

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе»

На правах рукописи

ШИКАЛОВА

Ирина Анатольевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
ЭТАНОЛОМ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ**

14.03.04 – токсикология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Б.В. Батоцыренов

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 Современные представления о токсическом действии этанола, механизмах повреждения печени и возможности фармакологической коррекции алкогольных поражений печени.....	14
1.1 Механизмы токсического действия этанола	14
1.2 Современные представления о гепатотоксических эффектах этанола.....	24
1.3 Основные направления терапии алкогольных поражений печени на этапе её жировой дистрофии.....	30
Глава 2 Материалы и методы исследования	46
2.1 Общая клиническая характеристика больных	46
2.2 Лечебные мероприятия при острых отравлениях этанолом.....	49
2.3 Методы исследования.....	51
2.4 Методы статистической обработки.....	55
Глава 3 Особенности острых отравлений у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.....	56
3.1 Особенности клинической картины острых отравлений у больных с алкогольной жировой дистрофией печени	56
3.2 Особенности клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.....	60
3.3 Состояние системы антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.....	68

Глава 4 Динамика метаболических нарушений в соматогенный период отравления этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени	70
4.1 Динамика изменений клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.....	70
4.2 Динамика изменений показателей антиоксидантной системы и активности процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.....	75
Глава 5 Эффективность гепатопротекторной терапии в лечении острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.....	78
5.1 Влияние гепатопротекторной терапии на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени	81
5.2 Влияние гепатопротекторной терапии на динамику общесоматического статуса, оцениваемого по шкале APACHE-II, у больных с острым отравлением этанолом и и алкогольной жировой дистрофией печени	84
5.3 Влияние гепатопротекторной терапии на динамику клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.....	87
5.4 Влияние гепатопротекторной терапии на динамику лабораторного индекса у больных с острым отравление этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.....	99
5.5 Влияние гепатопротекторной терапии на состояние показателей системы антиоксидантной защиты и интенсивность процессов перекисного окисления у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103

ВЫВОДЫ	114
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Высокий уровень алкоголизации в нашей стране неизбежно приводит к большому количеству острых отравлений этанолом. В структуре острых отравлений химической этиологии, в том числе отравлений со смертельными исходами, отравления спиртосодержащей продукцией занимают ведущее место [55]. По данным Остапенко Ю. Н. и соавторов за период 2008–2010 годы отравления этанолом являются основной причиной экстренной госпитализации больных токсикологического профиля [43]. Больничная летальность при отравлении этанолом в среднем по России составляет 3,0% [57]. Следует отметить, что основная масса смертельных отравлений приходится на трудоспособный возраст, пик смертности – на 45-59 лет [42]. В Санкт-Петербургский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с диагнозом острое отравление этанолом средней и тяжелой степени тяжести в 2012 году было доставлено 4473 больных; в 2013 году – 4894 больных; в 2014 году поступило 4254 больных. Опыт лечения данной категории больных показывает, что тяжесть состояния больных определяется не только дозой принятого яда, но и обусловлена поражением органов и систем вследствие хронической алкогольной интоксикации [21, 39]. Как правило, у этой категории пациентов соматогенная стадия заболевания осложняется алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием [30, 58, 65, 68]. Умершие от острых отравлений этанолом имеют фоновую алкогольную патологию – алкогольное поражение печени (в 91,6%) и алкогольное поражение сердца (в 75,9%) [43, 108]. В связи с этим, острые отравления этанолом на фоне хронической алкогольной патологии заслуживают особого внимания.

В настоящее время отмечается большое число поступающих в стационар больных с алкогольным поражением печени [45, 134]. Исследования отечественных гепатологов указывают на широкое распространение алкогольной

жировой дистрофии печени (АЖДП) и высокую летальность от алкогольного цирроза печени [45, 49, 52]. Алкогольная жировая дистрофия печени выявлена у 90% пациентов, злоупотребляющих алкоголем и, как правило, является предвестником более тяжелых форм поражения печени – алкогольного гепатита и цирроза печени [11, 49]. По данным The European health report 2005 (World Health Organization) в России цирроз печени в 2002 году явился причиной смерти 37426 человек [11]. Учитывая центральную роль печени в обменных процессах, можно предположить, что совершенствование гепатопротекторной терапии позволит повысить качество лечения острых отравлений этанолом у больных имеющих сопутствующее алкогольное поражение печени.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

