

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ В ТЕРАПИИ ЭКЗОГЕННО-ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

*М. В. Королева*

*Волгоградский государственный медицинский университет*

Проведено сравнительное проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. Обследовано 60 больных острым токсическим гепатитом, развившимся в результате отравления суррогатами алкоголя. Клинико-лабораторное обследование пациентов было дополнено изучением параметров иммунного статуса. Оценка эффективности предлагаемых схем терапии проводилась по динамике индекса Lille, дискриминантной функции Maddrey, индекса MELD, длительности стационарного лечения. Выявлен дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, снижением иммуно-регуляторного индекса, повышением уровня цитотоксических CD8-лимфоцитов, гиперпродукцией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Доказана целесообразность включения таурина (Дибикор) и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксил) в комплексную терапию токсического гепатита.

*Ключевые слова:* токсический гепатит, суррогаты алкоголя, дибикор, метадоксил.

## CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE EFFICACY OF DRUGS WITH ANTIOXIDANT PROPERTIES IN THERAPY OF EXOGENOUS TOXIC LIVER DAMAGE

*M. V. Koroleva*

A comparative, prospective, open, randomized, parallel group study was conducted. 60 patients with acute toxic hepatitis, which developed due to poisoning with alcohol substitutes were recruited. The effectiveness of treatment was assessed considering the dynamics of the Lille index, Maddrey's discriminant function, MELD index, immune status, duration of hospital treatment. We revealed that this pathology is characterized by intermittent clinical course with intense pruritus, pronounced intrahepatic and persistent cholestasis with fatty or ballooning degeneration of hepatocytes, infiltration of the portal tracts and focal necrosis, hyperbilirubinemia and cytolytic syndrome. We also found an imbalance in T-cell immunity with hypoimmunosuppression of CD3, CD4, CD16, decreased immune-regulatory index, increased levels of cytotoxic CD8-lymphocytes, overproduction of TNF- $\alpha$ , IL-4 and IL-6 correlated with the severity of liver damage. The increased doses of prednisolone, ursosan, as well as higher number of sessions of plasmapheresis did not yield the expected positive effect. We proved the advisability of using taurine (Dibikor) and pyridoxine-L-2-pyrrolidone-5-carboxylate (Metadoxyl) in the combined therapy of toxic hepatitis.

*Key words:* toxic hepatitis, alcohol substitutes, dibikor, metadoxyl.

Для токсических гепатитов, развивающихся на фоне отравлений суррогатами алкоголя, характерна высокая смертность [7, 12, 14]. В России этот показатель составляет более 60 % [3, 8]. В 2013 г. алкогольные отравления стали причиной смерти в 62,2 % случаев у девушек и 68 % случаев у юношей в возрасте до 20 лет. Число больных с острыми отравлениями алкоголем и его суррогатами составляет до 25 % от общего объема госпитализаций в областные центры лечения отравлений Российской Федерации [1]. Кроме того, есть данные о том, что экономическое бремя расходов на лечение данной патологии составляет до 12 % от общей суммы затрат на здравоохранение [3, 13]. Развитие токсического поражения печени способствует нарушению антиоксидантной защиты организма [4, 10, 11] и иммунного статуса [2, 9]. Применение таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата может оказать гепатопротективное действие [5, 6] и повысить эффективность лечения токсического поражения печени.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние оригинального отечественного препарата таурина (Дибикор) и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксил) на эффективность лечения токсического поражения печени, развившегося на фоне отравления суррогатами алкоголя.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: сравнительное проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором участвовали 60 больных острым токсическим гепатитом, развившемся в результате отравления суррогатами алкоголя.

Критерии включения. Подтвержденный диагноз токсического гепатита, развившегося в результате отравления суррогатами алкоголя. Добровольное письменное информированное согласие. Возраст старше 18 лет. Способность выполнять предписания. Критерии исключения. Вирусный гепатит, вирус иммунодефицита человека. Беременные или кормящие

женщины. Хирургические операции и инфекции в течение 8 недель.

Контрольную группу этого этапа исследования составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения с синдромом раздраженной кишки. Среди них 6 (30,0 %) женщин и 14 (70,0 %) мужчин в возрасте от 20 до 60 лет, средний возраст которых составил  $(39,16 \pm 21,96)$  лет ( $M \pm s$ ). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу ( $\chi^2 = 0,084$ ,  $p = 0,773$ ) и возрасту ( $t = 0,410$ ,  $p > 0,1$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных по полу и возрасту представлено на рис. 1.

