

ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

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

Г. А. Ливанов¹, И. А. Шикалова¹, А. Н. Лодягин¹,
Б. В. Батоцыренов¹, А. Л. Коваленко²

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка результатов использования метионинсодержащих гепатопротекторов ремаксола и адеметионина при лечении пациентов с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени. В исследовании включены 92 больных. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности гепатопротекторных препаратов, действующих комплексно, на функциональное состояние печени и одновременно снижающих степень метаболических расстройств. Данные эффекты, в свою очередь, сказываются на более благоприятном течении острых отравлений этанолом, что реализуется снижением частоты развития осложнений, а также сокращением сроков лечения.

Ключевые слова: острые отравления; этанол; алкогольное поражение печени; адеметионин; ремаксол.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острые отравления этанолом являются одной из ведущих причин экстренной госпитализации больных токсикологического профиля [3, 6]. Следует отметить, что тяжесть клинической картины у данной категории больных определяется не только дозой принятого этанола, но во многом обусловлена поражением органов и систем вследствие хронической алкогольной интоксикации. Известно, что этанол является одним из ведущих этиологических факторов поражения печени, по распространенности и социальной значимости занимающий второе место после острых и хронических заболеваний печени вирусной этиологии [5, 7]. В настоящее время наблюдается большое количество поступающих больных с алкогольным поражением печени (АПП) [2, 8]. Учитывая центральную роль печени в обменных процессах, можно предположить, что рациональная гепатопротекторная терапия позволит повысить эффективность лечения острых отравлений этанолом у больных с алкогольным поражением печени.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка влияния включения гепатопротекторов ремаксола и адеметионина в терапию острых отравлений этанолом на фоне алкогольного поражения печени на клиническое течение и показатели белкового и углеводного обменов.

¹ ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, дом 3.

² ФМБА ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в процессе лечения и обследования 92 больных с острыми отравлениями этанолом на фоне токсических поражений печени.

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) алкогольное поражение печени (эхографическая картина жировой инфильтрации печени и повышение уровня трансаминаз - АлТ и АсТ в 3 – 5 раз выше нормы (от 90 до 150 МЕ); 4) уровень этанола в крови выше 2,5 ‰. По данным УЗИ у больных отмечалась картина диффузных изменений ткани печени в виде повышения эхогенности и неоднородности структуры печени и гепатомегалия различной степени, подтверждающая наличие токсических поражений печени.

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).

Для решения поставленных задач больные с острым отравлением этанолом, сопровождающимся алкогольным поражением печени, были распределены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Первая (I) группа больных - 45 пациентов (38 мужчин и 7 женщин) наравне с базовой детоксикационной терапией получали адеметионин (гептрал). Во вторую (II) группу больных вошли 47 пациентов (40 мужчин и 7 женщин), кото-

рые получали базовую терапию и комбинированный гепатопротекторный препарат ремаксол, содержащий в своем составе янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, метионин.

Во время пребывания в стационаре пациентам проводилась комплексная терапия согласно федеральным клиническим рекомендациям “Токсическое действие алкоголя” [6].

Использовали следующие схемы назначения препаратов:

– больным I группы назначался адеметионин (“Гептрал” лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 400 мг, Hospira S. P. A., Италия) в суточной дозе 800 мг, разведенный в 800 мл 0,9 % раствора NaCl. Суточную дозу вводили в 2 приема через 12 ч внутривенно капельно со скоростью 40 – 60 капель в минуту. Препарат вводили в течение 7 дней;

– больные II группы получали ремаксол (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”), раствор для инфузий. Суточная доза делилась на 2 приема и вводилась через 12 ч по 400 мл внутривенно капельно со скоростью 40 – 60 капель в минуту в течение 7 дней.

Всем больным проводили стандартные клинические пробы – гемограмма (гематологический анализатор КХ 21, Япония) и клинический анализ мочи. Биохимическое исследование крови проводилось на анализаторе COBAS INTEGRA 800 PLUS (Roshe, Швейцария) и состояло из определения по общепринятым методикам следующих показателей: содержание общего белка, альбумина и глобулинов, глюкозы, лактата, мочевины и креатинина, а также энзимного спектра (АлТ, АсТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, амилаза, ЛДГ, псевдохолинэстераза). Перечисленные исследования проводили на 1, 3, 5 и 7 дни исследования.

