

## КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ АЛКОГОЛЕМ

*В. В. Шилов, И. А. Шикалова, С. А. Васильев, Б. В. Батоцыренов, А. Ю. Андрианов*

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, отдел клинической токсикологии, Россия

*Обследование и лечение 130 больных с острыми отравлениями алкоголем на фоне алкогольных поражений печени показали, что использование ремаксола уменьшает глубину метаболических расстройств, связанных с развитием гипоксии и активностью процессов перекисного окисления липидов. Это уменьшает развитие алкогольного делирия до 10,8% (у 7 больных) в группе больных, леченных с использованием ремаксола, тогда как в группе больных, получавших адеметионин, частота развития алкогольного делирия составила 33,9% (у 22). Влияние на метаболические звенья отражается на клиническом течении, что проявляется уменьшением длительности пребывания больных в отделении реанимации (в группе больных, леченных ремаксолом, —  $5,6 \pm 0,3$  сут, в группе больных, получавших адеметионин, —  $7,3 \pm 0,6$  сут) и сроков лечения (в группе больных, получавших ремаксол, —  $9,0 \pm 0,4$  сут, в группе больных, получавших адеметионин, —  $11,8 \pm 1,1$  сут). Анализ фармакоэкономических аспектов терапии показал, что использование ремаксола по сравнению с адеметионином уменьшает затраты в среднем на 21,7%.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* алкогольные поражения печени, адеметионин, ремаксол, отравления алкоголем

### CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS DURING TREATMENT OF ALCOHOL-INDUCED LIVER INJURIES IN PATIENTS WITH ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION

*V.V. Shilov, I.A. Shikalova, S.A. Vasiliev, B.V. Batotsyrenov, A.Yu. Andrianov*

I.I. Dzhanelidze Sankt-Peterburg Research Institute of Emergency Medicine

*A total of 103 patients with acute alcoholic intoxication were examined and treated for alcohol-induced hepatic lesions. It was shown that remaxol reduced severity of metabolic disorders associated with hypoxic conditions and active lipid peroxidation and thereby decreased the frequency of alcoholic delirium to 10.8% (n=7) compared with ademetionine (10.8%, n=22). Improvement of metabolism resulted in the reduction of stay in the intensive therapy ward by  $5.6 \pm 0.3$  and  $7.3 \pm 0.6$  days after remaxol and ademetionine therapy respectively). The total duration of treatment decreased by  $9.0 \pm 0.4$  and  $11.8 \pm 1.1$  days. The use of remaxol reduced the cost of the treatment by 21.7% compared with ademetionine.*

*Key words:* alcohol-induced liver injuries, ademetionine, remaxol, alcoholic intoxication

В России частота преждевременной смерти вследствие злоупотребления алкоголем в возрасте от 20 до 64 лет составляет 17,9% от общей смертности у мужчин и 8,5% у женщин. При этом частота преждевременной смерти, обусловленной злоупотреблением алкоголем, в РФ существенно выше, чем в большинстве развитых стран: 29,0 на 10 000 мужчин и 5,0 на 10 000 женщин в РФ по сравнению с 2,7 на 10 000 мужчин и 0,5 на 10 000 женщин в Швеции, 3,7 на 10 000 мужчин и 1,3 на 10 000 женщин в Великобритании, 7,5 на 10 000 мужчин и 1,8 на 10 000 женщин во Франции, 8,7 на 10 000 мужчин и 0,9 на 10 000 женщин в Польше, 9,0 на 10 000 мужчин и 1,4 на 10 000 женщин в Чехии [1]. В данном случае речь идет об обусловленных злоупотреблением алкоголем заболеваниях сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразованиях, а также о прогрессировании цирроза печени, однако в значительной степени преждевременная смерть обусловлена острыми алкогольными отравлениями.

Одним из ведущих нарушений при тяжелых отравлениях алкоголем, помимо нарушения деятельности центральной нервной системы, являются поражения печени [2—4]. На сегодняшний день злоупотребление алкоголем является одним из основных этиологических факторов в структуре причин заболеваний печени, которые занимают второе место после заболеваний печени вирусной этиологии [5].

