

УДК 616.36-002.1-02:547.262

## Острый алкогольный гепатит: прогноз и подходы к терапии

С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, С.В. Карпов, А.В. Широких

(2-я кафедра ТУВ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

### Acute alcohol-induced hepatitis: prognosis and approaches to therapy

S.N. Mekhtiev, V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk, S.V. Karpov, A.V. Shirokih

**Цель исследования.** Оценить риск осложнений у больных острым алкогольным гепатитом (ОАГ) и выживаемость данной категории пациентов на фоне комплексной терапии, включающей хофитол.

**Материал и методы.** Обследованы 67 больных ОАГ, без сопутствующего цирроза печени, с предшествующим госпитализации употреблением 12 и более порций этанола в сутки (не менее 500 г в пересчете на водку). Диагноз поставлен на основании традиционных лабораторно-инструментальных методов.

**Результаты.** Установлено, что ОАГ как проявление алкогольной болезни печени отличается рядом клинических и лабораторных особенностей. Наиболее важное прогностическое значение у этих больных имеют коэффициент Мэддрей, проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии вплоть до печеночной комы и гепаторенального синдрома (ГРС), манифестация которых сопряжена с высокой летальностью. Включение парентеральной формы хофитола в состав комплексной терапии при ОАГ положительно влияло на течение болезни, динамику цитолитического, холестатического и гепатопривного синдромов. Кроме этого, дополненный вариант лечения оказывал гипоазотемическое действие и способствовал улучшению функции почек, что значительно снижало частоту развития ГРС и количество связанных с ним летальных исходов.

**Выводы.** Прогнозирование фатальных осложнений у больных ОАГ позволяет на ранней стадии осуществить их диагностику и выбрать адекватные методы терапии. Одним из вариантов лечения тяжелой формы ОАГ (коэффициент Мэддрей более 32), препятствующим развитию осложнений, в частности ГРС, следует рассматривать дополнение традиционных глюкокортикоидных, антицитокиновых и дезинтоксикационных средств парентеральным введением хофитола по 10 мл в сутки в течение 1–3 мес.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, острый алкогольный гепатит, гепаторенальный синдром, преднизолон, пентоксифиллин, хофитол.

**Aim of investigation.** To estimate risk of complications at patients with acute alcohol-induced hepatitis (AAH) and survival rate of this given category of patients on background of the complex therapy including chophytol.

**Materials and methods.** Sixty-seven patients with AAH, without concomitant liver cirrhosis, taking 12 and more alcohol drinks per day (500 g and more as equivalent to vodka) before admission to hospital were investigated. The diagnosis was established basing on routine laboratory and instrumental methods.

**Results.** It was found, that AAH as manifestation of alcoholic liver disease has a number of specific clinical and laboratory features. Maddrey's discriminant function, manifestations of hepatocellular failure syndrome, hepatic encephalopathy up to hepatic coma and hepatorenal syndrome (HRS) have the highest prognostic value in these patients, their development is associated with high mortality. Addition of parenteral form of chophytol to complex therapy at AAH positively influenced course of disease, of cytolytic, cholestatic and hepatoprival syndrome dynamics. Besides, the augmented variant of treatment had hyponitremic action and promoted improvement of renal function, that significantly reduced frequency of HRS development and associated mortality rate.

**Conclusions.** Prediction of fatal complications at AAH patients allows to carry out diagnostics at early stage and choose adequate therapeutic methods. Adding of chophytol parenteral injection 10 ml per day for 1–3 months to traditional glucocorticoid, anticytokine and detoxication drugs is one of treatment approaches in severe form of AAH (Maddrey's discriminant function over 32), that prevent development of complications, in particular HRS.

**Key words:** alcoholic liver disease, acute alcohol-induced hepatitis, hepatorenal syndrome, prednisolon, pentoxifylline, chophytol.

**А**лкогольная болезнь печени (АБП) — это заболевание, которое характеризуется широким распространением в популяции, имеет большое клинико-социальное значение вследствие значительного числа трудопотерь, инвалидизации больных, а также развития цирроза печени и фатальных осложнений [6, 19, 20, 22, 23].