О дифференцированном подходе в лечении острых отравлений этанолом у больных с фоновой алкогольной патологией отмечалось в работах отечественных токсикологов [8, 30, 42, 71]. Большую ценность имеют работы И.М. Рослого, которые посвящены метаболическим нарушениям при длительной алкоголизации. В этих работах акцентированно внимание на тяжелых белково-дистрофических изменениях у больных с алкоголизмом [62-66]. Одну из ведущих ролей в формировании цитотоксических эффектов этанола отводят нарушениям свободнорадикального окисления [25, 92, 104, 190]. В работах отечественных наркологов показана метаболическая эффективность антигипоксантных препаратов в терапии абстинентного синдрома [21, 58]. С этой позиции применение гепатопротекторных препаратов, многие из которых обладают хорошей антиоксидантной эффективностью, оправдано.

В Федеральных клинических рекомендация (2013 год) по лечению острых отравлений этанолом при сопутствующем поражении печени, рекомендовано применение гепатопротекторных препаратов – тиоктовая кислота адеметионин и ремаксол. Терапевтический эффект тиоктовой кислоты, который определяется ее высокой антиоксидантной активностью, исследуется с 1955 года [97]. Отмечен

положительный эффект тиоктовой кислоты в лечении заболеваний печени [60, 36], и в лечении больных с алкогольным абстинентным синдромом [27]. Однако, в последнее время, тиоктовая кислота все больше находит применение в качестве препарата для лечения полинейропатии.

Клиническая эффективность адеметионина при алкогольных поражениях печени оценивалась в 11 рандомизированных клинических исследованиях [116, 168, 176, 178, 200, 206, 240]. Были доказаны его высокие антиоксидантные свойства, что делает его перспективным в терапии острых отравлений этанолом у больных с сопутствующим алкогольным поражением печени. Однако, исследований эффективности адеметионина при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольным поражением печени не проводилось.

Относительно недавно (с 2010 года) проводятся клинические исследования отечественного препарата – ремаксол. Его эффективность оценивалась при вирусных, лекарственных, хирургических поражениях печени, при неалкогольном жировом гепатозе [74, 75, 77, 89]. Получен статистически и клинически значимый положительный терапевтический эффект [46]. Но исследований клинической эффективности ремаксолола при алкогольных поражениях печени, до настоящего времени, не проводилось. Включение в состав препарата компонентов с антигипоксантами действием (янтарная кислота, никотинамид, рибоксин) и метионина, который обладает гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, делают этот препарат перспективным в лечении больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.

Таким образом, возникает необходимость изучить клиническую эффективность препаратов адеметионин и ремаксол при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени, что позволит обосновать показания к их назначению и разработать схемы эффективной гепатопротекторной терапии при острых отравлениях этанолом.

Цели и задачи

Цель – повышение эффективности терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Выявить особенности клинического течения острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.
2. Изучить особенности метаболических нарушений у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.
3. Оценить состояние антиоксидантной системы и показателей перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.
4. Оценить клиническую эффективность некоторых гепатопротекторных препаратов при лечении острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени.
5. Разработать схему эффективной гепатопротекторной терапии при лечении больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени.

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях клинического течения и метаболических нарушениях при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Установлено, что больные с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени имеют тяжелые метаболические нарушения и высокий риск развития алкогольного делирия. Представлены данные, показывающие нарушение биосинтетической и детоксикационной функции печени на 3-5 сутки заболевания у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, которые отразились в ухудшении показателей белкового и углеводного обмена. Впервые

показано, что метаболическая коррекция с использованием комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол, у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени поддерживает функциональную активность печени и, тем самым, восстанавливает углеводный обмен и предотвращает ухудшение белкового обмена в соматогенный период отравления, корригирует антиоксидантные нарушения и снижает риск развития алкогольного делирия. Показана антиоксидантная эффективность гепатопротекторного препарата адеметионин при лечении больных с острым отравлением этанолом и сопутствующей алкогольной жировой дистрофией печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в выявлении закономерности метаболических изменений у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Показаны нарушения углеводного обмена и ухудшение показателей белкового обмена у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени в соматогенный период отравления, что свидетельствует об ухудшении биосинтетической и детоксикационной функций печени. Подтверждены нарушения в антиоксидантной системе с активацией процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Эти данные позволили обосновать применение гепатопротекторных препаратов в лечении острых отравлений этанолом у больных с сопутствующим алкогольным поражением печени. Показана эффективность гепатопротекторного препарата – адеметионин, в коррекции антиоксидантных нарушений при острых отравлениях этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Показана высокая эффективность в восстановлении метаболической функции печени включением в состав терапии острых отравлений этанолом комбинированного гепатопротекторного препарата –

