

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЭТАНОЛОМ

И. А. Шикалова, В. В. Шилов, С. А. Васильев, Б. В. Батоцыренов, А. Т. Лоладзе¹

В ходе оценки эффективности включения в терапию адеметионина и ремаксола у больных с острыми тяжелыми отравлениями алкоголем на фоне токсических поражений печени установлено, что использование ремаксола приводит к улучшению клинического течения отравлений. Это проявляется в снижении частоты и длительности алкогольного делирия с 33,9 % до 10,8 %, снижении частоты вторичных легочных осложнений с 18,5 % до 3,1 %, сокращении длительности пребывания больных в отделении реанимации с $7,3 \pm 0,6$ до $5,6 \pm 0,3$ суток и сроков лечения с $11,8 \pm 1,05$ до $5,6 \pm 0,3$ суток. При исследовании биохимических показателей установлено, что адеметионин и ремаксол эффективны в отношении токсических поражений печени. При этом ремаксол в большей степени снижает глубину метаболических расстройств.

Ключевые слова: острые отравления алкоголем, синдром зависимости от алкоголя, токсические гепатопатии, ремаксол, адеметионин

ВВЕДЕНИЕ

Тяжесть течения острых отравлений этанолом у больных с синдромом зависимости от алкоголя, определяется, по сути, полиорганными нарушениями с метаболическими расстройствами, значительно усугубляющими течение химической травмы [6–8]. Наиболее часто у данной категории больных, наряду с клиническими проявлениями острого отравления, имеют место токсические поражения печени [2, 3, 5]. В настоящее время установлены механизмы токсического действия этанола, которые включают повреждение мембран печеночных клеток со снижением содержания в них фосфатидилхолина, уменьшение продукции энергии и обеспечения клетки кислородом; метаболические нарушения; нарушение иммунных реакций; воспаление, активацию процессов фиброгенеза, усиление коллагеногенеза, стимуляцию канцерогенеза. Тем не менее эффективность ряда препаратов из группы гепатопротекторов не всегда оказывается достаточной [1, 4, 9].

Цель настоящей работы — исследование эффективности адеметионина и метаболического средства ремаксола в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений у больных с синдромом алкогольной зависимости и алкогольной гепатопатией.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной материал исследования составили результаты специального комплексного обследования 130 больных с острыми тяжелыми отравлениями этанолом и синдромом зависимости от алкоголя.

Все обследованные были в возрасте от 23 до 60 лет, из них мужчин — 114, женщин — 16. Распределение

больных по группам осуществлялось в зависимости от проводимой терапии — группа больных (I) с включением в интенсивную терапию гепатопротектора адеметионина — 65 больных (57 мужчин и 8 женщин); группа больных (II), интенсивная терапия которых включала ремаксол — 65 больных (57 мужчины и 8 женщин).

При выполнении работы анализировали анамнез заболевания, медицинскую документацию догоспитального этапа, данные объективного исследования при поступлении в лечебное учреждение и в динамике результаты клинического обследования. Исследовали показатели, отражающие функциональное состояние печени, показатели углеводного обмена и белоксинтезирующей функции печени.

Полученные медико-биологические данные обрабатывали на IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжесть состояния больных и глубина поражения печени во многом определялись длительностью злоупотребления этанолом, которое в группе (I) составила $16,85 \pm 2,12$ суток, в группе (II) — $21,32 \pm 2,99$ суток, то есть, в группе (II) отмечали более длительное воздействие высоких доз алкоголя.

Состояние больных на момент поступления расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Объединяющими признаками всех больных являлись тяжесть состояния, обусловленная наличием тяжелой токсической энцефалопатии, токсические поражения печени и явления грубых метаболических расстройств, связанные с зависимостью от алкоголя.

В клинической картине в исследуемых группах наблюдались следующие отличия: в группе с использованием ремаксола отмечалось снижение частоты развития психических расстройств в виде алкогольного

¹ Отдел клинической токсикологии (руководитель — проф. В. В. Шилов) НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

делирия практически в 3 раза по сравнению с группой больных, в лечении которых использовался адеметионин (табл. 1). При этом длительность злоупотребления этанолом в группе с использованием ремаксолола превосходила длительность запоя в группе II (табл. 1). В группе II было отмечено существенное снижение развития вторичных легочных осложнений в виде двухсторонней пневмонии, составившей 3,1 % (2 больных), тогда как в группе I развитие пневмоний отмечали в 18,5 % (12 больных) случаев острых отравлений. В клиническом течении в группе с использованием ремаксолола отмечали сокращение сроков пребывания больных в критическом состоянии, как соответствующем длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии в отличие от больных, получавших адеметионин (табл. 1), а также сокращение сроков лечения.

