

УДК 616.24-002.5:615.015.26:616.36-002(04)

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ И ИММУННО-МОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ПИРИДОКСИН-L-2-ПИРРОЛИДОН-5-КАРБОКСИЛАТА В ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, ВЫЗВАННОГО ОТРАВЛЕНИЕМ СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ

Королева М.В., Меркулов С.А.

ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1), e-mail: gastrc2007@mail.ru

Представлен ретроспективный анализ результатов обследования 60 больных токсическим гепатитом, вызванным отравлением суррогатами алкоголя, с целью выявления клинико-диагностических особенностей и разработки методов оптимизации терапии. Лабораторные исследования включали оценку иммунного статуса. Проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, рентгенограмма органов грудной клетки и фиброгастроуденоскопия (по требованию), 5 пациентам – аутопсия печени. Эффективность терапии оценивалась по индексу Lille, динамике клинико-лабораторных показателей. Выявлено, что для данной патологии характерны интермиттирующее клиническое течение с изнуряющим кожным зудом; выраженный внутрипеченочный холестаз с жировой или баллонной дистрофией гепатоцитов, инфильтрацией портальных трактов и очаговыми некрозами; гипербилирубинемия, цитолитический синдром, стойкий холестаз. Повышение доз преднизолона, урсосана, количества сеансов плазмафереза у большинства пациентов не дают ожидаемого положительного эффекта. Добавление к стандартной дезинтоксикационной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксила) позволяет снизить уровень общего билирубина, трансаминаз, оказывает иммуно-модулирующее влияние при назначении с момента поступления в стационар.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, токсический гепатит, лимфоциты, цитокины, холестатический синдром, цитолитический синдром, дезинтоксикационная терапия, метадоксил.

APPLICATION OF METADOXYL OF TREATMENT OF ALCOHOLIC HEPATITIS PATIENTS

Koroleva M.V., Merkulov S.A.

Volgograd State Medical University (400131, Volgograd, Square PavshikhBortsov, 1), e-mail: gastrc2007@mail.ru

The retrospective analysis of the survey results of 60 patients with toxic hepatitis caused by poisoning by alcohol substitutes is presented in order to identify clinical and diagnostic features and design optimization methods of therapy of this pathology. Laboratory studies included an assessment of the immune status. Ultrasound investigation of the abdominal cavity, electrocardiography, chest radiograph and fibrogastrroduodenoscopy were performed, 5 patients were made autopsy liver. Treatment efficacy was assessed by index Lille, dynamics of clinical and laboratory parameters. It is revealed that this pathology is characterized by intermittent clinical course with intense pruritus, pronounced intrahepatic cholestasis with fatty or ballooning degeneration of hepatocytes, infiltration of the portal tracts and focal necrosis, hyperbilirubinemia, cytolytic syndrome, persistent cholestasis. The increasingdoses of prednisolone,Ursosan, the number of sessions of plasmapheresisdid not give the expected positive effect. Addition of piridokisin-L-2-pyrrolidone-5-carboxylate (Metadoxyl) to the standard detoxification help to reduce the levels of total bilirubin, transaminases and make immune-modulating effect in the appointment after hospital admission.

Keywords: alcoholic hepatitis, chronic hepatitis, lymphocytes, cytokines, cholestatic syndrome, cytolytic syndrome, detoxification therapy, Metadoxyl.

Актуальность проблемы. Болезни, вызванные употреблением алкоголя, являются серьезной социально-экономической проблемой во всем мире. В настоящее время, согласно мировой статистике, смертность в связи с алкогольной интоксикацией занимает 3-е место, и от 20 до 40 % больных имеют расстройства, вызванные алкоголизацией [2,3,8]. В Российской Федерации, по имеющимся неполным данным, общее число жертв отравлений суррогатами

алкоголя оценивается в 10400 человек [4,5,6,10]. В Волгоградской области также нередко регистрируются случаи заболевания токсическим алкогольным гепатитом. По данным областного токсикологического центра за несколько месяцев 2011 года в клиники Волгограда и Волгоградской области госпитализировано 1237 человек с симптомами отравления суррогатами алкоголя, умерли 63 человека. Потерпевшие обращались с жалобами на выраженную слабость, зуд кожных покровов, отмечалась желтушность кожи и склер. В большинстве случаев, обратившиеся за помощью – это безработные, многие – лица без определенного места жительства, страдающие хронической алкогольной болезнью. Подавляющее число больных указывали, что употребляли алкогольные напитки, либо спиртосодержащие жидкости за 10 дней до развития указанных симптомов.

