

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, ВЫЗВАННОГО ОТРАВЛЕНИЕМ СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ

М. В. Абрамова, В. Е. Веровский

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

Рассмотрены особенности клиники и лабораторной диагностики токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя в Волгограде и Волгоградской области. Проведен анализ течения заболевания в зависимости от проводимой терапии. Выявлена тенденция к снижению уровня общего билирубина при использовании L-2-пирролидон-5-карбоксилата (метадоксила) непосредственно с момента поступления в стационар по сравнению с применением только базисной дезинтоксикационной терапии.

Ключевые слова: алкоголь, токсический гепатит, отравление, метадоксил.

COURSE PARTICULARITIES AND PHARMACOTHERAPY OPTIMIZATION IN TOXIC HEPATITIS PROVOKED BY ALCOHOL SUBSTITUTES POISONING

M. V. Abramova, V. E. Verovsky

We examined the particularities of clinical and laboratory diagnostics of toxic hepatitis caused by poisoning with substitutes of alcohol in the city of Volgograd and the Volgograd region. We analyzed the course of toxic hepatitis depending on the kind of treatment. We revealed a tendency for a decrease of total bilirubin while using «Metadoxil» in the beginning of therapy compared with basic detoxic therapy only.

Key words: alcohol, toxic hepatitis, poisoning, Metadoxil.

В октябре 2006 года в Волгограде и Волгоградской области были впервые зарегистрированы случаи массового заболевания токсическим гепатитом. Потерпевшие обращались с жалобами на выраженную слабость, зуд кожных покровов, отмечалась желтушность кожи и склер. В 73 % случаев, обратившихся за помощью — это безработные, многие — лица без определенного места жительства, страдающие хронической алкогольной болезнью. Подавляющее число больных указывали, что употребляли различные алкогольные напитки, либо спиртосодержащие жидкости за 10 дней до развития указанных симптомов.

По имеющимся неполным данным, общее число жертв отравлений суррогатами алкоголя на 23.11.2006 в РФ оценивалось в 10400 человек [3].

По данным областного токсикологического центра Волгоградской области с июля 2006 года по февраль 2007 года в клиники г. Волгограда и Волгоградской области госпитализировано 1178 человек с симптомами отравления суррогатами алкоголя, умер 61 человек [2].

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 T 65,8 (если название уточнено) или T 65,9 (если точное название неизвестно), осложнившееся токсической гепатопатией различной степени тяжести, протекающей по типу холестатического гепатита [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования установить особенности течения и диагностики пациентов при токсических гепатитах, вызванных отравлением суррогатами алкоголя и оптимизация терапии больных с данной патологией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлен анализ результатов обследования и лечения 60 больных, поступивших в городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи № 25 (МУЗ ГКБ № 25), отделение гастроэнтерологии за период с 5.11.2006 по 12.03.2007 гг.

Всем пациентам выполнялся комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. При поступлении выполнялся общий анализ крови, исследовались биохимические показатели печени — аланинаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза и система свертывания крови (протромбиновый индекс, АЧТВ). Из инструментальных методов всем выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиограмма, рентгенограмма органов грудной клетки и фиброгастроуденоскопия по мере необходимости. У 5 пациентов проведена аутопсия печени.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре всех больных преобладают пациенты мужского пола (76,67 %), в основном это пациенты в возрасте от 30 до 60 лет (рис. 1). При этом 65 % от всех обратившихся не работали.

