной функции печени (гиперлактатемия, снижение уровня альбуминов, бутирилхолинэстеразы, мочевины). Также показана несостоятельность антиоксидантной системы на протяжении 5 дней заболевания. Особенностью клинической картины острых отравлений этанолом у больных с АПП является высокий риск развития алкогольного делирия (30%) и нозокомиальной пневмонии (16%). На наш взгляд, своевременное назначение гепатопротекторных препаратов для восстановления функциональной активности печени и антиоксидантная коррекция может существенно улучшить результат лечения больных с острым отравлением этанолом и АЖДП. С этой целью мы проанализировали результаты лечения больных, которые наравне с базовой терапией получали адеметионин или комбинированный гепатопротекторный препарат.

Влияние гепатопротекторной терапии на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Оценивая эффективность включения гепатопротекторных препаратов в лечение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени, мы проанализировали данные клинико-

биохимического обследования больных в группах II, III и IV (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика биохимических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

| Показатель | Группа | 1 день | 3 день | 5 день | 7 день |
|--|------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| АСТ, Ед/л | II группа | 132,6±10 | 105,3±11 ^{^^} | 90,1±9,3 ^{^^} | 64,2±5,4 ^{^^} |
| | III группа | 97,3±10 ^{**} | 93,4±13 | 90,1±15 | 76,7±10 [^] |
| | IV группа | 97,8±13 ^{**} | 84,1±9,3 | 80,5±9,5 | 83,1±14 |
| АЛТ, Ед/л | II группа | 99,1±5,4 | 99,7±7,8 | 107,3±6,4 | 89,3±6,1 |
| | III группа | 73,4±6,5 ^{**} | 70,4±5,4 ^{^*} | 70,1±5,1 ^{*#} | 61,5±6,5 ^{^^**} |
| | IV группа | 71,7±6,3 ^{**} | 64,3±5,1 ^{^*} | 60,5±5,4 ^{^^**#} | 54,1±5,2 ^{^^**} |
| ГГТП, Ед/л | II группа | 252,2±29 | 213,8±27 ^{^^} | 187,4±24 ^{^^} | 144,7±16 ^{^^} |
| | III группа | 219,4±52 | 230,5±40 | 141,7±24 | 133,5±25 |
| | IV группа | 329,4±81 | 249,2±40 [^] | 173,4±26 ^{^^} | 181,3±31 ^{^^} |
| Коэффициент де Ритиса | II группа | 1,4±0,1 | 1,1±0,1 ^{^^} | 1,0±0,06 ^{^^} | 0,8±0,06 ^{^^} |
| | III группа | 1,3±0,1 | 1,5±0,1 [*] | 1,4±0,1 ^{**} | 1,3±0,1 ^{**} |
| | IV группа | 1,2±0,1 | 1,6±0,1 ^{**} | 1,5±0,1 ^{**} | 1,2±0,1 ^{**} |
| Лактат ммоль/л | II группа | 4,3±0,9 | 4,5±0,9 | 4,1±0,8 | 2,6±0,12 ^{^^} |
| | III группа | 4,1±0,8 | 3,5±0,3 | 3,2±0,4 [^] | 2,9±0,5 ^{^^} |
| | IV группа | 5,1±0,3 | 2,9±0,3 ^{^^*} | 2,2±0,3 ^{^^**} | 2,1±0,4 ^{^^} |
| Мочевина ммоль/л | II группа | 3,6±0,2 | 3,2±0,1 | 3,0±0,1 ^{^^} | 3,2±0,2 [^] |
| | III группа | 3,7±0,3 [*] | 3,0±0,3 [^] | 3,4±0,3 | 3,8±0,4 |
| | IV группа | 3,4±0,3 | 3,6±0,2 | 3,6±0,3 | 3,8±0,3 |
| Альбумин, г/л | II группа | 38,3±0,4 | 34,4±0,6 ^{^^} | 36,8±0,7 [^] | 37,4±0,7 [^] |
| | III группа | 44,3±0,9 ^{**} | 41,3±1,1 ^{**} | 40,4±1,4 | 41,4±1,3 [*] |
| | IV группа | 39,1±0,8 | 41,2±1,1 ^{**} | 40,3±0,8 | 42,2±0,8 |
| АГК | II группа | 1,29±0,05 | 1,20±0,04 [^] | 1,22±0,05 | 1,24±0,05 |
| | III группа | 1,65±0,15 [*] | 1,47±0,07 ^{**} | 1,47±0,1 [*] | 1,62±0,13 ^{**} |
| | IV группа | 1,54±0,24 | 1,55±0,07 ^{**} | 1,58±0,15 [*] | 1,54±0,15 |
| ЛИ | II группа | 228,4±8,3 | 208,5±10 | 197,2±10 | 168,7±7,4 [^] |
| | III группа | 212,7±25 | 205,3±23 | 196,4±21 | 165,2±11 [^] |
| | IV группа | 236,1±26 | 204,6±13 | 188,7±14 [^] | 121,4±18 ^{^^#} |
| Примечания: 1 Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных 2 Межгрупповые отличия: * p<0,05 от II группы ** p<0,01 от II группы; # p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами | | | | | |

Активность АСТ достоверно снизилась во II группе уже на 3 день (p=0,000), а в III и в IV группах только на 7 день терапии (p=0,011, p=0,009). К 7 дню терапии уровень АСТ снизился во II группе на 52%, в III группе на 22%, в IV группе на 15%. Менее существенное снижение активности фермента АСТ в группах больных, которые получали гепатопротекторную терапию, может свидетельствовать о сохранении высокой активности метаболических процессов.

Исследуемые группы существенно отличались по динамике уровня АЛТ. Во II группе сохранялась высокая активность этого фермента на всем протяжении исследования. В III и в IV группах активность этого фермента четко снижалась на 3 день ($p=0,009$, $p=0,029$), на 5 день ($p=0,002$, $p=0,000$) и на 7 день терапии ($p=0,002$, $p=0,001$). На 3 день исследования активность АЛТ в III и в IV группах ниже значений II группы ($p=0,026$, $p=0,014$). На 5 день активность АЛТ в IV группе заметно ниже значений II группы ($p=0,010$) и значений III группы ($p=0,034$), что показывает большую эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата.

При поступлении у всех исследуемых больных выражено повышение уровня ГГТП. В процессе лечения отмечалось снижение активности ГГТП во всех группах, однако достоверно она снизилась только во II и в IV группах исследования ($p=0,000$, $p=0,005$). В процессе лечения активности ГГТП снизилась во II группе на 40%, в III группе на 36% и в IV группе на 45%. Более существенное снижение активности ГГТП в IV группе показывает эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата в регуляции метаболических процессов, что предотвращает задействование аминокислотных резервов в поддержании энергетических констант. Существенное отличие между группами выявлено по динамике изменений коэффициента де Ритиса. Во II группе мы наблюдали реверсию коэффициента де Ритиса на 5 день исследования. В III и IV группах, наоборот, происходило увеличение значений этого показателя на 3 и 5 сутки, что свидетельствует о сохранении метаболических процессов на высоком уровне и об отсутствии активации глюкозо-аланинового шунта. На 3, 5 и 7 сутки терапии отмечается статистически значимая разница между II группой и группами с гепатопротекторной терапией по значению коэффициента де Ритиса. Высокий уровень лактата является свидетельством тяжелых метаболических расстройств у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП. Уровень лактата достоверно снизился в IV группе уже с 3 суток ($p=0,004$), в III группе с 5 дня терапии ($p=0,05$) и во II группе достоверно уровень лактата снизился только на 7 день терапии ($p=0,000$). Причиной эффективной коррекции гиперлактатемии у больных IV группы является способность комбинированного гепатопротекторного препарата восстанавливать обменные процессы в клетках печени. Уровень мочевины достоверно снижался на 3 и 5 сутки терапии во II и в III группах, тогда как в IV группе больных уровень мочевины не снизился, что может свидетельствовать об отсутствии нарушений биосинтетических процессов в этой группе больных. Введение энергетических субстратов, которые включены в состав комбинированного гепатопротекторного препарата (янтарная кислота, никотинамид, рибоксин), поддерживает обменные процессы в клетках печени, что предупреждает ухудшение биосинтетических процессов.

Определяющим критерием эффективности гепатопротекторной терапии явилось её влияние на белковый обмен у больных с отравлением этанолом и АЖДП. Исходный уровень альбумина в III группе существенно превышал значения II группы ($p<0.01$), что, возможно, и определяло его более высокие значения на 3 и 7 день терапии. На 3 сутки терапии во II группе уровень альбумина снизился, тогда как в IV группе больных он повышался. Причиной отсутствия снижения уровня альбуминов в IV группе больных является предупреждение ухудшений белкового обмена и поддержание белоксинтезирующей функции печени при включении в состав терапии комбинированного гепатопротекторного препарата. При исследовании альбумин-глобулинового коэффициента отмечено его снижение на 3 и 5 сутки во II и в III группах. В IV группе он не снижался и на 3 и 5 сутки зарегистрированы его достоверно более высокие значения относительно II и III групп исследования ($p<0.01$).