Подобное массовое заболевание по рекомендации Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию следует рассматривать как острое отравление веществом гепатотоксического действия (предположительно – полигексаметиленгуанидин гидрохлорид) с отнесением по МКБ 10 в рубрику Т 65.8 (если название уточнено) или Т 65.9 (если точное название неизвестно), осложнившееся токсической гепатопатией различной степени тяжести, протекающей по типу холестатического гепатита [1,7,9].

Цель исследования. На основании комплексного клинико-лабораторного и морфологического обследования установить особенности течения и диагностики токсических гепатитов, вызванных отравлением суррогатами алкоголя, и разработать методы оптимизации терапии данной патологии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 40 пациентов отделения гастроэнтерологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 25 г. Волгограда, госпитализированных по поводу острого токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя. Всем пациентам выполнялся комплекс общепринятых лабораторных и инструментальных методов исследования, а также оценивался уровень Т-лимфоцитов и цитокинов. Из инструментальных методов всем выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки и фиброгастродуоденоскопия по требованию. Пяти пациентам посмертно проведена аутопсия печени.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 с использованием непараметрического метода анализа с коэффициентом корреляции Спирмена.

Результаты. Среди обследованных преобладали пациенты мужского пола 29 человек (72,5 %) в возрасте от 30 до 60 лет, при этом 26 (65,0 %) не работали, при этом лишь 23 (57,5 %) подтвердили прием спиртосодержащих жидкостей. Поводом для обращения у 38

пациентов (95,0 %) послужило появление желтухи. Длительность желтушного синдрома у большинства больных не превышала 10 дней. При осмотре предъявлялись жалобы на тяжесть в правом подреберье 22 пациента (55,0 %) и кожный зуд 23 (57,5 %). В первые дни в клинике, несмотря на проводимое лечение, количество пациентов с жалобами на зуд кожи возросло до 30 (75,0 %). Объективно у 36 больных (90 %) отмечалась гепатомегалия. Следует отметить, что HCV инфекция была выявлена только в 5 % случаев.

Более чем у половины пациентов наблюдалось снижение цифр гемоглобина (латентная анемия), из них у 2 больных (5 %) отмечена анемия легкой степени тяжести, у 10 (25 %) пациентов при первичном обследовании выявлен относительный лейкоцитоз.

При исследовании биохимических показателей крови на момент поступления у пациентов обращал на себя внимание выраженный холестаз. Более чем у половины пациентов отмечалось увеличение общего билирубина выше 200 мкмоль/л, у 25 % больных он достигал уровня 380 мкмоль/л и выше, что значительно превышает верхний предел референтного интервала (20,5 мкмоль/л). Увеличение уровня билирубина было преимущественно за счет прямого билирубина – у половины всех пациентов показатели его выше 157 мкмоль/л, а у 25 % – он превышал 270 мкмоль/л. Анализ показал, что у половины поступивших больных уровень щелочной фосфатазы выше 8,0 мккат/л, а у четверти больных он превышает 14,5 мккат/л, сывороточного холестерина у 50 % больных достигает уровня 12,0 ммоль/л, а в 25 % случаев – выше 18 ммоль/л. Синдром цитолиза проявлялся в преимущественном повышении активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) по сравнению с аспартатминотрансферазой (АсАТ) – более 1,15 мкмоль/(ч•мл) у 50 % пациентов, что выше границы верхнего предела референтного интервала (0,68 мкмоль/(ч•мл)).

Уровень общего белка и показатель протромбинового индекса на момент поступления были в пределах нормы, что говорит о сохраненной синтетической функции печени. При поступлении отмечалось увеличение показателей α -амилазы до 11,5 мг/с-л у 50 % пациентов и снижение уровня креатинина ниже 48 мкмоль/л более чем у половины пациентов. Показатели тимоловой пробы и мочевины у основной группы больных не превышали границы верхнего предела референтного интервала. У всех пациентов при поступлении выявлялся уробилин и стеркобилин.