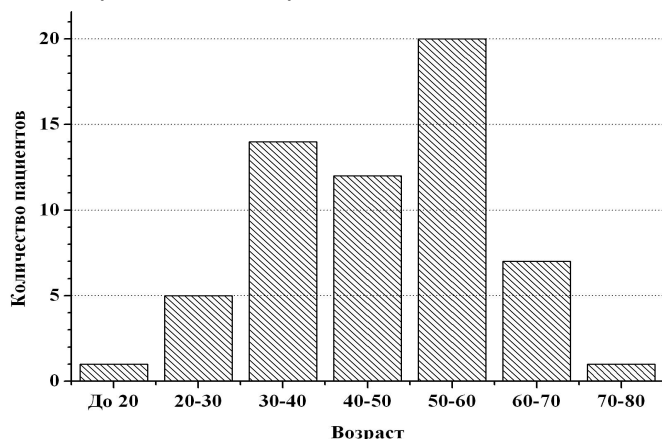


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам

При сборе анамнеза пациенты (53,3 %) отмечали прием дешевых спиртосодержащих жидкостей.

Поводом для обращения в больницу практически у всех пациентов (98,3 %) послужило появление желтухи. Длительность желтушного синдрома у большинства больных не превышала 10 дней (рис. 2). При осмотре предьявлялись жалобы на тяжесть в правом подреберье (56,7 %), кожный зуд (51,7 %). В первые дни в клинике, несмотря на проводимое лечение, процент пациентов с жалобами на зуд кожи возрос до 70 %. Объективно у 90 % при пальпаторном исследовании отмечалась гепатомегалия. Следует отметить, что HCV инфекция была выявлена только в 5 % случаев.

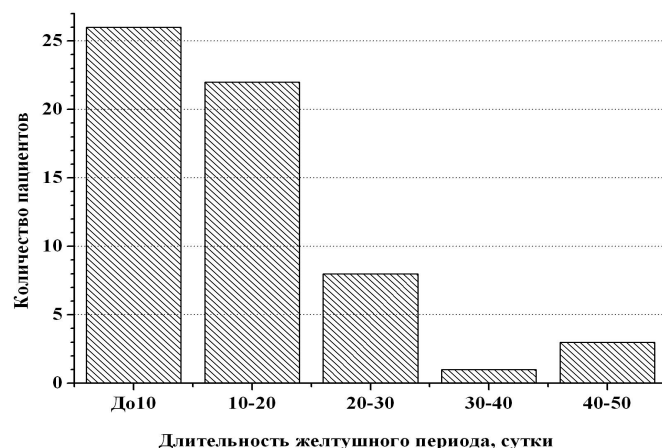


Рис. 2. Распределение пациентов по длительности возникновения желтушного синдрома на момент поступления в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ)

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, более чем у половины пациентов наблюдалось сни-

жение цифр гемоглобина (латентная анемия), а у 5 % отмечалась анемия легкой степени тяжести, или малосимптомная анемия [1]. У 25 % пациентов при первичном обследовании был выявлен относительный лейкоцитоз.

Таблица 1

Распределение пациентов по значениям показателей общего анализа крови и протромбинового индекса на момент поступления в стационар

Показатели	Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	ПИ
Min	89	2,4	3,5	68
Max	151	4,9	16,3	100
Персентили:				
5%	95,7	3,09	4,5	75
25%	109	3,56	5,9	83
Медиана:	119	3,95	7,5	88
75%	129,5	4,32	9,0	94
95%	144,2	4,57	11,1	100

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 (ОБ) 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) (табл. 2). Увеличение уровня билирубина было преимущественно за счет прямого билирубина (ПБ) — у половины всех пациентов показатели его были выше 157 мкмоль/л, а у 25 % — более 270 мкмоль/л.

При анализе показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и сыровоточного холестерина (СХ), выявлено, что у половины поступивших больных уровень ЩФ выше 8,0 мккат/л, а у четверти больных он превышал 14,5 мккат/л, СХ у 50 % больных достигал 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 (ПИ) на момент поступления 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 у более 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.