Для оценки тяжести поражения печени нами использовался лабораторный индекс (ЛИ), предложенный в 2011 г. Т. Н. Калачнюк [4]. $ЛИ = 0,6$ (общий белок, г/л) + $0,02$ (ЩФ, МЕ) + $0,06$ (ГГТП, МЕ) + $0,4$ (АлТ, МЕ) + $0,51$ (АсТ, МЕ) + $0,28$ (прямой билирубин, мкмоль/л) + $0,54$ (гемоглобин, г/л) – $0,06$ (тромбоциты $\times 10^9$ /л). ЛИ позволяет получить представление о тяжести функционального поражения печени, особенно в случаях малосимптомного течения заболевания, и оценить динамику восстановления функциональной активности клеток печени в процессе лечения. Спектр вошед-

ших в лабораторный индекс биохимических и общеклинических показателей позволяет получить представление о морфологических изменениях в ткани печени без использования инвазивных методов. Нормальные значения ЛИ $113,15 \pm 8,1$ [4].

Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0.

Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Смирнова – Колмогорова. Проверка показала, что часть параметров не отклоняется от нормального распределения, часть – отклоняется, поэтому сравнительный анализ проводился с использованием непараметрических методов.

Значения полученных количественных показателей представлены в виде:

1. $X = M \pm m$, где X – показатель, M – среднее, m – среднее квадратичное отклонение в тех случаях, когда распределение значений показателя было близко к нормальному;

1.1. $X = M (s)$, где X – показатель, M – среднее, s – стандартное отклонение

2. $X = Me (25\%; 75\%)$, где Me – медиана, (25 %; 75 %) – интерквартильный интервал в тех случаях, когда распределение показателя нельзя было признать близким к нормальному.

Оценки полученных качественных показателей представлены в виде частот и долей встречаемости признака.

Оценку значимости различия проводили непараметрическими методами: между независимыми группами при помощи U-критерия Манна-Уитни, ANOVA по Краскелу-Уоллису, между зависимыми (до и после лечения внутри одной группы) – при помощи критерия Вилкоксона, критерия знаков, ANOVA по Фридмену.

Для сравнения качественных признаков для независимых групп использовали χ^2 критерий для оценки частоты появления признака, который работает при $n > 5$, в противном случае использовался точный критерий Фишера. Для сравнения качественных признаков зависимых групп (до и после лечения) использовали критерий Макнемара.

Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Таблица 1. Влияние гепатопротекторной терапии на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с алкогольным поражением печени ($M \pm m$)

Показатель	I группа (адеметионин)	II группа (ремаксол)	I - II группа p -уровень достоверности
Продолжительность комы, ч	$4,43 \pm 0,2$	$4,39 \pm 0,17$	0,99
Частота развития алкогольного делирия, человек (%)	14 (30%) [#]	6 (12%) [#]	0,04
Нозокомальная пневмония, человек (%)	6 (13%)	3 (6%)	0,27
Сроки лечения, сут	$8,8 \pm 1^{\#}$	$6,4 \pm 0,4^{\#}$	0,05

Отличия между I и II группами: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$ (критерий Краскела Уоллеса, Манна – Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Течение заболевания у больных с острым отравлением этанолом и сопутствующим АПП имело ряд клинических особенностей в зависимости от вида проводимой терапии (табл. 1).

Длительность коматозного периода в группах существенно не отличалась и составляла в среднем 4 – 5 ч. Статистически значимой разницы в группах по продолжительности коматозного периода не выявлено ($p = 0,99$).

У части больных с АПП соматогенный период отравления осложнился тяжелым алкогольно-абстинентным синдромом с развитием алкогольного делирия. Высокий процент развития алкогольного делирия отмечали в I группе (14 больных, 31,1 %). В группе больных, получавших наряду с базовой терапией комбинированный гепатопротекторный препарат ремаксол (II группа), частота развития алкогольного делирия составила 12,8 % (6 больных). Проведенный сравнительный анализ (критерий Краскола Уоллеса, Манна – Уитни) показал статистически значимую разницу по частоте развития алкогольного делирия между исследуемыми группами ($p = 0,04$).

В ряде случаев состояние больных с алкогольным делирием осложнялось нозокомиальной пневмонией. Развитие нозокомиальной пневмонии отмечали у 6 пациентов (13,3 %) I группы и у 3 пациентов (6,4 %) из II группы. Статистически значимой разницы по частоте развития нозокомиальной пневмонии у больных с острым отравлением этанолом и АПП в зависимости от состава гепатопротекторной терапии получено не было ($p = 0,27$).

Различия в группах по частоте развития осложнений отразились на средних значениях продолжительности госпитализации больных. Длительность госпитализации больных I группы составила ($8,9 \pm 1,0$) сут и больных II группы ($6,3 \pm 0,4$) сут ($p = 0,05$).

Таким образом, особенностью клинического течения острых отравлений этанолом у больных с фоновым АПП в зависимости от проводимой гепатопротекторной терапии явилось уменьшение частоты развития алкогольного делирия и пневмоний, а также уменьшение сроков лечения при включении в состав терапии ремаксола.