Естественное течение АБП имеет направленность от жировой дистрофии до алкогольного гепатита и цирроза. Если по поводу стеатоза и финальной стадии заболевания — цирроза принципиальных разночтений в литературе нет, то в отношении гепатита до настоящего момента клинические и классификационные критерии не определены. Так, рядом авторов данный этап заболевания рассматривается в рамках двух форм — *острого алкогольного гепатита* (ОАГ) и хронического или алкогольного стеатогепатита [3, 10, 11, 16, 20].

### Диагностика ОАГ

Сложность оценки ОАГ связана с тем, что он может возникать на любом этапе АБП. При этом развитие данной формы заболевания значительно меняет прогноз, сопровождаясь высокой летальностью и требуя проведения неотложных лечебных мероприятий. Кроме того, диагностические критерии ОАГ детально в литературе не описаны. На практике для постановки диагноза используют клинические и лабораторно-инструментальные признаки, связанные с употреблением алкоголя (на фоне запоя). Они включают:

1) клиническую картину заболевания (астения, желтуха, диспепсия, лихорадка, гепатомегалия, возможны также асцит и другие симптомы);

2) отклонение при постановке основных функциональных проб печени — синдромы цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и *печеночно-клеточной недостаточности* (ПКН);

3) жировое и некротическое поражение печени по данным УЗИ, компьютерной, магнитно-резонансной томографии, морфологического исследования;

4) полисистемность поражений (сердце, почки, поджелудочная железа, нервная система и пр.);

5) данные об употреблении алкоголя (количество, продолжительность) со слов больного, близких родственников, коллег по работе, соседей [10, 16, 21, 28].

По нашему мнению, ОАГ — это острое прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, развивающееся на любом этапе АБП при длительном (от 3 дней до 12 нед), частом (возможно ежедневном) употреблении токсических (для данного пациента) доз этанола, как правило, на фоне патологического пристрастия к нему, и характеризующееся высокой частотой фатальных осложнений — прогрессирующей

ПКН, *печеночной энцефалопатии* (ПЭ), *гепаторенального синдрома* (ГРС) и др.

Точный учет встречаемости ОАГ достаточно сложен ввиду того, что пациенты с легким течением заболевания обычно не обращаются за медицинской помощью. При этом более половины всех больных гепатитами, поступающих в стационар, имеют алкогольную этиологию заболевания, которая не всегда диагностируется. В тех же случаях, когда развивается летальный исход, рубрификация диагноза часто проводится не по нозологической единице, а по виду осложнения, что искусственно занижает заболеваемость ОАГ. В более простой для исследования группе больных алкоголизмом, по данным А.Ф. Блюгера, частота ОАГ составляет около 35% [2, 9, 13, 16]. При этом наиболее важным является оценка возможного прогноза болезни, особенно при развитии таких грозных, сопряженных с высоким риском летальности, осложнений, как ПКН, ПЭ и ГРС.

Основные токсические эффекты алкоголя — результат воздействия образующихся в организме при его биотрансформации метаболитов (ацетальдегида, ацетата и др.), которые вызывают множество патологических реакций, ведущими из которых являются оксидативный стресс, цитокиновая атака и иммунное воспаление [1, 5, 10, 17, 24, 28].

Для определения тяжести алкогольного гепатита и прогноза его течения широко используются биохимические показатели. К числу наиболее распространенных относится коэффициент Мэддрей, который вычисляется по формуле:  $4,6 \times (\text{разница между протромбиновым временем у больного и в контроле}) + \text{сывороточный билирубин в мкмоль/л} / 17$  [10, 28]. При его значении более 32 вероятность летального исхода в текущую госпитализацию превышает 50%, а величины, близкие и превышающие данное значение, являются косвенным показанием для использования *глюкокортикостероидов* (ГКС). Эта дискриминантная функция, в первую очередь, была предложена для оценки эффективности ГКС в клинических исследованиях. Однако вариабельность измерения протромбинового времени в различных медицинских центрах и высокая смертность у больных ОАГ с коэффициентом Мэддрей менее 32 заставляет искать другие альтернативные методы оценки выживаемости. Кроме этого, широкое применение данного показателя в повседневной клинической практике в большинстве стационаров России затруднено ввиду того, что лаборатории определяют *протромбиновый индекс* (ПТИ), а не протромбиновое время [3, 10, 28].