В терапии заболеваний печени алкогольного генеза активно используются гепатопротекторы. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 123 пациента с алкогольным циррозом, наблюдавшихся в течение двух лет, было показано, что частота комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность или трансплантацию печени, была ниже при терапии адеметионином по сравнению с плацебо (16% по сравнению с 30%;  $p = 0,077$ ). При этом после исключения 8 пациентов с тяжелым циррозом (Child класс C) различия достигали уровня статистической достоверности (12 и 29% соответственно;  $p = 0,025$ ) [6].

Целью работы являлась оценка динамики показателей, отражающих степень метаболических нарушений, тяжести токсических поражений печени, клинического течения и фармакоэкономических аспектов терапии, включающей гепатопротекторы, у больных с острыми отравлениями алкоголем и на фоне алкогольных поражений печени.

### Материал и методы

Обследовано 130 больных (114 мужчин и 16 женщин) с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени.

Критериями включения больных в исследование были наличие этанола в крови или моче более 1,5‰, а

также токсические поражения печени, подтвержденные повышением уровня аланинаминотрансферазы от 80 до 600 ЕД/л и данными ультразвукового исследования печени (диффузное повышение эхогенности и наличие гепатомегалии). Из исследования исключали больных с черепно-мозговой травмой, сахарным диабетом, гнойно-септическими заболеваниями, аспирационным синдромом, гепатитами, онкологическими заболеваниями, токсикоманией и наркоманией, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, с декомпенсацией хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточностью, беременными и крайне тяжелых больных, умерших в первые 24 ч от момента госпитализации.

Больные были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния группы. В 1-ю группу включены 65 пациентов (средний возраст  $44,9 \pm 1,44$  года), получавшие в комплексе интенсивной терапии в качестве гепатопротекторной терапии ремаксол, во 2-ю (группа сравнения) — 65 пациентов (средний возраст  $46,0 \pm 1,5$  года), получавшие адеметионин. Распределение больных по группам (ремаксол или адеметионин) осуществлялось рандомизированно.

По данным химико-токсикологического исследования, концентрация алкоголя в 1-й группе составила в крови  $3,71 \pm 0,21\%$ , в моче  $3,73 \pm 0,25\%$ . В группе сравнения в крови уровень алкоголя был  $3,37 \pm 0,2\%$ , в моче —  $3,31 \pm 0,24\%$ . Следует отметить, что при анализе историй болезни все обследуемые больные были госпитализированы в отделение токсикологии на фоне длительного злоупотребления алкоголем (запой). Длительность периода злоупотребления в 1-й группе находилась в пределах  $21,3 \pm 3,0$  сут, во 2-й —  $16,9 \pm 2,1$  сут.

Состояние больных на момент поступления расценивалось как тяжелое, что обуславливалось клиникой токсической энцефалопатии с угнетением сознания до стадии комы I—II степени.

Проведена оценка клинического течения в сравниваемых группах больных по конечным точкам оценки эффективности в каждой группе [частота развития алкогольного делирия; сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), сроки лечения]. Оценивали динамику показателей, отражающих степень метаболических расстройств: кислотно-основное состояние крови, уровень лактата (1, 2 и 3-и сутки лечения), состояние антиоксидантной системы (восстановленный глутатион — ВГ, глутатионпероксидаза — ГП), активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА) на 1, 3 и 5-е сутки лечения.

С целью оценки тяжести токсических поражений печени проводили оценку лабораторного индекса по формуле: Лабораторный индекс =  $0,6$  (белок, г/л) +  $0,02$  (щелочная фосфатаза, ЕД/л) +  $0,06$  (гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л) +  $0,4$  (аланинаминотрансфераза, ЕД/л) +  $0,51$  (аспартатаминотрансфераза, ЕД/л) +  $0,28$  (прямой билирубин, мкмоль/л) —  $0,54$  (гемоглобин, г/л) —  $0,06$  (тромбоциты). Показатели гемоглобина и тромбоцитов учитывали без возведения их в соответствующую степень.

С учетом коэффициента корреляции доказано, что связь между лабораторным индексом тяжести поражений печени и индексом гистологической активности, полученным по результатам биопсии печени, прямая, сильная, достоверная [7].

