

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Королева М.В.

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

В статье представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни 60 больных острым алкогольным гепатитом с целью уточнения эффективности включения антиоксидантов в комплексную терапию заболевания. Эффективность схем терапии оценивали по динамике индекса Lille, дискриминантной функции Maddrey, индекса MELD, длительности стационарного лечения. Ведущим синдромом алкогольного гепатита являлся холестаз. К стандартной дезинтоксикационной терапии нередко наблюдается резистентность. Выявлено, что добавление к стандартной дезинтоксикационной терапии в качестве антиоксиданта пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксила) позволяет статистически значимо снизить выраженность клинических и лабораторных показателей поражения печени, повысить эффективность терапии, снизить продолжительность госпитализации и уменьшить летальность.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, холестатический синдром, антиоксиданты, метадоксил.

ANALYSIS EFFECTIVE ANTIOXIDANT IN COMBINED THERAPY IN ALCOHOLIC HEPATITIS PATIENTS

Koroleva M.V.

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

The retrospective analysis of the survey results of 60 patients with alcoholic hepatitis 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 fibrogastroduodenoscopy 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 increasing doses of prednisolone, Ursosan, the number of sessions of plasmapheresis did not give the expected positive effect. Addition of piridokisin-L-2-pyrrolidone-5-carboxylate (Metadoxyl) and taurine (Dibikor) 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, cholestatic syndrome, antioxidants, Metadoxyl, Dibikor.

Болезни, связанные с употреблением алкоголя, представляют собой важную социально-экономическую проблему во многих странах. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, смертность по причинам, связанным с алкогольной интоксикацией, занимает 3-е место в мире, в России ее доля составляет 18% среди мужчин и 8,5% среди женщин [1,9]. В США экономические расходы на лечение патологий ассоциированных с алкоголизацией составляют до 12% общей суммы всех затрат на охрану здоровья [8]. В нашей стране потребляется до пятнадцати литров алкоголя в год на душу населения [2,4], что значительно выше, чем в большинстве развитых стран. В Российской Федерации злоупотребляющих алкоголем 29 мужчин и 5 женщин на 100 тысяч населения, в

Швеции – 2,7 и 0,5, в Великобритании – 3,7 и 1,3, во Франции – 7,5 и 1,8, соответственно [7,8,10].

Высокая летальность часто обусловлена развитием алкогольного поражения печени, резистентного к стандартной дезинтоксикационной терапии. В последние годы ученые часто указывают на оксидативный стресс как один из ведущих патогенетических факторов при многих заболеваниях [3,5,6]. В связи с этим включение антиоксидантов в комплексную терапию острого алкогольного гепатита может повысить эффективность лечения.

Цель исследования: оценить влияние пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксил) на эффективность терапии острого алкогольного гепатита.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер» и гастроэнтерологического отделения МУЗ ГКБ №25 г. Волгограда, госпитализированных по поводу острого алкогольного гепатита.

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

Результаты. Проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 60 пациентов ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер» и гастроэнтерологического отделения МУЗ ГКБ №25 г. Волгограда для оценки клинического опыта применения антиоксидантов (пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата) в комплексной терапии острого алкогольного гепатита. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунке 1.

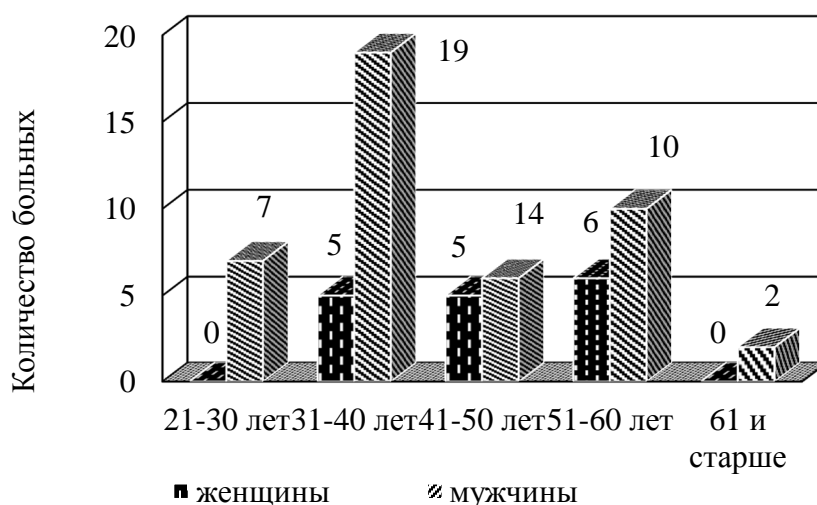


Рисунок 1. Распределение больных острым алкогольным гепатитом по возрасту и полу

Из рисунка видно, что среди обследованных было 44 мужчины (73,33%) и 16 женщин (26,67%) в возрасте от 21 до 72 лет, при этом 49 пациентов (81,67%) не работали. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $42,67 \pm 19,8$ лет.