В плане выживаемости пациентов с ОАГ важен прогноз развития тяжелых осложнений, в частности ГРС [4, 18, 30]. Практикующие врачи до настоящего времени испытывают определен-

ные сложности при формировании подходов к диагностике и терапии последнего. По сути ГРС — это почечная недостаточность, ассоциированная с тяжелым поражением печени и гепатопривным синдромом. Данное осложнение известно также под названием гепатогенная «функциональная почечная недостаточность», которая характеризуется нормальной функцией почечных канальцев [18, 23, 26, 31, 32].

В отношении клинических проявлений у пациентов с ОАГ, у которых заболевание осложнилось ГРС, следует отметить, что классические симптомы уремии у них отсутствуют. В начальной, преазотемической стадии, когда уже имеются тяжелые нарушения функции печени, регистрируется недостаточное выделение мочи при водной нагрузке. По течению ГРС можно разделить на два типа. Для первого типа, наиболее часто развивающегося при ОАГ, характерно быстро прогрессирующее (менее чем за 2 нед) снижение функции почек. При втором типе почечная недостаточность развивается постепенно и клиническую картину крайне сложно дифференцировать с ПЭ. Больные жалуются на отсутствие аппетита, слабость и сильную утомляемость. На более поздней стадии появляются тошнота, рвота, жажда и заторможенность, артериальное давление падает, а диурез резко уменьшается [18, 31].

Уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови при развитии ГРС у пациентов с ОАГ прогрессивно нарастают. При нормальных показателях общего анализа мочи отмечается очень низкое выделение натрия с мочой. Терминальная гипонатриемия развивается за счет разведения крови (гипергидратация) и перераспределения натрия с накоплением его внутри клеток. В целом азотемия, гипонатриемия и артериальная гипотензия являются терминальными симптомами, резистентными ко всем вариантам терапии [18, 31].

Сложность диагностики ГРС у больных ОАГ затрудняется невозможностью разграничивать проявления печеночной и почечной недостаточности. При этом при наличии азотемии больные погибают еще до развития полной клинической картины почечной недостаточности.

## Лечение ОАГ

Лечение ОАГ остается одной из важных и нерешенных проблем современной медицины. Бесспорно, доказанной по эффективности на сегодняшний день является необходимость отказа от алкоголя, применение же тех или иных препаратов вызывает споры и дискуссии [19, 20, 23, 28].

В число основных составляющих лечения ОАГ, кроме устранения алкоголя, входят режим и сбалансированная диета, отмена гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений, а также профилактика ПЭ и ГРС.

С учетом патогенеза заболевания предусматривается воздействие на гипериммунный ответ, уровень цитокинов и оксидативный стресс.

Для коррекции гипериммунного ответа препаратами выбора являются глюкокортикостероиды, хотя их назначение при ОАГ до сих пор активно обсуждается. Эффективность лечения достигается благодаря блокирующему действию на цитотоксические и воспалительные механизмы развития заболевания. ГКС снижают уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , и за короткий период приводят к гистологическому улучшению [4, 10, 28].

На сегодняшний день проанализировано 12 рандомизированных исследований по изучению эффективности ГКС. В 5 из них установлено уменьшение смертности от ОАГ, в 7 — таких данных не получено. Выявленные разночтения связаны с наличием различных критериев, касающихся включения, исключения из исследования, тяжести заболевания, режимов назначения и доз ГКС. В большинстве исследований исключение пациентов проводилось из-за развившихся осложнений — желудочно-кишечного кровотечения, инфекций, панкреатита. При этом в 2 из них были хорошо продуманные одинаковые критерии включения и схемы терапии ГКС. Полученные результаты продемонстрировали значительное повышение госпитальной выживаемости на 30-й день у больных с тяжелым течением ОАГ (коэффициент Мэддрея более 32). Метаанализ проведенных научных изысканий подтвердил, что назначение ГКС пациентам с тяжелой степенью заболевания снижает смертность независимо от наличия ПЭ [10, 27, 29].