При ультразвуковом исследовании печени в 100 % случаев отмечалось диффузное увеличение эхогенности печени, увеличение размеров правой (73,33 %) и левой (76,66 %) долей печени и размеров селезенки (7 %). При проведении рентгеноскопического исследования легких туберкулез выявлен у 1 пациента. По результатам фиброгастродуоденоскопии, проведенной на основании жалоб пациентов на боли в

эпигастрии (58 %), почти у половины больных выявлен кандидомикоз пищевода (48,57 %) и эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта (31,42 %).

Длительность пребывания пациентов в стационаре достоверно коррелировала с показателями общего и прямого билирубина при поступлении – чем выше показатели билирубина, тем дольше сроки пребывания в стационаре (коэффициент корреляции Спирмена для общего билирубина $r=0,56$, для прямого билирубина $r=0,59$). Средний койко-день среди всех пациентов в стационаре составил 39,9. Показатели щелочной фосфатазы, аминотрансфераз при поступлении статистически значимо не коррелировали с длительностью пребывания пациентов в стационаре.

Пациенты получали дезинтоксикационную терапию в объеме 1600 мл в сутки в течение всего срока пребывания в стационаре. Внутривенно вводились раствор глюкозы 400 мл, изотонический раствор 200 мл, Гептрал 400, Гепта-мерц, витамины группы В, рибоксин, пентоксифиллин. Начальная доза преднизолона составляла 120 мг внутривенно (40 мг *mgregos*) с увеличением дозы преднизолона в зависимости от тяжести состояния. Урсодезоксихолиевая кислота назначалась всем в дозировке 500 мг в сутки с последующим дозированием по клиническим показаниям, лактулоза 30–40 мл в сутки. Количество сеансов плазмофереза варьировало от 1 до 7.

Помимо базисной терапии, пациентам назначался антиоксидант пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (Метадоксил) 10 мл (600 мг) в сутки, что по данным клинического наблюдения сопровождалось положительным эффектом – снижением показателей общего билирубина, АлАТ, уменьшением выраженности нарушений иммунного статуса. С целью подтверждения данного наблюдения, ретроспективно пациенты были разделены на группы.

I-ую группу составили 20 пациентов, получавшие в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат с момента поступления в стационар.

II-ую группу составили 20 пациентов, получавшие стандартную дезинтоксикационную терапию без применения антиоксидантов.

Группу контроля составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки в возрасте от 18 до 59 лет. Не включались в исследование пациенты с заболеваниями почек и печени, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями и алкоголизмом.

В I группе прослеживалась стабильная достоверная динамика снижения уровня общего билирубина, превышающей скорость во II группе. Отметим также, что коэффициент

вариации значений снижения общего билирубина на всех сроках наблюдения составлял всего около 50 %, в то время как группе сравнения он был 100 % и более, то есть динамика снижения билирубина была более предсказуема для пациентов, получающих пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат.

Во II группе, учитывая уровень общего билирубина в половине случаев ниже 170 мкмоль/л, наблюдалась положительная динамика на фоне дезинтоксикационной терапии не только по уровню общего билирубина, но и по числу выписавшихся из стационара.

При оценке выраженности нарушений иммунитета у больных токсическим гепатитом выявлен слабый Т-клеточный пролиферативный ответ и недостаточность клеточного звена иммунитета, выраженность иммунных нарушений зависела от степени поражения печени. Относительное количество CD3, CD4, CD16 лимфоцитов имело обратно пропорциональную, а CD8 – прямо пропорциональную зависимость от биохимической активности печени.

Назначение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатанепосредственно с момента поступления в стационар позволяло повысить абсолютное количество CD3, CD4 и CD16 лимфоцитов и иммунно-регуляторный индекс, а уровень CD8 снизить по сравнению с исходными данными. В группе сравнения на фоне лечения недостаточность клеточного звена иммунитета также уменьшалась, но динамика изученных показателей была недостоверной. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика уровня Т-лимфоцитов на фоне лечения токсического гепатита

Показатель	II группа стандартная терапия + пиридоксин-L-2-пирролидон-5- карбоксилат (n=20)	III группа стандартная терапия (n=20)
Зрелые Т-лимфоциты CD3		
До лечения:	1447,8±39,1	1451,7±45,6
После лечения:	1582,1±41,3*	1499,1±43,7
Т-хелперы/индукторы CD4		
До лечения:	879,5±37,6	881,4±38,2
После лечения:	981,7±31,5*	899,7±37,1
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8		
До лечения:	727,6±31,9	718,3±34,6
После лечения:	629,8±34,4*	692,4±33,9
Натуральные киллеры CD16		
До лечения:	151,1±14,7	154,7±15,9
После лечения:	199,8±14,8*	171,1±14,3
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8		
До лечения:	1,209±0,14	1,227±0,13
После лечения:	1,559±0,15	1,338±0,14

Примечание: * – изменения достоверны ($p < 0,05$).