В программе интенсивной терапии все больные получали инфузионную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Учитывая тот факт, что отравления этанолом сопровождались токсическими поражениями печени, в интенсивную терапию были включены гепатопротекторы ремаксол и адеметионин. Ремаксол вводили 2 раза в сутки внутривенно капельно медленно в дозе 400 в течение 7 сут нахождения больных в стационаре на фоне базисной терапии. Адеметионин (геп-

трал) вводили 2 раза в сутки в дозе 400 мг в разведении  $0,9\%$  — 400 мл физиологического раствора в течение 7 дней лечения.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5).

## Результаты и обсуждение

При поступлении тяжесть состояния всех больных была обусловлена, помимо нейротоксических механизмов действия этанола и наличия токсических поражений печени, развитием тяжелых метаболических нарушений. У всех поступивших больных отмечали субкомпенсированный метаболический ацидоз без различий между группами. В 1-й группе pH венозной крови составлял  $7,25 \pm 0,02$ , показатель дефицита оснований, отражающий метаболический компонент кислотно-основного состояния, достигал  $-9,07 \pm 1,4$ . Во 2-й группе pH в венозной крови составлял  $7,24 \pm 0,03$  и величина дефицита оснований достигала  $-9,16 \pm 1,48$ . Нормализацию показателей кислотно-основного состояния проводили путем инфузии ошелачивающих растворов (сода, трисамин) в первые часы от начала лечения. После коррекции метаболического ацидоза, начиная с первых суток, нарушений со стороны кислотно-основного состояния отмечено не было.

При исследовании уровня лактата установлено его исходно выраженное повышение в обеих группах, что являлось свидетельством наличия выраженных тяжелых метаболических расстройств у больных с острыми отравлениями алкоголем. В 1-й группе уровень лактата достигал  $4,63 \pm 0,18$  ммоль/л, во 2-й —  $4,16 \pm 0,17$  ммоль/л (норма  $1,12 \pm 0,11$  ммоль/л).

На 3-и сутки средние значения уровня лактата в 1-й группе составили  $2,46 \pm 0,19$  ммоль/л, т. е. отмечено его снижение в 1,9 раза в отличие от показателя в 1-е сутки. У 34 (52,3%) больных этой группы уровень лактата достигал нормы, у 25 (38,5%) отмечено его снижение по сравнению с исходными показателями, однако он был выше нормальных значений. У 6 (9,2%) больных значения не отличались от показателей в 1-е сутки. В группе больных, получавших адеметионин, среднее значение уровня лактата не отличалось от показателя в 1-е сутки и составляло  $3,90 \pm 0,15$  ммоль/л. Его снижение было отмечено у 10 (15,4%) больных. У 14 (21,5%) больных отмечали нарастание показателя. У 41 (63,1%) больного показатели не отличались от исходных.

Длительно сохраняющаяся гиперлактатемия характеризовала сдвиг метаболизма в сторону анаэробных процессов образования энергии. Известно, что до 40% АТФ образуется в результате метаболических реакций, происходящих в печени, поэтому длительно сохраняющаяся гиперлактатемия при исходной патологии печени подтверждает возможное доминирование нарушений именно внутривисцерального метаболизма.

Исследование уровня лактата показало, что только под влиянием ремаксоло происходило его снижение к 3-м суткам от начала терапии. Во 2-й группе не отмечено снижения уровня лактата относительно исходных значений. В последующем только на 5-е сутки регистрировалась тенденция к снижению уровня лактата, но даже к этим срокам не было достигнуто снижения лактатемии до должного уровня. Межгрупповые различия регистрировали с 3-х суток от начала терапии. Снижение уровня лактата на 3-и сутки в 1,9 раза и на 5-е сутки до уровня практической нормы является свидетельством того, что в механизмах поражения печени ведущую роль играет не только прямое токсическое действие сверхдоз алкоголя, но и глубина метаболических расстройств, связанных с развившейся гипоксией. По этой причине избирательная коррекция токсических поражений печени только