То есть применение ГКС целесообразно при значениях коэффициента Мэддрея у больных ОАГ более 32 в случае отсутствия желудочно-кишечного кровотечения и инфекционных осложнений. Критерием эффективности лечения при этом является динамика снижения уровня билирубина на 25–50% и более после первой недели терапии, что позволяет избежать нежелательных осложнений и изменить лечебную схему при ее неэффективности. Преднизолон рекомендуется использовать в минимально эффективной индивидуальной дозе (40–60 мг ежедневно на протяжении 30 дней и более). Если на 7-й день уровень билирубина не снижается, следует прекратить прием ГКС и добавить к лечению пентоксифиллин [10, 27, 29].

Антицитокиновая терапия рассматривается с учетом значимого повышения при ОАГ содержания цитокинов, особенно TNF- $\alpha$ . В связи с этим при тяжелом гепатите к применению рекомендуется пентоксифиллин, который, являясь неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, угнетает синтез цитокинов, увеличивая внутриклеточное содержание цАМФ, снижает активность нейтро-

филов, подавляет пролиферацию моноцитов и лимфоцитов. Назначение пентоксифиллина по 400 мг 3 раза в сутки больным с тяжелым ОАГ (коэффициент Мэддрея более 32) в течение 28 дней было обусловлено достоверным уменьшением летальности и снижением проявлений ГРС по сравнению с группой плацебо. Независимыми предикторами выживаемости в этом исследовании были установлены возраст, уровень креатинина и лечение пентоксифиллином [10, 25].

Для терапии оксидативного стресса при атаке ОАГ используются урсодезоксихолевая и липоевая кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин и другие гепатопротекторы [4, 6–8, 10, 19].

В дополнение к указанным средствам мощным антиоксидантным эффектом обладает экстракт сока артишока, который применяется в виде лекарственного препарата — **хофитола**, представленного в парентеральной и пероральной формах. Способность хофитола оказывать гепатопротективное действие определяется в основном флавоноидами, которые стабилизируют мембраны гепатоцитов, блокируют транспорт токсинов, связывают свободные радикалы, оптимизируют количество глутатиона, стимулируют синтез белков и фосфолипидов, влияют на индукцию микросомальных систем гепатоцитов и в целом, что патогенетически важно, блокируют образование и токсическое действие ацетальдегида, увеличивая элиминацию токсичных продуктов [12, 14].

Каффеолихиновые кислоты обеспечивают холеритический эффект препарата, увеличивая использование холестерина в образовании желчных кислот, что, наряду со снижением его внутрипеченочного синтеза, способствует нормализации липидного обмена.

Флавоноиды, в том числе убихиноны, являясь неотъемлемыми компонентами клеток, принимают активное участие в обмене флавопротеинов, азотистом обмене, нормализуют состояние тиолдисульфидной системы, входят в состав оксиредуктаз, катализируя, таким образом, окислительно-восстановительные реакции. За счет флавоноидов хофитол увеличивает образование сульфгидрильных групп, оказывающих мощное антиоксидант-

ное действие и, как следствие, усиливает синтез белков, снижает образование конечных продуктов азотистого обмена (мочевины, креатинина, остаточного азота).

Секвитерпенлактон, входящий в состав хофитола, стимулирует почечную вазодилатацию и улучшает клубочковую фильтрацию, что обуславливает его нефропротективный и мягкий диуретический эффект. Кроме того, в препарате содержатся соединения, повышающие фильтрационную функцию почек, способствующие выведению продуктов печеночной детоксикации и обладающие гипоазотемическим действием, что представляет особую ценность в плане уменьшения риска ГРС [12, 14, 15].

**Целью** нашего исследования явилась сравнительная оценка клинической эффективности комплексной терапии, включающей хофитол, и влияния ее на выживаемость больных ОАГ.

### Материал и методы исследования

В состав анализируемой выборки было привлечено 67 больных ОАГ без цирроза печени. Средний возраст обследуемых составил  $42,4 \pm 7,6$  года, соотношение мужчины/женщины 48/19. Все пациенты от 3 до 20 дней, предшествующих госпитализации, употребляли разные алкогольные напитки, включая сочетание крепких и некрепких, — суммарно 12 и более порций этанола в сутки (в пересчете на водку не менее 500 г). Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включались только европеоиды. Всем на 1-й и 30-й день проведено комплексное обследование, а на 7-е сутки определялся уровень билирубина (табл. 1).

