

УДК 616.36-004.34-008.7+615.015

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ ДИСКРЕТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ТЕРАПИЮ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Т.Г. МОРОЗОВА*

Дискретный плазмаферез способствует улучшению состояния больных и функциональных проб печени во время и после лечения эффективнее, чем у пациентов, получающих только стандартную терапию. При анализе биохимических показателей крови частично к 3 и полностью к 6 месяцу не отмечено преимуществ включения в лечение плазмафереза.

В большинстве стран цирроз печени входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35-60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения [9]. В странах СНГ цирроз печени встречается у 1% населения [7]. Одно из ведущих мест среди причин госпитализации и утраты трудоспособности у больных с заболеваниями органов пищеварения в возрасте от 20 до 60 лет отводится циррозу печени, который является наиболее частой причиной летальных исходов при неопухольевых заболеваниях данной локализации [4,7]. Летальность больных циррозом печени составляет 15-25% [4]. Уровень смертности у мужчин выше, чем у женщин в 1,5-2 раза [10]. Хроническая интоксикация алкоголем, по мнению многих авторов, признается наиболее частой причиной развития цирроза печени (по разным данным, от 40-50% до 70-80%) [4]. В последние годы в России отмечается увеличение доли алкогольного цирроза печени в сравнении с циррозом вирусной этиологии, что связано со многими особенностями жизни населения (злоупотребление алкоголем, употребление суррогатных пищевых продуктов алкоголя, «омоложение» алкоголизма) [2]. Рост заболеваемости циррозом печени связан и с тем, что больные алкогольной болезнью печени чаще всего попадают в поле зрения врача уже на стадии цирроза. Это объясняется как многолетним бессимптомным течением алкогольных поражений печени, которые прогрессируют до цирроза не более чем в 20% случаев, так и отсутствием их специфических маркеров [9]. Велик социально-экономический ущерб, наносимый циррозом печени, т.к. это заболевание приводит к стойкой утрате трудоспособности, ранней инвалидности и смертности. Социальная значимость алкогольного цирроза печени обусловила его изучение и поиск эффективной комбинированной терапии этого заболевания.

Литературные данные свидетельствуют об эффективности эфферентных методов лечения при заболеваниях печени [1,5,6], в частности, плазмафереза, который является самой распространенной операцией экстракорпоральной гемокоррекции, используемой в клинике внутренних болезней [3]. Один из вариантов плазмафереза – дискретный (центрифужный) плазмаферез. Он нашел широкое применение в трансфузиологии при получении компонентов крови. Этот вариант плазмафереза доступен для использования в неспециализированных отделениях терапевтического профиля и кабинетах экстракорпоральной гемокоррекции, осуществляющих в год менее 500 перфузиологических операций. Согласно первому критическому обзору показаний к гемаферезу, представленному Комитетом по клиническим применениям Американского общества афереза в 1986 году, циррозы печени отнесены к патологии, требующей дальнейших исследований и отработки показаний к плазмаферезу [3].

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных циррозом печени на основе комплексной оценки клинических и функциональных особенностей его течения.

Материалы и методы. Обследовано 100 мужчин, страдающих циррозом печени алкогольной этиологии. Возраст пациентов от 18 до 60 лет. Все больные перед проведением исследований и лечения проходили отбор, повышающий точность и достоверность работы. Всем исследуемым проведено комплексное обследование: биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, ЩФ, белок, креатинин, мочевина, билирубин, протромбиновый индекс), вирусологическое (HbsAg, antiHCV), УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, ЭХО-КГ, ФГДС. Пациенты были разделены на две группы: основная, получавшая стандартную терапию и сеансы дискретного плазмафереза – 30 чел.; контрольная, получавшая стандартную терапию – 70 чел.

Возраст пациентов составил 45,6±1,90 г. в основной группе и 48,0±3,14 г. в контрольной (p>0,05). Все обследуемые являлись жителями одной области со сходными условиями проживания. Обе группы были сопоставимы по социальному статусу больных, по соотношению курящих и некурящих пациентов и по сопутствующей патологии. Стаж злоупотребления алкоголем в основной и контрольной группах составил 14,62±1,74 и 14,63±0,83 г., соответственно, (p>0,05). Диагноз цирроза печени к началу наблюдения установлен в основной группе в течение 0,47±0,14 года, в контроле – 0,82±0,17 г. (p>0,05).