Распределение пациентов по значениям биохимических показателей на момент поступления в стационар

	ОБ	ПБ	АлАТ	Общий белок	ЩФ	Амилаза	Мочевина	Тимоловая проба	СХ	Креатинин
Min	21,5	9,4	0,19	55,2	1,2	4	2,5	2	5,9	16
Max	489,3	362,8	2,37	88,5	15,8	27,5	8	9	25,9	123
Персентили:										
5%	60	49	0,40	57,5	1,90	5,0	2,90	2,0	7,1	19,0
25%	134	109	0,81	64,8	4,58	6,6	3,50	2,10	9,9	32,0
Медиана:	190	157	1,15	68,5	8,05	11,8	4,40	2,40	12,1	48,5
75%	287	204	1,39	74,2	10,33	17,0	5,30	3,55	14,5	58,0
95%	393	270	2,07	82,5	14,92	23,0	7,50	7,22	18,0	78,4

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 ЖКТ (31,42 %).

Средний койко-день среди всех пациентов в стационаре составил 39,9. 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 $R = 0,59$). Показатели щелочной фосфатазы, аминотрансфераз при поступлении достоверно не коррелировали с длительностью пребывания пациентов в стационаре.

Лечение проводилось по принципам острого алкогольного гепатита с синдромом холестаза. Всем пациентам назначалась дезинтоксикационная терапия 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, Гепамерц, витамины группы В, рибоксин, пентоксифиллин. Начальная доза преднизолона составляла 120 мг внутривенно (40 мг *per os*) 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 плазмафереза варьировало от 1 до 7.

Помимо базисной терапии, 63,3 % пациентам назначался L-2-пирролидон-5-карбоксилат (Метадоксил) 10 мл (600 мг) в сутки [4], что по данным клинического наблюдения сопровождалось положительным эффектом — снижением показателей общего билирубина. С целью подтверждения данного клинического наблю-

дения, ретроспективно пациенты были разделены на группы (рис. 4).

В I группу вошли пациенты, метадоксил которым не назначался. Изначально уровень общего Bi в данной группе в 95 % не превышал 275 мкмоль/л, более чем у 50 % пациентов он был ниже 170 мкмоль/л (рис. 3).

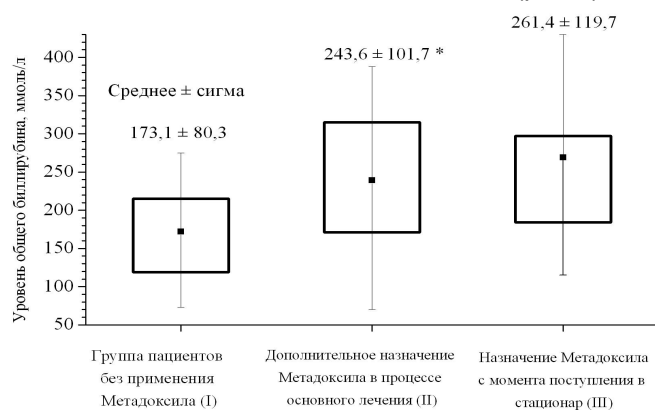


Рис. 3. Распределение пациентов по уровню общего билирубина в зависимости от проводимой терапии (* $p < 0,05$ по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони)

Во II группе были объединены пациенты, которым метадоксил назначался через 4 недели после начала основной терапии. Изначально уровень общего Bi в данной группе у половины пациентов был выше 240 мкмоль/л.

В III группу вошли пациенты, которым метадоксил назначался непосредственно с момента поступления в стационар, у более чем 50 % пациентов уровень общего Bi составил выше 270 мкмоль/л.

Различия по уровню общего билирубина были статистически значимыми только между I и II группами.

В I группе, учитывая уровень общего белка (ОБ) в более половине случаев ниже 170 мкмоль/л, наблюдалась положительная динамика на фоне дезинтоксикационной терапии не только по уровню ОБ, но и по числу выписавшихся из стационара. В III группе прослеживается стабильная достоверная динамика (рис. 4) относительно исходного уровня со скоростью снижения общего билирубина, превышающей скорость в I группе. В то же время во II группе базисная терапия не давала положительного эффекта, вне зависимости от повышения дозы преднизолона и увеличения коли-

чества сеансов плазмофереза. После добавления метадоксила на 4-й неделе пребывания в стационаре у пациентов II группы проявились недостоверные, но положительные тенденции, аналогичные динамике общего билирубина в III группе.