Методом свободной выборки больные были поделены на две группы: I (основная) — 33 человека и II (группа сравнения) — 34 человека. Пациенты II группы получали комплексное лечение, названное стандартным. Оно состояло из массивной инфузионной терапии, поливитаминового комплекса и при отсутствии противопоказаний — преднизолона в дозе 40 мг/сут. Если на 7-й день величина билирубина не снижалась

Таблица 1

#### Дизайн исследования

День исследования	Проводимые мероприятия
1-й	Клиническое обследование; общеклинический анализ крови + тромбоциты, ретикулоциты; биохимический анализ крови — <i>аланинаминотрансфераза</i> (АлАТ), <i>аспартатаминотрансфераза</i> (АсАТ), <i>щелочная фосфатаза</i> (ЩФ), <i>гамма-глутамил-транспептидаза</i> (ГГТП), билирубин, креатинин, мочевина, сывороточное железо, ПТИ, протромбиновое время, фибриноген, тимоловая проба, электролиты, маркеры вирусных гепатитов; УЗИ брюшной полости; фиброгастроуденоскопия; проба Реберга; содержание натрия и белка в моче
7-й	Уровень билирубина
30-й	Клинико-биохимический контроль

на 25% и более от исходной, преднизолон отменяли, а к терапии добавляли пентоксифиллин по 1200 мг/сут. В тех случаях когда у больных было затруднено глотание, препараты в аналогичной дозе (с пересчетом) вводились внутривенно. Программа лечения в I группе, помимо вышеуказанной схемы, включала дополнительное назначение хофитола. Препарат применялся по 10 мл внутривенно капельно в течение 30 дней в условиях стационара.

За время наблюдения был отменен преднизолон и назначен пентоксифиллин у 12 (36,4%) пациентов I группы и у 13 (38,2%) – II. Летальный исход в этих группах зарегистрирован у 3 (9,1%) и 11 (32,4%) человек соответственно.

Важное прогностическое значение в плане выживаемости представляла оценка коэффициента Мэддрея, величина которого колебалась у обследованных больных от 27 до 54. Так, в I группе его средние показатели составили  $41,4 \pm 12,6$ , а во II –  $40,2 \pm 12,8$ .

Все пациенты соблюдали режим отказа от приема алкоголя, контроль за которым осуществлялся в ходе врачебных обследований на основании данных клинического исследования и тестирования.

### Результаты исследования и их обсуждение

При оценке динамики клинических проявлений в исследуемых группах были отмечены различия на фоне лечения (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что в ходе лечения у больных I группы значительно быстрее регрессировали астенические проявления. К моменту его

окончания астения сохранялась у 9,1% пациентов данной группы (в группе сравнения – у 23,5%). Встречаемость кожного зуда также прогрессивно убывала у всех больных. При этом у пациентов, дополнительно получавших хофитол, к концу периода наблюдения она была достоверно ниже (3%), чем в группе сравнения (15%). Частота иктеричности кожи и склер уменьшилась до 9,1% в основной группе и до 23,5% в группе сравнения.

Более наглядная динамика на фоне терапии выявлена при оценке биохимических показателей синдромов цитолиза и холестаза (табл. 3).

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о достоверном снижении активности АсАТ у больных, получавших хофитол, – к моменту окончания лечения до  $56,4 \pm 14,7$  ЕД/л в отличие от группы сравнения, где она сохранялась повышенной до  $93,4 \pm 22,8$  ЕД/л. При оценке показателя АлАТ также обнаружилось достоверное, близкое к нормальному, его снижение в I группе (до  $58,4 \pm 12,3$  ЕД/л) и повышенная величина во II группе (до  $107,2 \pm 25,7$  ЕД/л).

Параллельно динамике показателей синдрома цитолиза изменялись биохимические характеристики холестаза. Так, активность ГГТП к концу периода наблюдения была достоверно ниже в I группе по сравнению со II (соответственно  $104,3 \pm 26,2$  и  $168,8 \pm 33,7$  ЕД/л). При этом уровень прямого билирубина через месяц значимо снижался у пациентов, получавших хофитол (до  $24,3 \pm 5,2$  мкмоль/л), в группе сравнения его среднее значение оставалось повышенным ( $37,7 \pm 7,4$  мкмоль/л). Активность ЩФ уменьшалась в обеих группах с некоторым преобладанием в основной.