На фоне проведения терапии значения лабораторного индекса (ЛИ) во всех исследуемых группах снижались. Достоверное снижение лабораторного индекса во II и III группах исследования было отмечено на 7 сутки без отличий между этими группами. В IV группе исследования достоверное снижение ЛИ относительно исходных значений определялось уже с 5 дня терапии. На 7 день выявлена межгрупповая разница – между II и IV группой ($p=0,034$) и между III и IV группой ($p=0,05$).

В проведенном исследовании выявлено положительное влияние гепатопротекторной терапии на состояние показателей системы антиоксидантной защиты и интенсивность процессов перекисного окисления у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени (Таблица 5)

Таблица 5 – Динамика показателей антиоксидантной системы и продуктов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

| Показатель | Группы | 1 день | 3 день | 5 день |
|----------------------------|------------|------------|------------------------|--------------------------|
| ВГ, мкмоль/г Нб | II группа | 3,21±0,32 | 4,01±0,42 | 4,101±0,321 |
| | III группа | 3,56±0,39 | 5,08±0,37 | 5,42±0,68 ^{^*} |
| | IV группа | 3,87±0,37 | 4,98±0,23 | 5,31±0,48 ^{^*} |
| ГП, ммоль/(мин×г Нб) | II группа | 3,12±0,543 | 3,52±0,33 | 3,22±0,53 |
| | III группа | 2,91±0,8 | 3,68±0,81 | 4,52±0,51 ^{^*} |
| | IV группа | 3,08±0,74 | 4,11±0,78 | 4,46±0,51 ^{^*} |
| МДА, нмоль/г Нб | II группа | 8,21±1,45 | 8,91±1,43 | 7,52±1,75 |
| | III группа | 8,21±0,78 | 5,23±0,86 [^] | 4,21±0,83 ^{^*} |
| | IV группа | 7,84±0,96 | 4,95±0,89 [^] | 4,72±0,72 ^{^*} |
| Каталаза, ммоль/(мин×г Нб) | II группа | 25,32±3,38 | 25,2±2,32 | 24,3±1,33 |
| | III группа | 28,48±2,14 | 31,53±3,24 | 35,03±2,11 ^{^*} |
| | IV группа | 25,61±3,21 | 30,43±3,87 | 32,27±3,11 ^{^*} |

Примечания:

1 Внутригрупповые отличия [^] $p<0,05$ от исходных данных ^{^^} $p<0,01$ от исходных данных;

2 Межгрупповые отличия: * $p<0,05$ от II группы ** $p<0,01$ от II группы; # $p<0,05$ между III и IV группами ## $p<0,01$ между III и IV группами.

В результате применения гепатопротекторной терапии концентрация МДА, начиная с 3 суток, снижается и во II группе и в III группе больных. К 5 дню уровень МДА в этих группах был уже достоверно ниже значений группы больных, которым проводилась терапия без гепатопротекторных препаратов. Снижение активности процессов ПОЛ связано, по всей видимости, с восстанавливающим действием обоих гепатопротекторных препаратов на состояние антиоксидантной системы. Концентрация ВГ, активность ГП и каталазы в эритроцитах пациентов III и IV групп на 3 сутки имели выраженную тенденцию к повышению по сравнению с исходными данными. На 5 сутки активность этих ферментов в эритроцитах больных III и IV групп, достоверно превышала исходные данные и значения больных II группы. Достоверных отличий между группой больных, получавших адеметионин, и группой больных, получавших комбинированный гепатопротекторный препарат, не отмечалось. Таким образом,

применение метионинсодержащих гепатопротекторных препаратов эффективно корригирует нарушения в антиоксидантной системе и снижает интенсивность процессов перекисного окисления в эритроцитах больных с острым отравлением этанолом с АЖДП.

Нами было отмечено более благоприятное течение заболевания в группе больных, которые получали дополнительно к базовой терапии комбинированный гепатопротекторный препарат (IV группа). Для выявления достоверности полученных результатов, мы провели статистическую обработку данных по частоте развития осложнений – алкогольного делирия и нозокомиальной пневмонии (χ^2 критерий), а также по продолжительности сроков лечения (U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 6).