Контрольную группу этого этапа исследования составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25» г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки. Среди них 5 (25,0%) женщин и 15 (75,0%) мужчин в возрасте от 20 до 56 лет, средний возраст которых составил $38,17 \pm 18,29$ лет ($M \pm \sigma$). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу ($\chi^2=6,64$, $p=0,156$) и возрасту ($t=0,934$, $p>0,1$).

Длительность злоупотребления алкоголем у пациентов наблюдалась от 3 до 30 лет, средняя длительность алкоголизации составила $12,4 \pm 9,37$. Длительность запоя на момент поступления в стационар составляла от 2 до 180 суток, средняя длительность – $23,85 \pm 18,63$. Распределение больных по длительности алкоголизации представлено на рисунке 2.

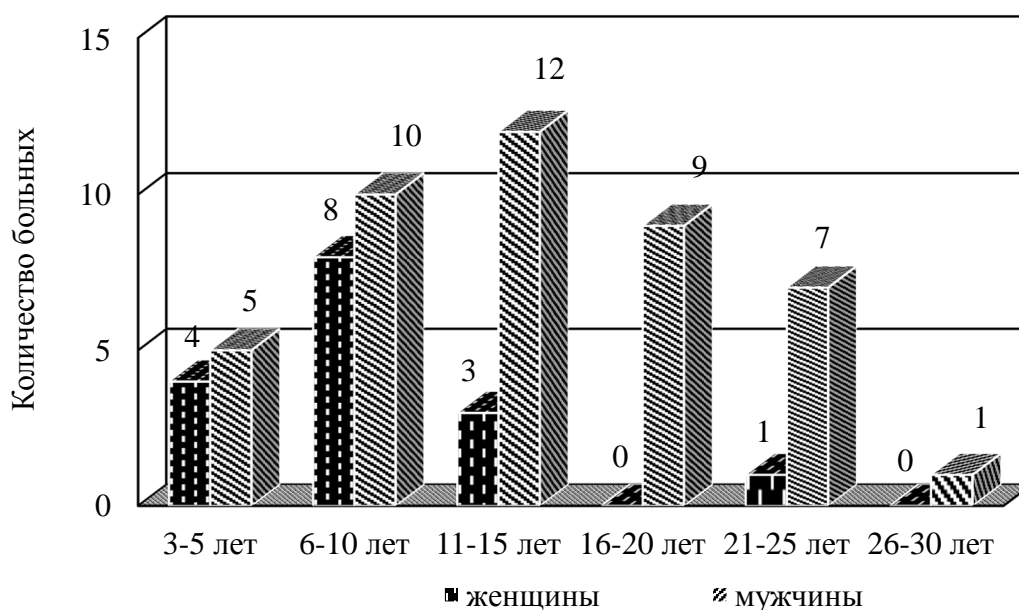


Рисунок 2. Распределение больных по длительности алкоголизации

Анализ клинических и лабораторных симптомов острого алкогольного гепатита при поступлении в стационар представлен в таблице 1. Из таблицы видно, что при первичном обследовании наиболее часто предъявлялись жалобы на общую слабость, тошноту, боль и/или тяжесть в правом подреберье, желтуху. У большинства больных (96,67%) отмечалась гепатомегалия. У 40% пациентов наблюдалась латентная анемия, почти у половины пациентов (53,33%) выявлен относительный лейкоцитоз, у 61,67% снижение уровня креатинина. У больных алкогольным гепатитом отмечался выраженный холестаза, преимущественно за счет прямого билирубина. У половины пациентов отмечался высокий уровень щелочной фосфатазы, сывороточного холестерина, у всех больных – высокий

уровень γ -глутамилтранспептидазы, положительные пробы на уробилин и стеркобилин. Кроме того, наблюдалось снижение синтетической функции печени: уровень общего белка и протромбиновый индекс были снижены более чем у половины пациентов. При поступлении отмечалось также увеличение показателей α -амилазы и снижение уровня креатинина более чем у половины пациентов. При ультразвуковом исследовании наблюдалось диффузное увеличение эхогенности печени, увеличение размеров правой доли печени у 47 больных (78,33%) и левой доли у 52 (86,67%), размеров селезенки у 9 больных (15%).