Таблица 2

Динамика клинических проявлений у больных ОАГ, абс. число (%)

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Астенический синдром	27 (81,8)	3 (9,1)*	26 (76,5)	8 (23,5)
Кожный зуд	11 (33,3)	1 (3,0)*	10 (29,4)	5 (14,7)
Иктеричность кожи и склер	15 (45,5)	3 (9,1)*	16 (47,1)	8 (23,5)

\*Различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Динамика биохимических показателей цитолиза и холестаза у больных ОАГ,  $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
АсАТ, ЕД/л	$314,7 \pm 46,7$	$56,4 \pm 14,7^*$	$328,3 \pm 42,1$	$93,4 \pm 22,8$
АлАТ, ЕД/л	$276,2 \pm 23,7$	$58,4 \pm 12,3^*$	$267,7 \pm 20,2$	$107,2 \pm 25,7$
ГГТП, ЕД/л	$349,6 \pm 98,4$	$104,3 \pm 26,2^*$	$336,2 \pm 97,3$	$168,8 \pm 33,7$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$65,2 \pm 11,4$	$24,3 \pm 5,2^*$	$64,7 \pm 9,9$	$37,7 \pm 7,4$
ЩФ, ЕД/л	$516,4 \pm 85,4$	$315,4 \pm 53,2$	$498,2 \pm 71,9$	$347,6 \pm 72,2$

\*Различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Динамика показателей белкового обмена у больных ОАГ,  $\bar{x} \pm m_x$ 

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Общий белок, г/л	48,7±3,3	65,4±3,9*	51,9±3,7	57,8±3,9
Альбумин, г/л	36,4±2,8	44,1±2,2*	37,1±2,7	38,3±2,3
ПТИ, %	54,3±14,3	91,4±7,8*	62,7±13,4	74,2±7,3

\*Различия с группой сравнения достоверны (p&lt;0,05).

Таблица 5

Динамика показателей азотистого обмена у больных ОАГ,  $\bar{x} \pm m_x$ 

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Мочевина, ммоль/л	14,3±2,3	6,4±0,8*	15,1±2,4	10,5±1,1
Креатинин, мкмоль/л	132,4±10,1	75,7±8,3*	130,6±10,3	108,8±9,2
Клубочковая фильтрация (проба Реберга), мл/мин	54,2±17,4	81,3±9,9*	57,3±18,1	68,8±12,5
Натрий в моче, ммоль/л	12,7±4,3	25,2±3,9*	13,3±4,5	17,8±3,2

\*Различия с группой сравнения достоверны (p&lt;0,05).

Таблица 6

Частота осложнений и летальных исходов у больных ОАГ, абс. число (%)

Признак	Группа I, n=33		Группа II, n=34	
	Осложнение	Летальный исход	Осложнение	Летальный исход
Высокие градации ПЭ	7 (21,2)	2 (6,1)	12 (35,3)	5 (14,7)
ГРС	4 (12,1)	1 (3,0)*	6 (17,6)	6 (17,6)
В с е г о ...	11 (33,3)	3 (9,1)*	18 (52,9)	11 (32,4)

\*Различия с группой сравнения достоверны (p&lt;0,05).

При характеристике гепатопривного синдрома важным явилось определение показателей белково-синтетической функции печени (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что исходное содержание общего белка у пациентов обеих групп было ниже референтных величин — 48,7±3,3 и 51,9±3,7 г/л соответственно. Терапия с дополнительным использованием хофитола сопровождалась увеличением концентрации общего белка сыворотки крови до 65,4±3,9 г/л, что имело значимые различия с лицами, получавшими только стандартную терапию, у которых содержание белка увеличивалось до 57,8±3,9 г/л.

Наличие ПКН у больных ОАГ подтверждалось низким уровнем альбумина в сыворотке крови (до 36,4±2,8 и 37,1±2,7 г/л соответственно). Дополнение комплексной терапии хофитолом обеспечивало увеличение содержания альбумина до 44,1±2,2 г/л, что достоверно превышало аналогичный показатель у пациентов группы сравнения (38,3±2,3 г/л).