ремаксол. Разработана схема гепатопротекторной терапии с учетом особенностей соматогенного периода острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Доказано, что включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени гепатопротекторного препарата усиленного метаболическими корректорами, снижает риск развития осложнений и сокращает сроки лечения больных. Полученные данные позволили обосновать необходимость стационарного лечения больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Определен комплекс необходимого лабораторного обследования больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Полученные данные клинического и лабораторного обследования больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени могут быть использованы в практической работе врачей-токсикологов, терапевтов, хирургов, наркологов.

Методология и методы исследования

Методология исследования состояла в проведении проспективного открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности лечения больных с острым отравлением этанолом (Т-51.0) и алкогольной жировой дистрофией печени (К-70.0), госпитализированных в Центр лечения острых отравлений ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». В процессе лечения контролировались основные клинико-биохимические показатели углеводного, белкового и липидного обменов, оценивалось состояние антиоксидантной системы и показателей перекисного окисления липидов. На основании результатов клинического и лабораторного обследования больных оценивалась эффективность проводимой терапии. Исследование выполнено с соблюдением всех правил доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Для острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени характерно прогрессирующее в течение 3-5 дней заболевания нарушение детоксикационной и биосинтетической функций печени, что проявляется в ухудшении показателей углеводного и белкового обменов, а также наблюдается высокая активность процессов перекисного окисления липидов в результате нарушений в системе антиоксидантной защиты.

2. Острые отравления этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени характеризуются наличием признаков хронической алкогольной патологии и высокой частотой развития синдрома отмены алкоголя с делирием.

3. Включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени комбинированного гепатопротекторного препарата улучшает функциональное состояние печени, поскольку предупреждает прогрессирование нарушений белкового обмена, восстанавливает углеводный обмен, снижает степень антиоксидантных нарушений, уменьшает вероятность развития алкогольного делирия и существенно снижает сроки стационарного лечения больных.

Степень достоверности исследования

Степень достоверности определяется достаточным числом обследованных больных, рандомизацией, формированием групп сравнения и контроля, адекватными методами исследования, достаточными сроками исследования и корректными методами статистической обработки.

Апробация результатов диссертации

Материалы работы доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Скорая Медицинская помощь-2010» (Санкт-Петербург, 24-25 июня 2010); VII съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, 21-24 сентября 2013), симпозиуме «Фармакотерапия критических состояний» в рамках XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 6-10 апреля 2015), VIII съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, 23-25 сентября 2015).

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в лечебную и педагогическую работу отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе», лечебную деятельность ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» и в учебный процесс кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины «СЗГМУ имени И.И. Мечникова».

Личное участие автора

Автором изучен большой объем научной литературы по данной проблеме. На этапе планирования работы автором сформулированы цель и задачи поставленные перед исследованием, определены объем работы и методы исследования, разработан дизайн исследования. Автором лично обследовано 166 больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени (основная группа), 30 больных с острым отравлением этанолом без сопутствующего поражения печени (группы сравнения) и 10 человек группы контроля. Автором обработаны полученные результаты исследования с применением современных статистических методов, обобщены и проанализированы полученные данные, сформулированы основные положения

диссертации, обоснованы новизна и практическая значимость работы, внедрена в клиническую работу отделения оптимальная схема гепатопротекторной терапии у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Диссертантом выполнено оформление диссертации и подготовлены публикации по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем работы

Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами. Список литературы содержит 259 источников (89 отечественных и 170 зарубежных авторов).

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА, МЕХАНИЗМАХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

1.1 Механизмы токсического действия этанола

Особенностью токсического действия этанола являются многофакторность его патологического воздействия с поражением практически всех органов и систем организма. Основным токсическим эффектом этанола является его действие на мембранные структуры – повышение текучести мембран, нарушение ионных потоков, процессов захвата биологически активных веществ, нарушение деятельности рецепторных и ферментативных систем [14]. Косвенное токсическое действие этанола реализуется через изменение НАД⁺/НАДН соотношения в клетках; образование токсичных метаболитов; повреждение митохондрий; активацию клеток Купфера; окислительный стресс; гипоксию; генерацию цитокинов; нарушения иммунного статуса [106, 150, 152, 210, 254].