Таблица 6 – Влияние гепатопротекторной терапии на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени

| Показатель | АЖДП (+) (II группа) | АЖДП (+) (III группа) | АЖДП (+) (IV группа) |
|---|-------------------------|-------------------------------|---|
| Терапия | Базовая терапия | Базовая терапия + адеметионин | Базовая терапия + комбинированный гепатопротекторный препарат |
| Продолжительность комы, часы | 4,21±0,15 | 4,43±0,2 | 4,39±0,17 |
| Частота развития алкогольного делирия, чел (%) | 21 (30%) | 14 (30%) | 6 (12%)*# |
| Нозокомиальная пневмония, чел (%) | 11 (16%) | 6 (13%) | 3 (6%) |
| Сроки лечения, сут | 8,1±0,5 | 8,8±1 | 6,4±0,4 [#] |
| Примечание – Межгрупповые отличия: *p<0,05 от II группы **p<0,01 от II группы; #p<0,05 между III и IV группами ##p<0,01 между III и IV группами | | | |

Высокий процент развития алкогольного делирия (30%) отмечен во II группе (21 больной) и в III группе (14 больных). В группе больных, получавших наравне с базовой терапией комбинированный гепатопротекторный препарат (IV группа), частота развития алкогольного делирия составила 12% (6 больных). Проведенный сравнительный анализ (U-критерий Манна-Уитни) показал статистически значимую разницу по частоте развития алкогольного делирия между II и IV группами (p=0,02) и между III и IV группами (p=0,04). Состояние больных с алкогольным делирием нередко осложнялось нозокомиальной пневмонией. В нашей работе было зафиксировано развитие осложнения у 11 пациентов (16%) из II группы, у 6 пациентов (13%) III группы и у 3 пациентов (6%) из IV группы. Статистически значимой разницы по частоте развития нозокомиальной пневмонии в группах больных с острым отравлением этанолом и АЖДП получено не было (II-III группы p=0,66; II-IV группы p=0,11; III-IV группы p=0,27). Различия в группах по частоте развития осложнений отразились на продолжительности пребывания больных в стационаре. Длительность госпитализации больных II группы составила 8,1±0,5 суток, больных III группы 8,8±1,0 суток и больных IV группы 6,4±0,4 суток.

Таким образом, было показано, что включение в состав терапии острых отравлений этанолом комбинированного гепатопротекторного препарата улучшает клиническое течение заболевания, достоверно снижает вероятность развития алкогольного делирия и сокращает сроки стационарного лечения больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсическое действие этанола оказывает существенное влияние на метаболические процессы в организме. Метаболический потенциал этанола достаточно высок, что и формирует развитие определенной зависимости метаболических путей от этанола при его регулярном употреблении. Прекращение поступления этанола, резкое снижение его концентрации на фоне проведения детоксикационной терапии приводят к субстратной недостаточности энергетических путей клеток, в результате чего страдают биосинтетическая и детоксикационная функции печени. Эта особенность метаболизма должна учитываться в лечении больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.

Результаты настоящей работы показывают, что с момента поступления больных с острым отравлением этанолом в стационар тяжесть их состояния определялась не только специфическим нейротоксическим действием этанола, но и метаболическими нарушениями, вызванными длительным воздействием этанола на организм. Было показано, что больные с алкогольным поражением печени имеют высокую толерантность к алкоголю. Быстрое восстановление сознания часто служит причиной недооценки состояния больных при госпитализации. В работе акцентировано внимание на отягощенном алкогольном анамнезе у данной категории больных, что подтверждалось данными объективного осмотра и анамнестическими сведениями. Этот факт важен с позиции прогноза исхода заболевания. Терапия, ориентированная только на выведение яда, зачастую приводит к тяжелому абстинентному синдрому. Проведенная работа показала особенности клинической картины острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени – развитие в 17% случаев судорожного синдрома и бронхо-лёгочной патологии, высокую вероятность (30%) развития алкогольного делирия. Обследование больных позволило получить данные, показывающие ухудшение ряда показателей биосинтетических и детоксикационных процессов в клетках печени в соматогенный период отравления. Это длительно сохраняющаяся гиперлактатемия, снижение уровня альбуминов, бутирилхолинэстеразы, мочевины, сохранение высокой активности АЛТ и ГГТП и снижение показателей антиоксидантной системы.