Таким образом, выявлены положительные моменты при включении ремаксолола в интенсивную терапию тяжелых форм острых отравлений этанолом с токсическими поражениями печени, проявившиеся в снижении количества опасных для жизни осложнений (алкогольный делирий, двухсторонняя пневмония), времени нахождения в отделении реанимации и сокращении периода госпитализации.

При поступлении у всех исследуемых больных регистрировали повышение ферментов, характеризующих цитолитический синдром (АСТ, АЛТ) и холестатический синдром (ЩФ, ГГТП) (табл. 2).

Исследование динамики изменений трансаминаз (АСТ, АЛТ) показало эффективность использования адеметионина и ремаксолола в коррекции токсических поражений печени. На 3 сутки отмечалась тенденция к повышению уровня АСТ в обеих группах больных с дальнейшим снижением показателя с 5-х суток исследования. Динамика АЛТ отражала уменьшение явлений поражений печени, связанное не только с эффективностью действия метионина, но и в положительном воздействии сукцината на нормализацию метаболических расстройств. Это особенно важно, так как продолжительность цитолитического синдрома влияет на патоморфологический исход заболевания и остаточную функциональную активность печени (табл. 2).

При исследовании уровня ГГТП при применении адеметионина и ремаксолола с 3-х суток отмечали тенденцию к уменьшению этого показателя у всех исследуемых больных. Снижение по сравнению с первыми сутками исследования отмечали на 7-е сутки исследования в группе с использованием ремаксолола. В группе с использованием адеметионина отмечали тенденцию к снижению данного показателя.

Таким образом, по данным биохимического исследования установлено, что использование адеметионина и ремаксолола эффективно в коррекции токсических поражений печени, обусловленных длительностью и дозами принятого алкоголя.

При исследовании показателей углеводного обмена было отмечено повышение уровня глюкозы в обеих исследуемых группах, что, вероятно, связано с нарушениями процессов утилизации глюкозы тканями и наличием тканевой формы гипоксии. Об этом же факте свидетельствовало достоверное повышение уровня лактата венозной и артериальной крови. Во II группе отмечено снижение уровня глюкозы крови в сравнении с 3 – 5-м сутками исследования. Снижение уровня глюкозы в группе с использованием адеметионина отмечали на 5-е сутки исследования, которое имело менее выраженный характер. Динамика снижения уровня лактата, которая во II группе имела выраженный характер с 3-х суток исследования, на фоне снижения уровня глюкозы крови свидетельствовала о нормализации процессов утилизации глюкозы. Выявленные эффекты связаны с включением в состав ремаксолола сукцината, никотинамида и рибоксина, препаратов, нормализующих метаболические процессы в тканях. На 7-е сутки отмечали снижение уровня лактата в обеих группах, однако, в группе с использованием адеметионина значения лактата продолжали сохраняться выше нормальных величин, тогда как при использовании ремаксолола на 7-е сутки они приходили практически к норме (табл. 2).

При исследовании показателей белоксинтезирующей функции печени не было выявлено грубых нарушений в виде снижения общего белка и фракции альбумина. Однако следует отметить, что в группе с использованием адеметионина на 7-е сутки исследования

Таблица 1. Клинические критерии эффективности в группе больных, с включением в интенсивную терапию адеметионина (I) ($n = 65$) и в группе с включением ремаксолола (II) ($n = 65$) ($M \pm m$)

Показатель	I группа	II группа
Возраст, лет	46,04 ± 1,45	44,9 ± 1,44
Длительность злоупотребления этанолом, сут	16,85 ± 2,12	21,32 ± 2,99
Данные химико-токсикологического исследования этанола в крови, ‰	3,37 ± 0,2	3,71 ± 0,21
Данные химико-токсикологического исследования этанола в моче, ‰	3,31 ± 0,24	3,73 ± 0,25
Частота развития алкогольного делирия, n	22 (33,9 %)*	7 (10,8 %)*
Частота поступивших больных с пневмониями	0*	10 (15,4 %)*
Частота развития пневмоний, развившихся в процессе лечения острых отравлений, n (%)	12 (18,5 %)*	2 (3,1 %)*
Длительность пребывания больных в ОРИТ, сут	7,3 ± 0,6*	5,6 ± 0,29*
Длительность пребывания в стационаре, сут	11,8 ± 1,05*	9,0 ± 0,36*

Примечание. * $p < 0,05$ между I и II группами.