В настоящее время хорошо изученными являются вопросы токсикокинетики и токсикодинамики этанола [13, 14, 50, 76, 135, 177, 208]. В токсикокинетике этанола выделяют фазу резорбции и фазу элиминации. 20% этанола всасывается в желудке, 80% в тонком кишечнике. Всасывание осуществляется путем простой диффузии по градиенту концентрации, поэтому крепость спиртных напитков и скорость элиминации из кровотока определяют скорость резорбции этанола [14, 254]. Выраженное нейротоксическое действие этанола обусловлено усиленной васкуляризацией и большим содержанием воды в головном мозге [73]. Незначительная часть этанола метаболизируется в желудке под действием алкогольдегидрогеназ (АДГ) класса I и III [158, 162]. 90% этанола метаболизируется в печени, часть выводится в неизменном виде с дыханием (0,7%), мочой (0,3%) и потом (0, 1%) [135]. Основной путь метаболизма – это окисление этанола ферментными системами. Не основной (неокислительный

путь) путь метаболизма – это образование этиловых эфиров жирных кислот (FAEEs) и фосфолипида (фосфатидил этанола). Окислительный и неокислительные пути метаболизма этанола взаимосвязаны. Ингибирование окисления этанола увеличивает производство FAEEs в печени и в поджелудочной железе и повышает активность фосфолипазы Д [244]. В окислительном пути метаболизма этанола выделяют три этапа: 1) окисление этанола до ацетальдегида (АЦД) ферментными системами АДГ, цитохрома P₄₅₀ (CYP_{2E1}) и каталазой; 2) окисление АЦД до ацетата ферментом альдегиддегидрогеназой (АльдГ); 3) включение ацетата в систему ацетил-КоА, которая является ключевым звеном основных метаболических путей. Ацетил-КоА, в зависимости от энергетического и гормонального статуса, окисляется в ЦТК до CO₂ и воды или используется в синтезе жирных кислот, кетоновых тел, холестерина и гема.

Основная роль в окислении этанола (90%) принадлежит АДГ печени. Также в небольшом количестве АДГ находится в слизистой оболочки ЖКТ, почек, носа, семенников и матки. АДГ отвечает за метаболизм малых и средних доз. За метаболизм высоких концентраций этанола отвечают ферментные системы с высоким уровнем активности (K_m)², такие, как класс II АДГ, β_3 -АДГ и CYP_{2E1}. Роль CYP_{2E1} увеличивается при хроническом употреблении алкоголя [216]. Система CYP_{2E1} переводит молекулярный кислород в активные формы кислорода, что вызывает повреждение тканей [169]. Кроме того, CYP_{2E1}-зависимый и каталазный путь окисления этанола имеют большее значение в органах и в тканях с низкой активностью АДГ, таких как мозг [113, 258]. Ингибиторы каталазы угнетают окисление спирта в головном мозге. Ацетальдегид, полученный при каталазном пути окисления этанола в головном мозге, играет важную роль в развитии привыкания, зависимости и толерантности к алкоголю через взаимодействие с катехоламинами головного мозга [114, 257].

Окисление этанола АДГ и АльДГ приводит к образованию большого количества НАДН, что сопровождается нарушением соотношения НАДН/НАД⁺ в клетках [239]. Также отмечается уменьшение НАДФН вследствие окисления этанола CYP_{2E1}. Окисление этанола ферментом АДГ происходит в цитозоле, где

меняется $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ соотношение. Это отражается на отношении пируват/лактат в клетке ($\text{пируват} + \text{НАДН} + \text{ЛДГ} \rightarrow \text{лактат} + \text{НАД}^+$). Реакция окисления АЦД осуществляется АльДГН₂ митохондрий, что изменяет митохондриальный редокс потенциал $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$. Эта реакция находит свое отражение в соотношении β -гидроксибутират/ацетоацетат ($\text{ацетоацетат} + \text{НАДН} \rightarrow \beta\text{-оксибутират} + \text{НАД}^+$). Уменьшение НАД^+ приводит к подавлению реакций гликолиза, ЦТК (в сторону кетогенеза), пируватдегидрогеназ, окисления жирных кислот, глюконеогенеза. Поток восстановительных эквивалентов (НАДН) увеличивает нагрузку на челночные системы – малат-аспартат и α' -глицерофосфат [226].