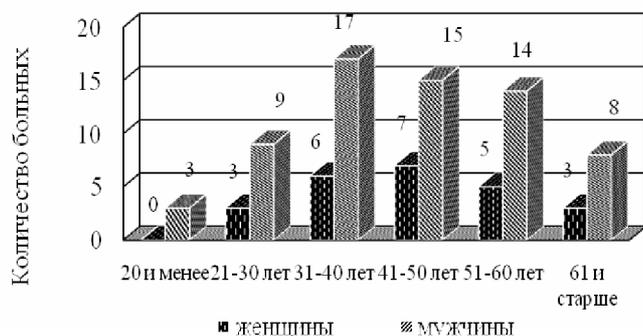


Рис. 1. Распределение больных по возрасту и полу

Из рис. 1 видно, что среди обследованных было 44 мужчины (73,33 %) и 16 женщин (26,67 %) в возрасте от 18 до 62 лет, при этом 32 пациента (53,33 %) не работали и лишь 38 (63,33 %) подтвердили прием спиртосодержащих жидкостей. Средний возраст больных ( $M \pm s$ ) составил  $(42,2 \pm 23,7)$  лет.

Для достижения целей исследования пациенты были рандомизированы на три группы по 20 человек. I группу сравнения составили больные, получающие стандартную дезинтоксикационную терапию плюс урсодезоксиголевую кислоту (УДХК) (Урсосан) без дополнительных антиоксидантных, антигипоксантных средств. II группа получала в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК препарат пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксил). III группа получала в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК препарат таурина (Дибикор). Группы были сопоставимы по длительности и тяжести алкогольного анамнеза, тяжести токсического поражения печени, которую оценивали с помощью прогностических индексов Maddrey и MELD, а также по шкале AUDIT, ABIC ( $p > 0,1$ ). Поводом для обращения за медицинской помощью у 57 пациентов этого этапа исследования (95,0 %) послужило появление желтухи. Длительность желтушного синдрома на момент поступления у большинства больных (32; 53,33 %) не превышала 10 дней.

Через 7 дней от начала терапии, в соответствии с Международными рекомендациями, была проведена

оценка ответа на терапию по индексу Lille. Данные представлены на рис. 2.

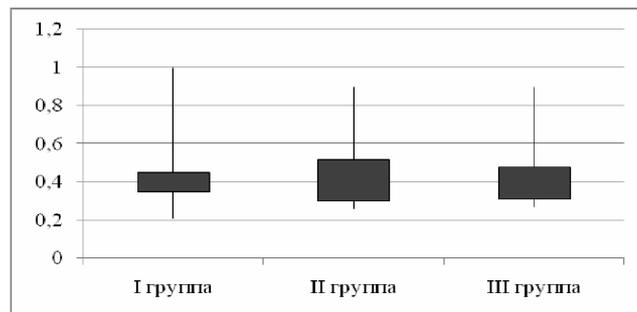


Рис. 2. Динамика индекса Lille к 7-м суткам терапии

Видно, что к седьмым суткам терапии наиболее значимая динамика индекса Lille выявлена во II группе пациентов, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат ( $t = 3,44$ ,  $p < 0,01$ ). В III группе на фоне таурина динамика также была статистически значимой ( $t = 2,65$ ,  $p < 0,02$ ). В I группе без антиоксидантов наблюдалась позитивная динамика, но изменения были не достоверны ( $t = 2,0$ ,  $p > 0,05$ ). Положительный ответ на терапию был получен у 15 пациентов (75,0 %) из I группы, у 19 пациентов (95,0 %) из II группы, у 18 пациентов (90,0 %) из III группы. Не ответили на лечение 5 пациентов (25,0 % случаев) из I группы, 1 пациент (5,0 %) из II группы, 2 пациента (10,0 %) из III группы. Из чего следует, что включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию достоверно повышает частоту ответа на терапию по индексу Lille ( $\chi^2 = 3,75$ ,  $p = 0,15$ ).

На фоне лечения острого токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, во всех группах наблюдалась позитивная динамика всех контролируемых показателей клинического анализа крови. Однако статистически значимые изменения по динамике клеточного состава крови выявлены только во II и III группах, получавших антиоксиданты ( $p < 0,05$ ). Изменения этих показателей у больных, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, были более выражены, чем на фоне приема Дибикора.