отмечали тенденцию к снижению альбумина, тогда как в группе с использованием ремаксолола на 5 – 7-е сутки отмечали повышение альбуминовой фракции, что свидетельствовало о более выраженном влиянии препарата на белоксинтезирующую функцию печени (табл. 2).

Таким образом, установлено, что адеметионин и ремаксолол проявляют эффективность в коррекции токсических поражений печени, о чем свидетельствует снижение цитолитических ферментов (АСТ, АЛТ), холестатических факторов (ГГТП). Однако при использовании ремаксолола происходит более выраженное снижение метаболических расстройств, что проявляется снижением уровня гипергликемии на фоне снижения уровня лактата, улучшением белоксинтезирующей функции печени (повышение уровня фракции альбумина, фибриногена).

ВЫВОДЫ

1. Использование в инфузионной терапии ремаксолола или адеметионина у больных тяжелыми формами острых отравлений этанолом на фоне токсической гепатопатии приводит к нормализации функционального состояния печени.

2. Включение в интенсивную терапию тяжелых форм острых отравлений этанолом ремаксолола в отличие от адеметионина приводит к улучшению течения острых отравлений этанолом, что проявляется в снижении частоты и длительности алкогольного делирия, снижении частоты вторичных легочных осложнений, сокращении длительности пребывания больных в отделении реанимации и сроков их пребывания в стационаре.

Таблица 2. Биохимические показатели больных с острыми отравлениями этанолом на фоне проводимого лечения в I группе (n = 65) и во II группе (n = 65) (M ± m)

Показатель	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
<i>Динамика биохимических показателей больных I группы</i>				
Билирубин общ., мкмоль/л	14,9 ± 1,1	15,1 ± 1,2	11,3 ± 0,9	9,7 ± 1,0
Билирубин пр., мкмоль/л	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,5 ± 0,6
Билирубин непр., мкмоль/л	10,3 ± 0,9	10,0 ± 0,8	7,4 ± 0,6	6,2 ± 0,5
АСТ, ед.	118,2 ± 20,6*	133,3 ± 30,0*	97,0 ± 13,8*	77,9 ± 8,2*^
АЛТ, ед.	93,3 ± 11,4*	91,7 ± 16,5*	80,4 ± 8,9*	74,5 ± 8,7*^
ГГТП, ед/л	210,4 ± 23**	190,6 ± 22,0**	177,3 ± 21,1**	161,8 ± 19,2**
ЛДГ, ед/л	272,1 ± 12,7*	267,8 ± 13,9*	242,2 ± 11,3*	235,4 ± 10,5*
ЩФ, ед/л	90,5 ± 4,0	83,7 ± 3,9	77,2 ± 3,6	75,5 ± 3,5
Амилаза, ед/л	104,0 ± 17,5	87,0 ± 17,7	78,9 ± 16,3	86,2 ± 15,9
Глюкоза, ммоль/л	6,04 ± 0,39	5,07 ± 0,17	5,21 ± 0,17	
Лактат, мкмоль/л	4,16 ± 0,17**	3,99 ± 0,14**	3,90 ± 0,15**	
Белок общий, г/л	72,6 ± 1,5	69,6 ± 1,3	67,7 ± 1,2	68,9 ± 1,3
Альбумин, г/л	42,3 ± 0,9	40,7 ± 0,9	39,5 ± 0,8^	39,4 ± 1,1^#
<i>Динамика биохимических показателей больных II группы</i>				
Билирубин общ., мкмоль/л	15,4 ± 1,4	16,3 ± 1,5	11,5 ± 0,8	8,2 ± 0,5
Билирубин пр., мкмоль/л	4,5 ± 0,5	4,1 ± 0,4	3,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2
Билирубин непр., мкмоль/л	10,8 ± 1,1	12,1 ± 1,1	8,4 ± 0,7	5,9 ± 0,4
АСТ, ед.	162,6 ± 51,7*	107,7 ± 19,9*	88,6 ± 12,6*^	71,9 ± 9,8*^
АЛТ, ед.	99,8 ± 12,8*	73,0 ± 11,5*	65,1 ± 9,6*^	56,7 ± 5,3*^
ГГТП, ед/л	262,4 ± 29**	221,6 ± 25,9**	187,6 ± 22,0**	165,1 ± 19,9**
ЛДГ, ед/л	310,6 ± 14,4*	288,0 ± 14,4*	264,4 ± 13,9*	239,7 ± 13,5*
ЩФ, ед/л	107,0 ± 4,7	88,9 ± 4,2	83,1 ± 3,9	75,2 ± 3,6
Амилаза, ед/л	74,5 ± 7,3	59,0 ± 6,2	54,0 ± 4,4	52,7 ± 3,3
Глюкоза, ммоль/л	6,54 ± 0,51	5,31 ± 0,15	4,97 ± 0,15	
Лактат, мкмоль/л	4,63 ± 0,18**	3,42 ± 0,20*#^	2,46 ± 0,19*#^	
Белок общий, г/л	72,3 ± 1,3	69,2 ± 1,0	69,5 ± 0,9	71,5 ± 0,9
Альбумин, г/л	40,7 ± 1,2	41,9 ± 0,6	42,4 ± 1,1	43,8 ± 1,1#^