Таблица 1. Динамика изменений показателей АОЗ и активности ПОЛ в эритроцитах при острых отравлениях алкоголем в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n = 18)	1-я группа (n = 65)	2-я группа (n = 65)
<i>1-е сутки</i>			
ВГ, мкмоль на 1 г гемоглобина	5,78±0,36	3,15±0,15*	4,07±0,22
ГП, мкмоль/мин · г гемоглобина	5,14±0,24	2,93±0,16	3,95±0,26
МДА, нмоль/г гемоглобина	5,77±0,45	7,34±0,33	7,02±0,49
<i>3-и сутки</i>			
ВГ, мкмоль на 1 г гемоглобина	5,78±0,36	4,14±0,14**	3,91±0,24**
ГП, мкмоль/мин · г гемоглобина	5,14±0,24	4,38±0,16**	3,56±0,19*
МДА, нмоль/г гемоглобина	5,77±0,45	4,17±0,22**	5,07±0,17**
<i>5-е сутки</i>			
ВГ, мкмоль на 1 г гемоглобина	5,78±0,36	5,03±0,17**	3,73±0,20**
ГП, мкмоль/мин · г гемоглобина	5,14±0,24	5,53±0,17**	3,62±0,21*
МДА, нмоль/г гемоглобина	5,77±0,45	4,41±0,18**	5,21±0,17**

Примечание. \* — достоверность различий  $p < 0,05$  при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах; \*\* — достоверность различий  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в 1-е сутки.

посредством введения метионина не всегда эффективна, что подтвердил анализ клинического течения. Многофакторность влияния ремаксола на восстановление печеночной ткани после токсического поражения печени, а также на уменьшение метаболических расстройств проявляется в улучшении клинического течения отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления.

Таким образом, включение ремаксола в терапию острых отравлений алкоголем с алкогольными поражениями печени приводит к нормализации показателей, отражающих степень метаболических расстройств, и гепатопротекторным эффектам. Очевидно, что реабилитация естественных детоксицирующих систем, т. е. печени, связана не только с гепатопротекторными свойствами препарата, но и с антигипоксантами и антиоксидантными эффектами.

Исследование процессов липопероксидации определило их нарастание и новообразование первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Известно, что при токсических поражениях печени немалая роль отводится процессам свободнорадикального повреждения клеточных мембран. В связи с этим сохраняющаяся в течение 7 сут повышенная относительно исходных значений продукция МДА определяет высокий риск нарастания дисбаланса системы ПОЛ—антиоксидантная защита (АОЗ), ее де-

Таблица 2. Клинические критерии эффективности в группе больных с включением в интенсивную терапию ремаксола (1-я группа; n = 65) и в группе с включением адеметионина (2-я группа; n = 65) ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа	2-я группа
Частота развития алкогольного делирия	7 (10,8%)*	22 (33,9%)*
Длительность пребывания больных в ОРИТ, сут	5,6±0,3*	7,3±0,6*
Длительность пребывания в стационаре, сут	9,0±0,4*	11,8±1,1*

Примечание. Достоверность различий при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

компенсации и грубого повреждения мембран клеток с последующим развитием органных дисфункций. Сохранение исходного статуса системы ПОЛ с достоверным снижением уровня МДА позволило больным 1-й группы избежать ее гиперактивации. Напротив, достоверное снижение содержания МДА относительно исходных значений отмечалось на 3—5-е сутки после начала лечения. Достоверность межгрупповых различий уровня МДА отмечена на всех этапах исследования. Полученный результат подтверждает антигипоксический и антиоксидантные эффекты ремаксола (табл. 1).

Динамика показателей ВГ и ГП как одних из основных элементов системы АОЗ подтверждает антиоксидантные свойства ремаксола. Снижение содержания ВГ и ГП у больных с острыми отравлениями алкоголем на момент поступления свидетельствовало о тяжелом поражении системы АОЗ. В группе с использованием ремаксола мы отмечали более выраженную динамику роста ВГ и ГП (см. табл. 1), что, на наш взгляд, связано, во-первых, с более выраженным снижением глубины гипоксии тканей и более выраженной коррекцией тканевого метаболизма, а во-вторых — с восстановлением энергетического потенциала системы АОЗ, в том числе за счет уменьшения образования продуктов ПОЛ.

Таким образом, использование в терапии ремаксола в отличие от адеметионина обеспечивало более выраженное уменьшение метаболических расстройств в системе АОЗ, что существенно повлияло на клиническую картину.