Таблица 1

Частота наблюдения симптомов острого алкогольного гепатита при поступлении

Симптомы	n	%
Слабость	57	95,0%
Похудание, анорексия	35	58,33%
Тошнота, рвота	46	76,67%
Диарея	17	28,33%
Боль и/или тяжесть в правом подреберье	48	80,0%
Желтуха	57	95,0%
Кожный зуд	23	38,33%
Лихорадка	14	23,33%
Гепатомегалия	58	96,67%
Спленомегалия	12	20,0%
Асцит	13	21,67%
Геморрагический синдром	11	18,33%
Печеночная энцефалопатия	6	10,0%
Почечная недостаточность	9	15,0%
Сопутствующие бактериальные инфекции	10	16,67%
Анемия	24	40,0%
Лейкоцитоз	32	53,33%
Повышение трансаминаз	60	100%
Повышение уровня α -амилазы	33	55,0%
Снижение уровня креатинина	37	61,67%
Уробилин	60	100%
Стеркобилин	60	100%

В ходе исследования была проведена оценка распределения больных по степени тяжести алкогольного гепатита. Преобладали больные со средней степенью ($24 < \text{индекс Maddrey} < 32$) тяжести заболевания 32 пациента (53,33%). У 19 больных 31,67% наблюдалась легкая форма алкогольного гепатита (индекс Maddrey < 24). У 9 больных (15,0%) наблюдалась тяжелая форма заболевания (индекс Maddrey > 32). У большинства больных алкогольным гепатитом наблюдался цирроз печени (41 пациент (68,33%)). Распределение больных по тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh: у 19 больных (31,67%) не выявлено цирроза печени, у 14 пациентов (23,33%) наблюдался цирроз класса А, у 18 больных (30,0%) – класса В, у 9 больных (15,0%) – класса С.

Все больные в течение всего срока пребывания в стационаре обязаны были соблюдать безалкогольный режим и получали дезинтоксикационную терапию в объеме 1600 мл в сутки: внутривенно вводились раствор глюкозы 400 мл, изотонический раствор 200 мл. По клиническим показаниям в зависимости от тяжести состояния пациентов назначался преднизолон, в начальной дозе 120 мг внутривенно (40 мг per os), при недостаточной эффективности доза увеличивалась. В качестве гепатопротекторов применялась урсодеоксихолиевая кислота или экстракт плодов расторопши пятнистой. Части больных терапию дополняли антиоксидантом пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом. Для оценки эффективности схем терапии больные ретроспективно были разделены на группы. I-ую группу составили 20 пациентов, получавшие стандартную дезинтоксикационную терапию + урсодеоксихолиевую кислоту. II-ую группу составили 20 больных острым алкогольным гепатитом, с момента поступления в стационар получавшие в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и урсодеоксихолиевой кислоте получали пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (Метадоксил) 10 мл (600 мг), растворенный в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки. III-ую группу составили 20 больных острым алкогольным гепатитом, получавшие стандартную дезинтоксикационную терапию + экстракт плодов расторопши пятнистой (Карсил (Sopharma, Болгария)) в суточной дозе до 420 мг - по 1-4 драже 3 раза/сут. До начала терапии было проведено сравнение групп по степени тяжести алкогольного гепатита по дискриминантной функции Maddrey. Выявлено, что группы отличались по этому показателю не достоверно ($p > 0,1$) и были сопоставимы.

В соответствии с Международными рекомендациями через 7 дней от начала лечения была проведена оценка ответа на терапию по динамике индекса Lille. Выявлено, что положительный ответ на терапию был получен у 17 пациентов (85,0%) из I группы, у 19 пациентов (95,0%) из II группы, у 13 пациентов (65,0%) из III группы. Не ответили на лечение 3 пациентов (15,0% случаев) из I группы, 1 пациент (5,0%) из II группы, у 7 пациентов (35,0%) из III группы. Таким образом, включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-

карбоксилата в комплексную терапию алкогольного гепатита достоверно повышало частоту положительного ответа на терапию по динамике индекса Lille ($\chi^2=6,234$, $p=0,0443$).