При поступлении в стационар у больных острым токсическим гепатитом наблюдалось статистически значимое снижение синтетической функции печени со снижением уровня общего белка, альбумина и показателей свертываемости крови в сравнении с лицами контрольной группы. После окончания курса стационарного лечения была изучена динамика этих показателей. После курса дезинтоксикационной терапии и УДХК в I группе выраженность нарушений синтетической функции печени уменьшилась, наблюдалась положительная динамика показателей коагулограммы, но эти изменения были статистически не значимы ( $p < 0,05$ ). Во II группе на фоне терапии, включавшей пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, и в III группе на фоне терапии Дибикором наблюдалась статистически значимая

позитивная динамика всех изученных показателей свертываемости крови ( $p < 0,05$ ), однако во II группе динамика была наиболее выражена.

В группах больных острым токсическим гепатитом, на фоне отравления суррогатами алкоголя была рассчитана динамика показателей тяжести поражения печени: дискриминантной функции Maddrey и индекса MELD. Данные представлены в табл. На фоне лечения во всех трех терапевтических группах достигнуто улучшение показателей функции Maddrey и индекса MELD. Однако в I группе динамика была не достоверной, во II и III группах наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей. Наиболее высокая динамика выявлена на фоне пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата: 65,56 и 62,28 %, соответственно. На фоне приема Дибикора: 56,13 и 45,64 %, соответственно.

Летальный исход наблюдался в 11,67 % случаев (7 пациентов из 60 наблюдавшихся больных острым токсическим гепатитом). Однако необходимо отметить, что из них 5 человек (71,43 %) — пациенты I группы, и лишь 2 (28,57 %) — пациенты из III группы, во II группе летальных исходов не было. Итак, дополнение стандартной дезинтоксикационной терапии антиоксидантами достоверно снижает частоту летальных исходов ( $\chi^2 = 6,15, p = 0,046$ ).

В ходе исследования была проведена оценка длительности пребывания пациентов в стационаре. Выявлено, что группы достоверно отличались по этому показателю: в I группе — ( $43,2 \pm 3,1$ ) дней, во II группе — ( $31,5 \pm 3,8$ ) ( $t = 2,39, p < 0,05$ ), в III группе — ( $34,1 \pm 3,0$ ) ( $t = 2,11, p < 0,05$ ). Т.е. применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина статистически значимо сокращало сроки госпитализации на 11,7 (27,08 %) и 9,1 сут. (21,06 %). Длительность госпитализации статистически значимо прямо коррелировала с показателями общего и прямого билирубина, уровня лейкоцитов, креатинина при поступлении и, соответственно, дискриминантной функции Maddrey и индекса MELD, чем выше были эти показатели, тем дольше сроки пребывания в стационаре (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,47—0,59$ ).

Была изучена динамика показателей иммунного статуса пациентов и оценена иммунологическая эффективность разных схем терапии токсического гепатита.

Выявлено, что применение антиоксидантов позволяет повысить абсолютное количество CD3, CD4 и CD16 лимфоцитов и иммунно-регуляторный индекс, а уровень CD8 снизить по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения на фоне лечения недостаточность клеточного звена иммунитета также уменьшалась, но динамика изученных показателей была менее выражена. Сравнение результатов II и III групп показало, что препараты обладали сопоставимым действием на уровень Т-лимфоцитов, отличия групп статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Итак, применение антиоксидантов пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и Дибикора оказывает иммуномодулирующее влияние на Т-клеточный пролиферативный ответ и снижает недостаточность клеточного звена иммунитета.

Анализ цитокинового обмена у больных острым токсическим гепатитом при поступлении в стационар выявил выраженные нарушения. В остром периоде токсического гепатита наблюдался резкий подъем синтеза интерлейкинов 4, 6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что среди мужчин повышение уровня цитокинов было более выражено, чем среди женщин ( $p < 0,01$ ). Обнаружена также достоверная прямо пропорциональная зависимость уровня цитокинов от степени поражения печени ( $r = 0,49, p < 0,01$ ). Концентрация ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  статистически значимо ( $r = 0,39—0,94, p < 0,05$ ) коррелировала с уровнем общего и прямого билирубина, креатинина, лейкоцитоза, наличия и степени цирроза печени, что указывает на роль дисбаланса цитокинов в патогенезе повреждения печени. Концентрация цитокинов на фоне терапии снижалась в обеих группах, однако максимальный эффект со статистически значимой динамикой наблюдался только в группах больных, получавших в качестве антиоксидантов пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат и Дибикор. В I группе стандартной терапии без антиоксидантов также наблюдалась позитивная динамика уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6, но она была не достоверной ( $p > 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для токсического поражения печени, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, характерно интермиттирующее клиническое течение