Лечение пациентов обеих групп проводилось согласно стандартам ведения больных циррозом печени [2,5]. С целью детоксикации применяли раствор глюкозы 5% – 0,4–2 л/сутки внутривенно, капельно. Применялись гепатопротекторы – эссенциале (внутривенно по 5-10 мл/сутки, перорально по 900мг/сутки), карсил (перорально по 210 мг/сутки), хофитол (перорально по 1200 мг/сутки). При отечно-асцитическом синдроме больные получали фуросемид 40-80 мг/сутки (парентерально, перорально), верошпирон 100-300 мг/сутки (перорально). Для уменьшения проявлений портальной гипертензии применялся анаприлин 20-40 мг/сутки (перорально). В качестве полиферментных препаратов использовались мезим-форте или панкреатин до 6 таблеток/сутки. Витамины группы В (В1,В6) назначались пациентам по 1-3 мл/сутки парентерально при наличии полиневропатии. Витамин В12 по 500-1000 мкг/сутки внутримышечно вводился при наличии макроцитарной анемии. При наличии печеночно-клеточной недостаточности применялся преднизолон 30-90 мг/сутки (парентерально, перорально) с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены.

В контрольной группе плазмаферез не использовался. Пациентам основной группы, помимо стандартной терапии, проводилось 3 сеанса дискретного плазмафереза по общепринятой методике. Назначали плазмаферез на 5-10 сутки пребывания в стационаре. Интервал между сеансами 2-3 дня. Побочных реакций во время проведения и после плазмафереза не было ни у одного пациента. За больными обеих групп сразу после лечения, через 3 и 6 месяцев от начала исследования проводилось динамическое наблюдение. Статистический анализ проводился при помощи программного пакета «STATGRAPHICS 5.0.». Достоверной считалась разница при уровне p<0,05.

Результаты. У пациентов основной группы уже после 1-го сеанса плазмафереза уменьшалась желтушность кожных покровов и склер, улучшались самочувствие и аппетит. После окончания лечения в основной группе выявлялось более выраженное уменьшение желтухи, отеков нижних конечностей и асцита, чем в контроле. У всех наблюдалось уменьшение размеров печени. Через 3 и 6 мес. клинических различий между больными основной и контрольной группы не было. Динамика биохимических показателей сыворотки крови см. в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Сравнение биохимических показателей крови до и после лечения

Биохимич. показатели крови	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	До лечения (n=70)	После лечения (n=68)
АЛТ, ед/л	57,38 ± 7,82	59,30 ± 6,60	74,02 ± 7,26	66,4 ± 6,7
АСТ, ед/л	127,89 ± 16,50*	86,58 ± 9,16*	120,2 ± 8,1*	91,2 ± 5,5*
ГГТ, ед/л	662,83 ± 100,92*	393,8 ± 60,1*	477 ± 86,08	297 ± 43,87
ЛДГ, ед/л	503,00 ± 22,27*	426,34 ± 15,0*	474 ± 21,25	423,2 ± 20,6
ЩФ, ед/л	497,42 ± 61,31*	354,18 ± 36,3*	379,25 ± 41,7	331 ± 38,38
Белок, г/л	71,68 ± 1,37	69,91 ± 1,1**	73,90 ± 0,92	74 ± 0,97**
Протромбиновый индекс, %	77,94 ± 1,83	80,00 ± 1,25	77,90 ± 1,52	79,40 ± 1,09
Креатинин, мкмоль/л	70,92 ± 2,83	74,65 ± 2,56	74,02 ± 3,21	74,13 ± 3,07
Мочевина, мкмоль/л	5,16 ± 0,51	5,13 ± 0,42	4,52 ± 0,30	4,67 ± 0,41
Билирубин общий, мкмоль/л	146,26 ± 21,4***	60,9 ± 9,19*	78 ± 12,9***	49,03 ± 9,09*
Билирубин прямой, мкмоль/л	72,0 ± 12,37***	28,12 ± 5,92*	38,20 ± 7,1**	24,88 ± 6,14

Примечание: * - p<0,05 при сравнении показателей внутри группы до и после лечения; ** - p<0,05 при сравнении показателей между группами.