Проведенное исследование установило влияние комбинированного гепатопротекторного препарата на многие звенья метаболизма, что подтверждалось динамикой биохимических показателей. Отмечалась быстрая коррекция гиперлактатемии, эффективное снижение активности АЛТ, отсутствие снижения уровня альбуминов и концентрации мочевины в соматогенный период отравления. Улучшение клинического течения заболевания заключалось в снижении частоты развития алкогольного делирия и сокращении сроков лечения больных. Лечение адеметионином приводило к улучшению биохимических показателей крови и снижению степени антиоксидантных нарушений, но не оказало положительного влияния на клиническое течение заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что наряду с дезинтоксикационной терапией больным с острым отравлением этанолом и сопутствующей алкогольной жировой дистрофией печени необходимо проводить гепатопротекторную терапию. Преимуществом в этом случае обладают комплексные препараты, которые не только восстанавливают целостность печеночных структур, но и корригируют обменные процессы, в результате чего клиническое течение заболевания проходит более благоприятно, существенно снижается вероятность развития осложнений и сокращаются сроки лечения.

Выводы

1. Особенностью клинической картины острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени является наличие признаков хронической алкогольной патологии и высокий риск развития алкогольного делирия (30%), что существенно увеличивает сроки стационарного лечения с $2,1 \pm 0,4$ дней до $8,1 \pm 0,5$ суток ($p < 0,01$).

2. Острые отравления этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени протекают с выраженными нарушениями углеводного, белкового и липидного обменов и свободнорадикального окисления. Это проявилось в повышении уровня лактата ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,05$), снижении общего белка ($p < 0,05$), альбумина ($p < 0,01$), бутирилхолинэстеразы ($p < 0,01$), восстановленного глутатиона ($p < 0,01$), активности глутатион-пероксидазы ($p < 0,05$), каталазы ($p < 0,05$) и повышении малонового диальдегида ($p < 0,05$) при сравнении с данными контрольной группы и больных с острым отравлением этанолом не имеющих сопутствующего алкогольного поражения печени.

3. Соматогенный период отравления острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени характеризуется ухудшением биосинтетической функции печени, что отражается в снижении на 3–5 сутки заболевания уровня альбумина ($p < 0,01$), бутирилхолинэстеразы ($p < 0,01$) и мочевины ($p < 0,01$).

4. Включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени гепатопротекторного препарата – адеметионин, эффективно корректирует антиоксидантные нарушения, что проявляется в увеличении концентрации восстановленного глутатиона ($p < 0,05$), активности глутатион-пероксидазы ($p < 0,05$), каталазы ($p < 0,05$) и снижении на 5 сутки терапии концентрации малонового диальдегида ($p < 0,05$), но не предупреждает ухудшение белкового и углеводного обменов в соматогенный период отравления.

5. Включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол, предупреждает ухудшение биосинтетических процессов в печени, что проявилось отсутствием снижения уровня альбуминов и мочевины на 3 и 5 день заболевания, эффективным снижением уровня аланинаминотрансферазы и лактата на 3 день терапии ($p < 0,01$), снижением триацилглицеридов на 7 день терапии ($p < 0,05$) и оказывает антиоксидантное действие, что приводит к увеличению концентрации восстановленного глутатиона ($p < 0,05$), активности глутатион-пероксидазы ($p < 0,05$), каталазы ($p < 0,05$) и снижению концентрации малонового диальдегида ($p < 0,05$).

6. Коррекция метаболических нарушений с помощью комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол, оказывает положительное влияние на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени, что проявляется снижением частоты развития алкогольного делирия с 30% до 16% и сокращением сроков лечения с 8,8 суток до 6 дней.

Научно-практические рекомендации

1. При оказании помощи больным с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени важно определять длительность приема алкоголя и наличие признаков хронического алкоголизма у больного (тест CAGE, шкала ПАС, сетка LeGo).

Полученные данные помогут дифференцированно подходить к организации наблюдения и тактики лечения больных.

2. Наличие у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, указаний на отягощенный алкогольный анамнез (наличие признаков хронического алкоголизма и «запоя») и выявленные метаболические нарушения (гиперлактатемия, трансаминаземия) предполагают высокий риск развития алкогольного делирия. Поэтому следует обращать особое внимание организации наблюдения за больными и готовности оказания соответствующей медицинской помощи. Объем обследования больных должен обеспечить достаточную информативность о динамике метаболических нарушений.

3. Особенности лабораторной диагностики метаболических нарушений у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени заключаются в назначении дополнительного обследования – определение уровня лактата, альбуминов, бутирилхолинэстеразы, триацилглицеридов и активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ, ГГТП).