### Оценка динамики индексов Maddrey, MELD на фоне

Показатель	I группа $n = 20$	II группа $n = 20$	III группа $n = 20$
<b>Дискриминантная функция Maddrey</b>			
До лечения	$31,61 \pm 3,90$	$33,39 \pm 3,80$	$32,14 \pm 3,80$
После лечения	$21,6 \pm 3,8$	$11,5 \pm 4,1$	$14,1 \pm 4,2$
Достоверность	$t = 1,84, p > 0,05$	$t = 3,92, p < 0,001$	$t = 3,18, p < 0,01$
<b>Индекс MELD</b>			
До лечения	$14,2 \pm 1,8$	$16,7 \pm 1,8$	$14,9 \pm 1,9$
После лечения	$9,14 \pm 1,90$	$6,3 \pm 1,9$	$8,1 \pm 1,8$
Достоверность	$t = 1,93, p > 0,05$	$t = 3,97, p < 0,001$	$t = 2,0, p < 0,02$

с относительно удовлетворительным субъективным состоянием, с изнуряющим кожным зудом, выраженная гипербилирубинемия, цитолитический синдром, стойкий холестаза, дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, повышением уровня цитотоксических CD8-лимфоцитов, значимым снижением иммунно-регуляторного индекса. Выявлены значительные нарушения цитокинового обмена с достоверной гиперпродукцией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени, что позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных диагностических критериев течения токсического гепатита, прогноза степени поражения печени и длительности стационарного лечения. Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксила) 10 мл растворенного в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и Дибикора 1000 мг/сут повышает эффективность стандартной терапии, способствует сокращению сроков госпитализации, оказывает иммунно-модулирующее влияние.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / под ред. В. С. Моисеева. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 480 с.
2. Захарова Н. Б. Новые клеточные технологии исследования роли цитокинов в иммунопатологических процессах / Н. Б. Захарова, В. Л. Лашкова, Т. И. Спиридонова // Инновационные технологии в трансплантации органов и клеток. — Самара, 2008. — С. 174—177.
3. Ивашкин В. Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // РЖГГК. — 2007. — №1. — С. 4—8.
4. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений // Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях. — СПб., 2004. — С. 36—37.
5. Мановицкая А. В. Клинические эффекты применения таурина у больных с метаболическим синдромом // Вопросы питания. — 2011. — Т. 80, № 3. — С. 57—61.
6. Манушарова Р. А. Применение таурина при нейроэндокринно-обменном синдроме / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова // Медицинский совет. — 2011. — № 7—8. — С. 17—20.
7. Немцов А. В. Алкогольная смертность в России, 1980—1990 годы. — М., 2001. — 56 с.
8. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Под общ. ред. Ю. Ю. Бонитенко // СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. — 224 с.
9. Панченко Л. Ф. Нарушения механизмов, контролирующей реакцию иммунных и печеночных клеток на эндотоксин, в патогенезе алкоголь-индуцированных заболеваний печени. Гипотеза «двойного удара» / Л. Ф. Панченко, П. П. Огурцов, С. В. Пирожков // Пат. физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — № 4. — С. 117—127.
10. Петров А. Ю. Антиоксидантная терапия как компонент лечения воспалительных процессов в печени / А. Ю. Петров, А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов // Вестн. СПб. гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 4. — С. 152—153.
11. Симакова Е. С. Клинико-патогенетическое значение дислипидемии / Е. С. Симакова, Л. Е. Сивордова, А. И. Романов, Ю. В. Полякова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2013. — № 474—478.
12. Diehl A. M. Liver disease in alcohol abusers: perspective // Alcohol. — 2002. — Vol. 27. — P. 7—11.
13. 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.
14. Yoon Y. H. Surveillance report № 75: Liver Cirrhosis Mortality in the United States, 1970—2003 / Y. H. Yoon, H. Y. Yi // Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2006.

## Контактная информация

**Королева Марина Владимировна** — к. м. н., докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, врач-гастроэнтеролог МУЗ ГКБ СМП № 25, г. Волгоград, e-mail: mvkoroleva2012@yandex.ru