* Кафедра госпитальной терапии Смоленской госмедикадемии

Результаты анализа показали, что уровень АЛТ под влиянием терапии существенно не менялся в обеих группах. Кроме того, через 3 и 6 месяцев достоверных различий между данными в каждой группе и между группами нами выявлено не было.

Достоверное снижение уровня АСТ после лечения произошло в обеих группах. В основной группе показатель АСТ уменьшился после лечения на 32,3%, а в контрольной – на 24,1% ($p > 0,05$). Но имеется возвращение уровня АСТ к исходным цифрам, что можно объяснить продолжением употребления алкоголя.

Достоверное снижение показателя ГГТ сразу после лечения наблюдалось в основной группе, а в контрольной группе уменьшение было недостоверным. Но через 3 (только в основной) и 6 месяцев и в основной и контрольной группах отмечалось повышение ГГТ до цифр фермента перед началом терапии.

Средний уровень ЛДГ на всех этапах исследования в обеих группах оставался в пределах нормы. В основной группе сразу после лечения выявлено достоверное снижение ЛДГ по сравнению с исходным значением.

Таблица 2

Сравнение биохимических показателей крови в обеих группах через 3 и 6 месяцев от начала наблюдения

Биохимич. показатели крови	Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	1 группа (n=28)	2 группа (n=54)	1 группа (n=24)	2 группа (n=42)
АЛТ, ед/л	57,68±5,57*	53,70±5,28	73,77±16,15*	58,77±4,73
АСТ, ед/л	105,18±16,7	95,22±7,33*	142,64±30,84	125,54±11,37*
ГГТ, ед/л	590±166,48	262,7±29,9*	485,42±83,86	521,00±71,59*
ЛДГ, ед/л	448,2±19,59	490,00±24,34	491,00±29,52	451,67±29,67
ЩФ, ед/л	352±34,3	281,23±23,41	416,26±50,56	352,15±30,73
Белок, г/л	73,8±1	76,42±1,21	72,42±1,38**	76,54±1,23**
Протромбиновый индекс, %	83,1±1,7	79,00±2,27	78,63±2,89	81,13±1,49
Креатинин, ммоль/л	73,6 ±2,8**	94,81±8,3***	77,00 ±3,26	73,77±3,64*
Мочевина, ммоль/л	4,5±0,2**	6,55±0,8***	4,54±0,22	4,01±0,21*
Билирубин общий, мкмоль/л	48,9±7,95	57,00±10,00	126,68±40,60	72,38±9,34
Билирубин прямой, мкмоль/л	12,3 ±3,3*	25,22±6,41	63,21±23,53*	35,46±6,25

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей внутри группы через 3 и 6 месяцев от начала наблюдения; ** - $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами.

Уровень ЩФ уменьшился сразу после лечения в обеих группах, но в основной группе результат был достоверным, а в контрольной – недостоверным. Через 3 месяца в обеих группах отмечено достоверное снижение ЩФ по сравнению с показателями до лечения. После 6 месяцев наблюдения в группах выявлено возвращение цифр ЩФ до уровня до начала лечения.

Наше наблюдение показало снижение общего билирубина сразу после лечения в обеих группах. Но, учитывая, что в основной группе средний уровень общего билирубина достоверно был изначально выше, чем в контрольной, и что достоверных различий в группах после лечения выявлено не было, можно отметить лучший эффект терапии в первой группе по сравнению со второй. Так после лечения средний уровень общего билирубина в первой группе снизился на 58,3%, а во второй на 37,4% ($p < 0,05$).

Через 3 месяца в основной группе отмечено достоверное снижение показателя в сравнении его с цифрами до лечения, чего не было в контрольной группе. А через 6 месяцев уровень общего билирубина повышался до исходных значений во всех группах.