В ходе исследования была изучена динамика индексов Maddrey и MELD на фоне лечения с момента поступления в стационар и до выписки пациентов. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика индексов Maddrey и MELD у больных алкогольным гепатитом

I группа (дезинтоксикационная терапия + УДХК) (n=20)		
	индекс Maddrey	индекс MELD
До лечения	27,1±3,1	11,7±1,6
После лечения	16,9±2,8	7,27±1,3
Достоверность	t=2,44, p<0,05	t=2,14, p<0,05
II группа (дезинтоксикационная терапия + УДХК + пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат) (n=20)		
До лечения	30,7±3,8	11,9±1,5
После лечения	14,6±3,5	6,8±1,3
Достоверность	t=3,12, p<0,01	t=2,57, p<0,02
III группа (дезинтоксикационная терапия + экстракт плодов расторопши) (n=20)		
До лечения	26,8±3,2	10,8±1,4
После лечения	19,3±3,6	8,9±1,2
Достоверность	t=1,56, p>0,05	t=1,03, p>0,05

Из таблицы видно, что во всех группах достигнуто улучшение состояния пациентов: показатели выраженности нарушений функции печени дискриминантная функция Maddrey и индекс MELD снизились. Однако на фоне терапии экстрактом плодов расторопши динамика была не достоверной ($p>0,05$), во II-ой и I-ей группах наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей. Наиболее высокая динамика выявлена на фоне приема УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата: 47,56% по индексу Maddrey и 57,14% по индексу MELD.

Летальный исход наблюдался в 8,33% случаев (5 пациентов из 60 больных острым алкогольным гепатитом). Однако, анализ летальности в группах терапии показал, что они отличались по этому показателю ($t=5,67$, $p=0,058$). Во II группе среди больных, получавших

УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, летальных случаев не наблюдалось. В I группе на фоне УДХК был 1 летальный исход (5,0%). В то время, как в III группе наблюдались 4 летальных случая (20,0%).

После выписки была проведена оценка влияния схемы терапии алкогольного гепатита на длительность пребывания пациентов в стационаре. Минимальная длительность стационарного лечения больных с алкогольным гепатитом составила 7, максимальная – 62 суток. Средний койко-день среди всех пациентов составил $18,98 \pm 4,3$ суток. Анализ показал, что группы достоверно отличались по этому показателю. В I группе этот показатель составил $20,26 \pm 2,7$ суток, во II группе – $12,52 \pm 2,5$, в III группе – $24,71 \pm 3,1$ суток. Итак, включение антиоксиданта в комплексную терапию алкогольного гепатита статистически значимо уменьшало длительность пребывания в стационаре ($t=2,10$, $p<0,05$ по сравнению с I группой; $t=3,06$, $p<0,01$ по сравнению со III группой).

Таким образом, острым алкогольным гепатитом преимущественно страдают неработающие мужчины трудоспособного возраста. Ведущим синдромом алкогольного гепатита являлся холестаза. У 18,33% больных наблюдалась резистентность к стандартной дезинтоксикационной терапии. Включение в комплексную терапию антиоксидантов (пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата 10 мл (600 мг), растворенного в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки), позволило снизить выраженность клинических и лабораторных показателей поражения печени, уменьшить длительность стационарного лечения и число летальных исходов. Побочных эффектов применения препарата не наблюдалось.

Список литературы

1. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / под ред. В.С. Моисеева. – 2-е изд., – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 480 с.
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. Лексина К.С. Оксидативный стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / К.С. Лексина, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задионченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – том 3. – с.53-57.
4. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России, 1980-1990 годы. — М., 2001.-56 с.

5. Симакова Е.С. Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза / Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – №2 (42) . – С. 29-32.
6. Hye Lin Ha. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis / L.H. Hye, J.S. Hye, M.A. Feitelson, Y.Yu. Dae // World J. Gastroenterology. – 2010. – V.16 (48). – p. 6035-6043.
7. Kerr W.C. Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English speaking beer-drinking countries / W.C. Kerr, K.M. Fillmore, P. Marvy // Semin. Liver Dis. - 2003. - Vol. 95. - P. 339-343.
8. Ostapowicz G. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States / G. Ostapowicz, R.J. Fontana, F.V. Schiodt // Ann. Intern. Med. 2002. – Vol.137. – P.947–954.
9. Stewart S. The management of alcoholic liver disease / S. Stewart, Ch. Day // Hepatology. – 2003. – Vol.38. – N.1. – P.2–13.
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, Клиническая база кафедры НУЗ «Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-1 ОАО РЖД», г.Волгоград;

Пономорева А.В., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения России, НУЗ «Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-1 ОАО РЖД», г.Волгоград.