Значения ПТИ были снижены в обеих группах к началу лечения: до 54,3±14,3% — в I группе и до 62,7±13,4% — во II. Через месяц терапии у

пациентов I группы отмечалось достоверное увеличение ПТИ до 91,4±7,8%, а в группе сравнения только до 74,2±7,3%.

Большой интерес представляло воздействие хофитола на показатели, характеризующие азотистый обмен и функцию почек (табл. 5).

Как следует из табл. 5, гипоазотемическое действие хофитола проявлялось снижением содержания в сыворотке крови больных основной группы мочевины до 6,4±0,8 ммоль/л против 10,5±1,1 ммоль/л в группе сравнения. Концентрация креатинина также была достоверно ниже в I группе, где ее величина составила 75,7±8,3 мкмоль/л, а в группе сравнения 108,8±9,2 мкмоль/л.

Кроме того, в группе больных, получавших препарат артишока, дополнительно отмечалось достоверное улучшение почечной фильтрации — более 80 мл/мин по данным пробы Реберга и повышение содержания натрия в моче — более 25 ммоль/л. В группе сравнения клубочковая фильтрация сохранялась на уровне менее 70 мл/мин, содержание натрия в моче — менее 18 ммоль/л.

В целом результаты обследования после проведенной терапии в группе сравнения отличались

большей выраженностью гепатопривного синдрома, развитием ПЭ и функциональной почечной недостаточности в виде ухудшения азотистого обмена, снижения клубочковой фильтрации, уменьшения выведения натрия с мочой.

В соответствии с полученными данными, особенно в отношении почечных функций, у обследованных больных оценивалась частота развития осложнений, прежде всего ПЭ и ГРС (табл. 6).

Согласно данным табл. 6, ПЭ и печеночная кома как результат выраженной ПКН в основной группе были зарегистрированы у 7 (21,2%) человек, а в группе сравнения — у 12 (35,3%), умерли соответственно 2 (6,1%) и 5 (14,7%) пациентов. ГРС, в свою очередь, диагностирован у 4 (12,1%) человек в I группе и у 6 (17,6%) — во II. Летальный исход вследствие этого осложнения наступил у 1 (3%) и 6 (17,6%) больных.

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что ОАГ как форма АБП имеет свои клинические особенности и характеризуется выраженными изменениями биохимических показателей. При этом важное прогностическое значение имеют проявления синдрома ПКН и ПЭ вплоть до печеночной комы, манифестация которой у данной категории больных была сопряжена с высокой летальностью. Достоверная прогностическая значимость выявлена и для коэффициента Мэддрей.

Не менее важным в плане выживаемости явилось развитие одного из тяжелейших осложнений заболевания — ГРС. К сожалению, в группе сравнения, несмотря на проводимую терапию, все случаи функциональной почечной недостаточности закончились фатально. Следует отметить, что верификация указанного вида осложнения требует ряда дополнительных исследований, и только своевременное их проведение позволяет диагностировать его на ранней стадии.

Хотя принципы лечения ОАГ не являются общепринятыми, в рамках настоящего открыто-

го сравнительного исследования, когда терапия больных ОАГ дополнялась хофитолом, было выявлено несколько позитивных характеристик этого лекарственного средства. Так, включение парентеральной формы препарата в состав комплексной терапии положительно влияло на клинические проявления заболевания, динамику цитолитического, холестатического и гепатопривного синдромов. Кроме того, дополненный вариант лечения оказывал у больных ОАГ гипоазотемическое действие и способствовал улучшению функции почек, что значимо снижало частоту развития ГРС и количество связанных с ним летальных исходов. Следует подчеркнуть, что указанный клинический эффект является уникальным и отсутствует у других гепатопротекторов.

По результатам проведенного исследования в качестве рабочей может быть предложена следующая схема терапии тяжелого ОАГ (коэффициент Мэддрей более 32):

- преднизолон (при отсутствии противопоказаний) *per os* 40–60 мг/сут, при падении на 7-й день терапии содержания билирубина на 25% и более продолжение терапии до 30 сут, при отсутствии такой динамики снижения уровня билирубина — отмена ГКС и назначение пентоксифиллина по 1200 мг/сут;

- хофитол 10 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 30 дней;

- дезинтоксикационная терапия;

- поливитаминные комплексы.