В ходе исследований выявлены выраженные нарушения цитокинового обмена, в остром периоде токсического гепатита наблюдался резкий подъем синтеза ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У мужчин повышение уровня цитокинов более выражено, чем у женщин ($p < 0,01$). Уровень ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α статистически значимо ($r = 0,39-0,94$, $p < 0,05$) коррелировал с уровнем АлАТ, тяжестью и болью в правом подреберье, гепатомегалией и лимфаденопатией, что указывает на роль дисбаланса цитокинов в развитии цитотоксического повреждения гепатоцитов. Статистически значимое снижение уровня цитокинов на фоне лечения наблюдалось только в группе пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата. В группе стандартной терапии динамика ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 была не достоверной ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика уровня цитокинов на фоне лечения токсического гепатита

Показатель	Группа стандартная терапия + пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (n=20)	III группа стандартная терапия n=20
ИЛ-4		
До лечения	284,6 \pm 49,3	265,4 \pm 45,9
После лечения	97,3 \pm 47,9*	138,6 \pm 44,8
ИЛ-6		
До лечения	88,1 \pm 23,7	74,2 \pm 24,9
После лечения	37,4 \pm 21,3*	51,8 \pm 22,8
ФНО- α		
До лечения	217,9 \pm 51,8	208,3 \pm 53,1
После лечения	71,8 \pm 46,9*	102,7 \pm 47,3

Примечание: * – изменения достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, при поражении печени, вызванном отравлением суррогатами алкоголя, наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, повышением уровня цитотоксических CD8-лимфоцитов, значимым снижением иммунно-регуляторного индекса. Выявлены значительные нарушения цитокинового обмена с достоверной гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Высокая корреляция уровня изученных цитокинов с клинико-лабораторными показателями позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных диагностических критериев течения токсического гепатита, прогноза

степени поражения печени и длительности стационарного лечения. Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксила) 10 мл растворенного в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида непосредственно с момента поступления в стационар повышает эффективность стандартной терапии, способствует сокращению сроков госпитализации, достоверно снижает уровень трансаминаз, оказывает иммунно-модулирующее влияние.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени / А.О. Буеверов, М.В.Маевская, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – № 5. – С.4-9.
2. Егоров А.Ю. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи / А.Ю. Егоров, Е.М. Крупицкий, А.Г. Софронов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 1. – С. 36–43.
3. Ивашкин В.Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т.17. – №1. – С.4-8.
4. Ильченко Л.Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С.23-28.
5. Пирогова И.Ю. Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя / И.Ю. Пирогова, И.Ю. Пономарева, С.П. Синицын, Е.П. Самохина, А.С. Горбунова, Е.Ю. Старцева, В.С. Чулков, Т.Ф. Кондратьева // РЖГГК. – 2013. – Т.23. – № 6. – С.49–56.
6. Цыган В.Н. Иммунонаркология / В.Н. Цыган, П.Д. Шабанов // ИПК «Бионт». – 2008. – 224 с.
7. Drapkina O.M. Liver disease structure explored in Russian Federation national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. 46-th annual meeting of the European Association for the study of the liver / O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin // Berlin. Germany. March 30 – April 3, 2011. Poster Presentations. Session Title: Category 10b: Fatty Liver Disease: Clinical Presentation Date: 01 APR, 2011.
8. Mann K. Wim van den brin extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of as-needed nalmefene / K. Mann, A. Bladstrom, L.Torup, A. Gual// Biol. Psychiatry. – 2012. – Vol. 73, issue 8. – P. 706–713.
9. Vyalov S.S. Polyprenols effect on inflammation and liver fibrosis. GASL Annual Scientific Meeting, A25; Liver and inflammation, Regensburg, Germany, 2011. – P.20.

10. Zaridze D. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: A retrospective case control study of 48 557 adult deaths / D. Zaridze, P. Brennan, J. Boreham // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (9682). – P. 2201-2214.

Рецензенты:

Чепурина Н.Г., д.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Волгоград.

Магнитцкая О.В., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Волгоград.