При исследовании показателей углеводного обмена статистически значимое снижение концентрации глюкозы в крови отмечено в обеих группах. В I группе достоверное снижение отмечено на 3 и 5 день терапии ($p = 0,003$, $p = 0,001$). Во II группе на 5 и 7 день ($p = 0,006$, $p = 0,007$). Отличий между группами по влиянию на уровень глюкозы на всем протяжении исследования отмечено не было.

Следует отметить, что у пациентов обеих групп отмечен высокий уровень лактата в крови – ($4,1 \pm 0,8$) ммоль/л в I группе и ($5,1 \pm 0,3$) ммоль/л у больных II группы, что являлось свидетельством тяжелых метаболических расстройств у больных с острыми отравлениями этанолом и АПП. Отмечено снижение уровня лактата во II группе уже начиная с 3 сут ($p = 0,004$), что, вероятно, объясняется механизмами действия включенных в состав ремаксола сукцината, никотинамида и рибоксина [1]. В I группе снижение лактата отмечали с 5 дня терапии ($p = 0,05$).

Определяющим показателем эффективности гепатопротекторной терапии явилось ее влияние на белковый обмен у больных с отравлением этанолом с сопутствующим АПП (табл. 2).

В динамике терапии отмечали статистически значимое снижение уровня общего белка плазмы крови у пациентов I группы с 5 дня ($p = 0,006$) и II группы – с 3 дня лечения ($p = 0,015$). Исходный уровень альбумина в плазме крови у пациентов I группы существенно превышал значения больных II группы ($p < 0,01$), что определяло его высокие значения на 3 и 7 день терапии. На 3 сут терапии в I группе отмечали снижение уровня аль-

Таблица 2. Динамика показателей углеводного, белкового обмена и лабораторного индекса у больных с острым отравлением этанолом и алкогольным поражением печени в зависимости от проводимой гепатопротекторной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Срок исследования			
		1 день	3 день	5 день	7 день
Глюкоза, ммоль/л	I	$6,0 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,2^{\wedge\wedge}$	$4,9 \pm 0,2^{\wedge\wedge}$	$5,3 \pm 0,4$
	II	$5,9 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2^{\wedge\wedge}$	$4,7 \pm 0,2^{\wedge\wedge}$
Лактат, ммоль/л	I	$4,1 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,4^{\wedge\#}$	$2,9 \pm 0,5^{\wedge\wedge}$
	II	$5,1 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3^{\wedge\wedge}$	$2,2 \pm 0,3^{\wedge\wedge\#}$	$2,0 \pm 0,4^{\wedge\wedge}$
Общий белок, г/л	I	$74,1 \pm 1,6$	$69 \pm 1,5$	$68 \pm 1,4^{\wedge\wedge}$	$69 \pm 1,5^{\wedge}$
	II	$74,5 \pm 1,4$	$70,0 \pm 1,1^{\wedge}$	$69,2 \pm 1,2^{\wedge}$	$70,3 \pm 1,3^{\wedge}$
Альбумин, г/л	I	$44,3 \pm 0,9^{\#}$	$41,3 \pm 1,1$	$40,4 \pm 1,4$	$41,4 \pm 1,3$
	II	$39,1 \pm 0,8^{\#}$	$41,2 \pm 1,1$	$40,3 \pm 0,8$	$42,2 \pm 0,8$
Альбумин-глобулиновый коэффициент	I	$1,65 \pm 0,15$	$1,47 \pm 0,07$	$1,47 \pm 0,1$	$1,62 \pm 0,13$
	II	$1,54 \pm 0,24$	$1,55 \pm 0,07$	$1,48 \pm 0,15$	$1,34 \pm 0,15$
ЛИ	I	$212,2 \pm 25,1$	$225,3 \pm 23,5$	$196,1 \pm 21,7$	$165,2 \pm 11,3^{\wedge}$
	II	$236,4 \pm 26,2$	$204,1 \pm 13,5$	$188,4 \pm 14,1^{\wedge}$	$121,2 \pm 18,1^{\wedge\wedge*}$

Внутригрупповые отличия: $^{\wedge}p < 0,05$ и $^{\wedge\wedge}p < 0,01$ от исходных данных; межгрупповые отличия: $^{\#}p < 0,05$ и $^{\#\#\#}p < 0,01$ между I и II группами.

бумина, тогда как во II группе отмечали его незначительное повышение. При исследовании альбумин-глобулинового коэффициента отмечена тенденция к его снижению на 3 и 5 сут в I группе относительно исходных значений. Во II группе не было отмечено его достоверного снижения относительно исходных значений.