Таким образом, принципиальным отличием ОАГ от других форм АБП является изменение прогноза заболевания, который имеет достоверную взаимосвязь с коэффициентом Мэддрей. Если при стеатозе и стеатогепатите наибольшее значение имеет скорость трансформации в цирротическую стадию, то при ОАГ наиболее важным является развитие осложнений, сопряженных с высоким риском летального исхода. Одним из вариантов адекватного лечения и профилактики осложнений является дополнение терапевтического комплекса хофитолом.

### Список литературы

1. Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев Л.Т. Острая интоксикация этиловым алкоголем. — СПб: Интермедика, 2002. — 96 с.
2. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. — Рига: Звайне, 1984. — 256 с.
3. Буеверов А.О. Алкогольная болезнь печени // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4, № 9. — С. 23–25.
4. Буеверов А.О. Общие принципы лечения острого алкогольного гепатита // *Рус. мед. журн.* — 2004. — Т. 12, № 1. — С. 34–36.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.
6. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // *Рус. мед. журн.* — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 61–64.
7. Винницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // *Фарматека. Гастроэнтерология.* — 2007. — № 13 (147). — С. 53–58.
8. Гундерманн К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2002. — № 3. — С. 21–24.
9. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А. Медико-социальные последствия злоупотребления алкоголем в России // *Алкогольная болезнь: Реферативный сборник ВИНТИ.* — М., 2000. — № 1. — С. 3–8.
10. Ильченко Л.Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // *Лечащий врач.* — 2007. — № 6. — С. 14–19.
11. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2001. — № 4. — С. 8–14.

12. *Конев Ю.В., Журавлева И.Г., Трубникова И.А.* Хофитол при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы у пожилых // *Клин. геронтол.* – 2007. – № 1.
13. *Кошкина Е.А.* Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе // *Consilium medicum.* – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 89–92.
14. *Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д.* Возможности применения экстракта артишока у больных хроническим алкогольным гепатитом // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 82–84.
15. *Махов В.М.* Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы // *Практикующий врач. Гастроэнтерология, гепатология.* – 2004. – № 1. – С. 22–26.
16. *Медведев В.Н., Кораблин Н.И.* Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита // *Consilium medicum.* – 2002. – Т. 4, № 7. – С. 28–34.
17. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И.* Имунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени // *Гепатологический форум.* – 2005. – № 4. – С. 8–11.
18. *Пиманов С.И.* Гепаторенальный синдром // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 21–23.
19. *Сухарева Г.В.* Алкогольная болезнь печени // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 26–27.
20. *Хазанов А.И.* Алкогольная болезнь печени // *Рос. мед. вестн.* – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 18–23.
21. *Хазанов А.И.* Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения // *Рос. мед. вестн.* – 2004. – Т. 9, № 3. – С. 4–12.
22. *Хазанов А.И.* Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 26–32.
23. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: *Практ. руководство: Пер. с англ.* / Под ред. *З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. – 864 с.
24. *Шукит М.* Алкоголизм // *Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: Пер. с англ.* – М.: Практика – Мак – Гроу – Хилл (совместное издание), 2002. – С. 3039–3045.
25. *Acriviadise A., Bolta R., Briggs W. et al.* Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119, N 6. – P. 1637–1648.
26. *Arroyo V., Gines P., Gerber A.L. et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23, N 1. – P. 164–176.
27. *Day C.* Alcoholic liver diseases // *Česka Slov. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 60, N 1. – P. 67–70.
28. *John H. Bloor.* Заболевания печени, связанные с приемом алкоголя, алкогольный синдром отмены // *Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ.* – М.: Бином, 1999. – С. 247–68.
29. *Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S. et al.* Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // *Gastroenterology.* – 1978. – Vol. 75, N 2. – P. 193–199.
30. *Messingham K.A., Faunce D., Kovacs E.J.* Alcohol, injury and cellular immunity // *Alcohol.* – 2002. – Vol. 28, N 3. – P. 137–149.
31. *Moreau R., Lebrec D.* Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (suppl. 3). – P. 24–28.
32. *Pessayre D.* Liver failure and mitochondrial disease / Eds. *W.F. Balisteri, K. Lindsay, S. Stucker.* – Dallas: AASLD Postgraduate Course, 1999. – P. 147–157.