Таблица 3

Соотношение количества умерших пациентов в обеих группах

Этапы наблюдения	Основная группа		Контрольная группа		p
	Абс.	%	Абс.	%	
В стационаре	0	0	2	2,9	$>0,05$
К концу 3 месяца	2	6,7	14	20,0	$<0,05$
К концу 6 месяца	4	13,3	12	17,1	$>0,05$
Всего	6	20,0	28	40,0	$<0,05$

Достоверное снижение прямого билирубина сразу после лечения наблюдалось только в основной группе. Через 3 месяца это снижение достоверно было более выражено, чем сразу после лечения. Т.к. до лечения прямой билирубин был выше в основной группе, и после лечения достоверных различий между группами выявлено не было, то лечение в основной группе более эффективно, чем в контроле. Но, несмотря на проведенную терапию в основной группе, достоверных различий в уровне прямого билирубина до лечения и через 6 месяцев выявлено не было. В контроле сразу после лечения и через 3 месяца прямой билирубин снижался, а через 6 месяцев вновь поднимался ($p > 0,05$).

Наши данные показывают, что в обеих группах уровень общего белка сразу после лечения не менялся, но в основной группе белок сыворотки крови сразу после лечения был достоверно ниже, чем в контрольной. Последнее, возможно, связано с некоторой потерей белка из кровяного русла при плазмаферезе. В основной группе через 3 месяца наблюдался достоверный подъем общего белка выше уровня, отмеченного сразу после лечения, и достигавший показателей до лечения и показателей в контрольной группе через 3 месяца. Через 6 месяцев в основной группе уровень белка был ниже, чем в контрольной.

Терапия в обеих группах не влияла на уровень протромбинового индекса сразу после лечения. Но в основной группе через 3 месяца отмечено достоверное повышение показателя по сравнению с исходными данными, чего не наблюдалось в контрольной группе. Через 6 месяцев в основной группе протромбиновый индекс вернулся к значениям до лечения. В контроле на всех этапах достоверных различий между значениями протромбинового индекса не было. В основной группе изменения уровня креатинина и мочевины на всех этапах не отмечено, а в контрольной через 3 месяца было достоверное повышение, которое к 6 месяцу вернулось к прежним значениям.

В первой группе происходило более выраженное снижение общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы и ГГТ, чем во второй группе ($p < 0,05$). Сразу после лечения достоверное снижение ($p < 0,05$) ГГТ, щелочной фосфатазы, прямого билирубина наблюдалось только в первой группе. Но более выраженное положительное влияние терапии в основной группе по сравнению с группой контроля наблюдалось только сразу после лечения. Биохимические показатели в обеих группах частично к 3 месяцу и полностью к 6 месяцу от начала наблюдения возвращались к значениям до лечения, что связано с продолжением употребления ими алкоголя. Обе группы были сопоставимы по числу пьющих и непьющих пациентов и по числу лиц, снизивших дозы принимаемого алкоголя ($p > 0,05$). Прием алкоголя был одинаков и не оказывал влияния на течение цирроза печени в группах. За время наблюдения в обеих группах умерло 34 человека (34%). Процент умерших к 3 месяцу от начала наблюдения был достоверно ниже в основной группе (табл. 3).

Заключение. Включение плазмафереза в комбинированную терапию алкогольного цирроза печени эффективно. Дискретный плазмаферез способствует улучшению состояния больных и функциональных проб печени во время и после лечения, но при продолжении употребления алкоголя происходит прогрессирование заболевания независимо от изначально проведенного или не проведенного плазмафереза. Дискретный плазмаферез рекомендуется к широкому использованию в клинической практике.

Литература

1. Дроздов В.Н. и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – №1. – С.86.
2. Ивашкин В.Т. и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – №5. – С.8–13.
3. Левитан Б.Н. и др. // Эфферент. тер. – 2003. – №1. – С.97.
4. Павлов А.И. и др. // Рос. журн. гастроэнтеролог., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т.15, №2. – С.68–72.
5. ПЛОцкий А.Н. и др. // Эфферент. тер. – 2003. – №1. – С.108.
6. Сальникова Г. и др. // Эффер. тер. – 2003. – Т.9, №1. – С.112.
7. Хазанов А.И. // Рос. ж. гастроэнтеролог., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т.14, №3. – С.66–72.
8. Colli A. et al. // Radiology. – 2003. – №227. – P.89–94.
9. Desmet V. J. et al. // J. Hepatol. – 2004. – №40. – P.860–867.
10. Menon K. V. et al. // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.99. – P.255–260.