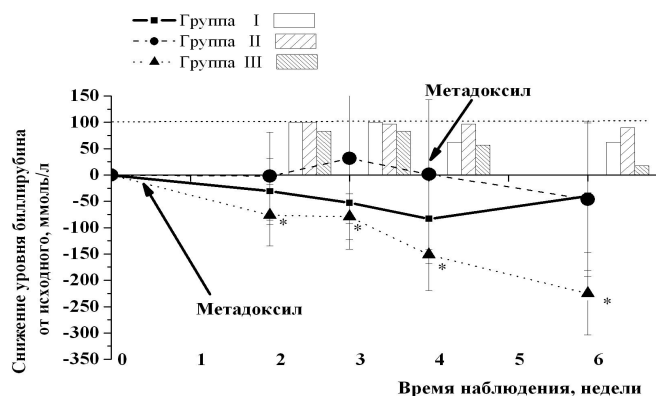


Рис. 4. Динамика уровня снижения общего билирубина в группах пациентов

Отметим также, что коэффициент вариации значений снижения общего билирубина на всех сроках наблюдения составлял всего около 50 %, в то время как в других группах он был 100 % и более, то есть динамика снижения билирубина была более предсказуема для пациентов III группы.

Летальный исход наблюдался в 8,33 % случаев. По данным исследования гистологической картины печени проведенного посмертно, выявлен выраженный внутрипеченочный холестаза с явлениями жировой или баллонной дистрофии гепатоцитов, инфильтрация портальных трактов и очаговые некрозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Характерно интермитирующее клиническое течение токсического гепатита с относительно удовлетворительным субъективным состоянием, за исключением изнуряющего кожного зуда, несмотря на проводимую терапию.

2. При лабораторных исследованиях отмечается выраженная гипербилирубинемия, преимущественно за

счет прямого билирубина, цитолитический синдром, стойкий холестаза.

3. При проведении дезинтоксикационной терапии без добавления метадоксила отмечался положительный эффект (снижение цифр ОБ) только в I группе, где уровень ОБ в более половине случаев был ниже 170 мкмоль/л.

4. Повышение дозы преднизолона до 250 мг/сут., урсосана до 1000 мг/сут., количества сеансов плазмофереза до 8 за период нахождения в стационаре у большинства пациентов с уровнем общего билирубина более 250 мкмоль/л (II группа) не дали ожидаемого положительного эффекта.

5. Существует тенденция к снижению цифр общего билирубина при использовании L-2-пирролидон-5-карбоксилата (метадоксила) 10 мл растворенного в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, назначенного непосредственно с момента поступления (III группа) в стационар, по сравнению с применением только базисной дезинтоксикационной терапии.

6. Прогноз на период реабилитации крайне затруднителен, учитываяотягочающие факторы (злоупотребление алкоголем) у большинства пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белошевский В. А., Минаков Э. В. Анемии. — Воронеж, 2003. — 125 с.
2. Емцов В. И., Хлопова Е. А., Попова Т. Н. / Админ. Волгограда, Департамент здравоохранения. — Волгоград, 2006. — 3 с.
3. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 4—8.
4. Музыченко А. П., Руденко Г. М. Метадоксил: Клинико-эксперим. наблюдения. — М., 2003. — 37 с.
5. Остапенко Ю. Н., Хонелидзе Р. С., Рожков П. Г. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спиртосодержащей жидкостью, осложнившихся токсическим поражением печени: Информ. письмо / Минздравсоцразвития РФ, ФГУ «Научно-практич. токсикол. центр» Федер. агентства по здр-ию. и соц. развитию. — М., 2006. — 6 с.