В группе больных, получавших ремаксол, факт отсутствия снижения уровня альбумина, а напротив, его увеличение, является одним из наиболее важных показателей эффективности гепатопротекторной терапии.

Таким образом, данные биохимического обследования позволили показать эффективность терапии с применением гепатопротекторного препарата ремаксол. Выявлена более эффективная коррекция нарушений углеводного обмена с помощью ремаксола, по сравнению со стандартным гепатопротектором адemetионином. Наиболее значимым параметром гепатопротекторной терапии следует считать изменение белоксинтетической функции печени, определяемой по содержанию альбумина в крови. Если у больных I группы нами отмечено его снижение на 3 сут относительно исходных значений, то у больных II группы в эти же сроки мы наблюдали повышение уровня альбумина.

Интегральным показателем, характеризующим функциональное состояние печени, является лабораторный индекс. Динамика лабораторного индекса у пациентов I группы характеризовалась отсутствием достоверных отличий на 3 и 5 сут исследования относительно исходных значений (табл. 2). Достоверное его снижение в I группе исследования было отмечено на 7 сут. Во II группе исследования на 3 сут отмечали тенденцию к снижению данного показателя, на 5 и 7 сут отмечено его достоверное снижение относительно исходных значений.

Таким образом, наиболее выраженные позитивные изменения функционального состояния печени у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне АППП отмечали в группе больных с включением в терапию комплексного препарата ремаксол, состоящего из сукцината, рибоксина, никотинамида и метионина. Очевидно, что при коррекции алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями необходимо учиты-

вать тяжесть метаболических расстройств, принимающих непосредственное участие в патологических процессах. Комплексное воздействие, направленное на нормализацию метаболических процессов, а также участвующих в восстановлении функционального состояния печени, оказывает более выраженный клинический эффект, реализующийся как в более быстрой нормализации биохимических показателей, так и в более благоприятном клиническом течении острого отравления этанолом на фоне алкогольных поражений печени.

ВЫВОДЫ

1. При лечении острых отравлений этанолом на фоне алкогольных поражений печени наиболее эффективными являются комплексные препараты, снижающие тяжесть метаболических расстройств и действующих на улучшение функционального состояния печени.

2. Включение ремаксола в стандартную схему лечения острого отравления этанолом приводило к более выраженному улучшению клинического течения заболевания, что проявлялось в снижении частоты развития алкогольного делирия, сокращению сроков госпитализации и нормализации биохимических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Алехнович, К. К. Ильяшенко, А. Н. Ельков и др., *Общая реаниматол.*, 1(5), 58 – 60 (2009).
2. С. А. Белякин, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (2009).
3. Ю. Ю. Бонитенко, Г. А. Ливанов, Е. Ю. Бонитенко и др., *Острые отравления этанолом и его суррогатами*, Санкт-Петербург (2005).
4. Т. Н. Калачнюк, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2011).
5. Е. А. Кошкина, Н. И. Павловская, Р. И. Ягудина и др., *Наркология*, № 11, 24 – 31 (2009).
6. Е. А. Лужников, А. В. Сабаев, А. С. Ливанов, Е. Ю. Бонитенко, *Федеральные клинические рекомендации по лечению отравлений этанолом*, Москва (2013).
7. В. Н. Николаенко, *Наркология*, № 12, 8 – 10 (2002).
8. J. Hatton, J. A. Burton, H. Nash, et al., *Addiction*, 4 (104), 587 – 589 (2009).

Поступила 06.04.15

COMPARATIVE ESTIMATION OF THE EFFECTS OF REMAXOL AND ADEMETHIONINE ON CLINICAL TREATMENT AND DYNAMICS OF CARBOHYDRATE AND PROTEIN EXCHANGE IN PATIENTS WITH ACUTE ETHANOL POISONING ON THE BACKGROUND OF ALCOHOLIC LIVER DAMAGE

G. A. Livanov¹, I. A. Shikalova¹, A. N. Lodyagin¹, B. V. Batotsyrenov¹, and A. L. Kovalenko²

¹ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, ul. Budapeshtskaya 3, St. Petersburg, 192242 Russia

² Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019 Russia

Results of using methionine-containing hepatoprotectors remaxol and ademethionine in the clinical treatment of a group of 92 patients with acute ethanol poisoning on the background of alcoholic liver damage have been comparatively estimated. It is established that hepatoprotectors capable of simultaneously acting on the functional state of liver and decreasing the degree of metabolic disorders (carbohydrate and protein exchange) exhibit higher efficacy. These effects lead to more favorable course of acute ethanol poisoning treatment, with reduced frequency of complications and shorter period of recovery.

Keywords: acute poisoning; ethanol; alcoholic liver damage; ademethionine; remaxol.