Примечание. * p < 0,05 от нормы; ** p < 0,01 от нормы; # p < 0,05 от исходных значений; ### p < 0,01 от исходных значений; ^ p < 0,05 между (I) и (II); ^^ p < 0,01 между (I) и (II).

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. А. Батаков, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 53 – 55 (2001).
2. Ю. Ю. Бонитенко, Г. А. Ливанов, Е. Ю. Бонитенко, М. Л. Калмансон, *Острые отравления алкоголем (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей*, Лань, Санкт-Петербург (2000).
3. Ю. Ю. Бонитенко, Г. А. Ливанов, Е. Ю. Бонитенко, М. Л. Калмансон, *Острые отравления этанолом и его суррогатами*, ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург (2005).
4. Ю. А. Владимиров, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1972).
5. А. В. Калинина, *Гастроэнтерология и гепатология диагностика и лечение*, Миклош, Москва (2007).
6. Г. А. Ливанов, Е. Ю. Бонитенко, М. Л. Калмансон, В. М. Бучко, *Злоупотребление алкоголем в России и здоровье населения. Острые отравления этиловым алкоголем и его суррогатами. Соматическая патология при хронической алкогольной интоксикации*, РАОЗ, Москва (2000).
7. Г. А. Ливанов, М. Л. Калмансон, О. В. Сергеев и др., *Сиб. мед. журн.*, (2), 23 – 27 (2007).
8. Г. А. Ливанов, О. В. Сергеев, В. Н. Мирошниченко, *Бюл. Восточно-Сибирского научного отделения РАМН*, (3), 46 – 48 (2008).
9. Y. Park, *Ch. FEBS Letters*, **465**(2 – 3), 93 – 97 (2000).

Поступила 20.06.11

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF TOXIC LIVER DAMAGE
IN PATIENTS WITH HEAVY FORMS OF ACUTE ETHANOL INTOXICATION

I. A. Shikalova, V. V. Shilov, S. A. Vasil'ev, B. V. Batotsyrenov, and A. T. Loladze

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, ul. Budapeshtskaya 3, St. Petersburg, 197376, Russia

The efficiency of using remaxol and ademethionine in the therapy of patients with heavy acute alcohol intoxication on the background of toxic liver damage has been studied. The administration of remaxol led to improvement of the clinical treatment of alcohol intoxication, which is manifested by a decrease in the rate and duration of delirium tremens (from 33.9 to 10.8%), frequency of secondary lung disorders (from 18.5 to 3.1%), duration of stay in hospital (from 7.3 ± 0.6 to 5.6 ± 0.3 days), and total therapy duration (from 11.8 ± 1.05 to 5.6 ± 0.3 days). The results of biochemical investigations confirmed that remaxol and ademethionine provide effective treatment of the toxic liver damage. Remaxol decreases the degree of metabolic disorders to a greater extent than does ademethionine.

Key words: Acute alcohol intoxication, alcohol dependency syndrome, toxic hepatopathy, remaxol, ademethionine