При исследовании лабораторного индекса как интегрального показателя глубины токсических поражений печени было выявлено его существенное повышение в обеих группах; в 1-й группе значения составили  $213 \pm 6,45$ , во 2-й —  $203 \pm 5,87$ ; у здоровых доноров —  $112,5 \pm 5,87$ . На 3-и сутки в обеих группах отмечено снижение показателя на 12,8% в 1-й группе и на 10,9% во 2-й группе. На 5-е сутки отмечено дальнейшее снижение в обеих группах. В 1-й группе на 28% от значения в 1-е сутки ( $154,5 \pm 5,18$ ), во 2-й группе отмечена тенденция к снижению показателя до  $183 \pm 6,01$ , т. е. на 9,2% от значения в 1-е сутки. На 7-е сутки значения в 1-й группе составили  $151,1 \pm 4,5$  (снижение на 29,1% от исходных показателей), во 2-й группе отмечено снижение до  $173,5 \pm 4,75$ , т. е. на 14,8% от исходного уровня.

Таблица 3. Эффективность затрат на гепатопротекторы при острых отравлениях этанолом

Затраты на гепатопротекторы, тыс. руб.		Затраты на пребывание пациента в стационаре, тыс. руб.		Общая величина затрат, тыс. руб.		Затраты/эффективность, тыс. руб. на 1 пациента без алкогольного делирия	
ремаксол	адеметионин	ремаксол	адеметионин	ремаксол	адеметионин	ремаксол	адеметионин
3,71	5,11	37,76	47,83	41,47	52,94	49,0	80,1
		(35,47—40,05)	(44,53—51,14)	(39,18—43,76)	(49,64—56,25)	(46,3—51,7)	(75,1—85,1)

Примечание. В скобках приведены затраты и коэффициент затраты/эффективность при нижней и верхней границах доверительного интервала общей продолжительности госпитализации и длительности пребывания в ОРИТ.

Таким образом, при исследовании лабораторного индекса тяжести токсических поражений печени в группе больных, получавших ремаксол, мы наблюдали более существенное снижение показателя с 5-х суток исследования в отличие от 2-й группы. На наш взгляд, более выраженное снижение обусловлено механизмами действия ремаксолола, уменьшающего степень метаболических расстройств и тем самым токсическую нагрузку на печень.

Различия клинического течения при использовании в интенсивной терапии адеметионина и ремаксолола проявлялись в существенном снижении развития такого грозного осложнения, как алкогольный делирий. Если при использовании адеметионина частота его развития в процессе лечения составляла 33,9% (у 22 больных), то при использовании ремаксолола алкогольный делирий отмечали у 7 (10,8%) больных (табл. 2). При этом необходимо учитывать тот факт, что вероятность развития алкогольного делирия была одинаково высока в обеих группах с учетом факта длительного запоя.

Различия клинического течения отразились на уменьшении длительности пребывания больных в ОРИТ, которое при лечении ремаксололом составило  $5,6 \pm 0,3$  сут, гептралом —  $7,3 \pm 0,6$  сут. Также при использовании ремаксолола отмечали уменьшение сроков лечения с  $11,8 \pm 1,1$  сут у больных 2-й группы до  $9,0 \pm 0,4$  сут у больных 1-й группы (см. табл. 2).

#### Сведения об авторах:

*ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе*

*Отдел клинической токсикологии*

Шилов Виктор Васильевич — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотрудник отдела.

Шикалова Ирина Анатольевна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии №3, науч. сотр. отдела.

Васильев Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, руководитель отдела.

Батоцыренов Баир Васильевич — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3; e-mail: bbair@mail.ru

Андрианов Андрей Юрьевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Rehm J., Sulkowska U., Manczuk M.** et al. Alcohol accounts for a high proportion of premature mortality in central and eastern Europe. *Int. J. Epidemiol.* 2007; 36: 458—467.
2. **Mato J., Camara J., Fernandez de Paz J.** et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol.* 1999; 30 (6): 1081—1089.
3. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю. и др. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005.
4. **Ивашкин В. Т., Маевская М. В.** Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтерра; 2007.
5. **Лужников Е. А., Суходолова Г. Н.** Клиническая токсикология. М.: Мед. информ. агентство; 2008.
6. **Лужников Е. А., Суходолова Г. Н.** Острые отравления у взрослых и детей. М.: ЭКСМО; 2009.
7. **Калачнюк Т. Н.** Оценка тяжести и эффективности терапии острых лекарственных гепатитов с помощью лабораторного индекса. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 5 (18): 88.

Поступила 27.06.12

# РА Региональная анестезия и лечение острой боли

Журнал

«Региональная анестезия и лечение острой боли»  
в издательстве «Медицина» с 2013 г.