4. В комплекс терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени, при наличии метаболических нарушений – гиперлактатемия и трансаминаземия (повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП в пределах трех-пятикратного увеличения) показано назначение гепатопротекторной терапии. Рекомендовано назначение инфузионного комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол. Ремаксол вводится в дозе 10 мл на кг массы тела в сутки внутривенно капельно со скоростью 40–60 капель в минуту в два приема с интервалом 12 часов. Рекомендуемый курс терапии 5–7 дней, при нормализации уровня лактата и отсутствии признаков ухудшений белкового обмена (снижение концентрации альбумина и бутирилхолинэстеразы). Также больным рекомендовано продолжить амбулаторное лечение и наблюдение у нарколога и гепатолога.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным представляется дальнейшее изучение эффективности гепатопротекторной терапии в лечении острых отравлений этанолом у больных с сопутствующим алкогольным поражением печени. Следует оценить клиническую эффективность других гепатопротекторных препаратов применение которых находит широкое применение в медицине – препаратов группы эссенциальных фосфолипидов и силимарина. Также целесообразным является исследование эффективности меньших доз (5 мл/кг в сутки) комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК

1. Шикалова, И.А. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом / И.А. Шикалова, В.В. Шилов, С.А. Васильев, А.Т. Лоладзе // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Том 112. – №1. – С. 45–48.

2. Шикалова, И.А. Особенности фармакологической коррекции острых токсических гепатопатий у больных с тяжелыми формами острых отравлений алкоголем / И.А. Шикалова, В.В. Шилов, С.А. Васильев, А.Т. Лоладзе // Клиническая медицина. – 2012. – №1. – С. 60–64.

3. Шикалова, И.А. Фармакологическая коррекция токсических поражений печени у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом / И.А. Шикалова, В.В. Шилов, С.А. Васильев, Б. В. Батоцыренов, А.Т. Лоладзе // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Том 75. – №4. – С. 30–34.

4. Шикалова, И.А. Сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени / И.А. Шикалова, Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Б. В. Батоцыренов, А.Л. Коваленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Том 78. – №4. – С. 25–28.

Другие публикации

1. Шикалова, И.А. Современные подходы фармакологической коррекции метаболических нарушений при острых отравлениях этанолом, сопровождающихся токсическими гепатопатиями / И.А. Шикалова, В.В. Шилов, С.А. Васильев, А.Т. Лоладзе // Научные тезисы XII Съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. – Москва, 2010. – С. 486.

2. Шикалова, И.А. Острые токсические алкогольные поражения печени и их фармакологическая коррекция / И.А. Шикалова, В.В. Шилов, С.А. Васильев // Материалы Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии». – СПб., 2011. – С. 172–173.

3. Шикалова, И.А. Сравнительная оценка клинической эффективности ремаксола и адеметионина у больных с острыми отравлениями этанолом, осложненными токсическими поражениями печени / И.А. Шикалова, В.В. Шилов, Б.В. Батоцыренов, А.Ю. Андрианов, С.А. Васильев, А.Т. Лоладзе // Georgian Medical News. – 2012. – №4 (205) – С. 38–44.

4. Шикалова, И.А. Токсические поражения печени и их коррекция при тяжелых формах острых отравлений этанолом / И.А. Шикалова, Б.В. Батоцыренов, В.В. Шилов, С.А. Васильев, Р.Л. Колпаков, И.В. Неженцева // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – №5. – С. 63–67.

5. Шикалова, И.А. Лечение токсической гепатопатии при острых тяжелых отравлениях этанолом в условиях реанимации / И.А. Шикалова, Р.Л. Колпаков // Эфферентная терапия. – 2014. – Том 20. – № 1. – С. 96–97.

6. Шикалова, И.А. Особенности терапии алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольной поливисцеропатии / И.А. Шикалова, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин, И.В. Неженцева // Эфферентная терапия. – 2015. – Том 21. – № 5. – С. 55.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

| | | |
|-----------|---|--|
| АГК | — | Альбумин-глобулиновый коэффициент |
| АЖДП | — | Алкогольная жировая дистрофия печени |
| АЛТ | — | Аланинаминотрансфераза |
| АПП | — | Алкогольное поражение печени |
| АСТ | — | Аспартатаминотрансфераза |
| БуХЭ | — | Бутирилхолинэстераза |
| ВГ | — | Восстановленный глутатион |
| ГГТП | — | Гамма-глутамилтранспептидаза |
| ГП | — | Глутатионпероксидаза |
| ЛИ | — | Лабораторный индекс |
| МДА | — | Малоновый диальдегид |
| ПАС шкала | — | Шкала постинтоксикационных алкогольных состояний |
| CAGE тест | — | Тест «Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener» |