Продукты метаболизма этанола – АЦД и уксусная кислота в разной мере оказывают повреждающее действие на клетки и ткани. Ацетальдегид – реакционноспособное соединение, взаимодействуя с тиоловыми и аминными группами белков ингибирует функцию последних и может вызвать патологическую иммунную реакцию [187, 223]. Ацетат попадает в кровь и метаболизируется в сердце, скелетных мышцах и ЦНС. Ацетат не инертный продукт. Он увеличивает приток крови к печени и угнетает ЦНС, а также влияет на различные метаболические процессы. Предполагается, что при хроническом употреблении алкоголя мозг использует ацетат вместо глюкозы в качестве источника энергии [138].

В процессе метаболизма этанола, системами $\text{CYP}_{2\text{E}1}$, дыхательной системой митохондрий и активированными клетками Купфера, генерируются активные формы кислорода (АФК): супероксид ($\text{O}_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гипохлорид-ионы (OCl^-) и гидроксид-радикал ($\cdot\text{OH}$), что активирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Этанол, гиперлактацидемия и повышенное содержание НАДН_2 являются факторами активации ксантиноксидазы, приводящей к образованию супероксид-аниона [26]. В нормальных условиях существует баланс между производством АФК и антиоксидантной системой клетки. Нарушение этого баланса приводит к развитию окислительного стресса.

Следует отметить, что нарушениям свободнорадикального окисления принадлежит одна из ведущих ролей в формировании цитотоксических эффектов этанола [25, 30, 110]. Продукты ПОЛ – МДА и HNE (4-гидрокси-2-ноненаль), образуют аддукты с белками [246]. Индуцируемый этанолом окислительный стресс следует рассматривать как переходный этап к развитию клеточной патологии по механизму программируемой гибели клетки [25, 61, 103]. Некротическая гибель клеток обусловлена воздействием высоких доз этанола и опосредуется индукцией CYP_{2E1} с повышением генерации АФК. Для малых доз характерна инициация апоптоза. Апоптоз обусловлен несколькими механизмами, включая индукцию окислительного стресса, ингибирование генов выживаемости (*c-Met*) и индукцию проапоптозных сигнальных молекул (TNF- α и Fas лиганд) [25, 109, 123, 230]. Оба процесса, апоптоз и некроз, могут протекать синхронно, а преобладание какого-либо из них определяется повреждающим фактором и его дозой [25]. Важным патогенетическим фактором при алкоголизме считается снижение функции глутатионовой антиоксидантной защиты [19]. Этанол-индуцированные свободнорадикальные нарушения являются причиной дисфункции гематоэнцефалического барьера [132].

Скорость биотрансформации этанола очень индивидуальна и зависит от множества факторов, таких как пол, возраст, национальность, употребление алкоголя совместно с пищей, наличие хронической алкогольной или медикаментозной интоксикации (индукция CYP_{2E1}), блокада ферментной системы метаболизма этанола (дисульфирам, этиленгликоль и т.д.), физические упражнения, биологические ритмы [7, 53, 54, 193, 207, 208]. Выделяют "средний" метаболический потенциал удаления спирта, который составляет от 170 до 240 г в день для человека с массой тела 70 кг [135, 177]. Употребление 200–300 г этанола в день эквивалентно 1400–2100 ккал, что соответствует суточной энергетической потребности. Энергетическая ценность этанола – 7 ккал/грамм, углеводов и белков – 4 ккал/грамм, жиров – 9 ккал/грамм. Однако, в отличие от углеводов (гликогена в печени и мышцах) и жира (триглицеридов в жировой ткани и печени), этанол не хранится и полностью подвергается биотрансформации,

нарушая тем самым нормальный метаболизм белков, жиров и углеводов. Важно отметить, что окисление этанола предпочтительнее окисления других нутриентов («легкие калории»), что и определяет дисбаланс основных метаболических путей [90, 157, 164]. При дефиците алкоголя в организме процессы энергообразования тормозятся и снижается уровень функциональной активности всех клеток, особенно нервных.

В настоящее время большое значение придается влиянию острого и хронического потребления алкоголя на функцию нейрохимических систем мозга. Алкоголь действует на многие нейротрансмиттерные системы мозга. Установлено, что этиловый спирт вызывает блокаду $\text{Na}^+\text{Ca}^{++}$ -глутамат-зависимых и активацию K^+Cl -ГАМК-зависимых ионных каналов, причем действие на вольтзависимые структуры ($\text{Na}^+\text{Ca}^{++}\text{K}^+$) развивается при высоких (более 2,5-5,0 г/л) концентрациях этанола, а влияние на лигандзависимые ($\text{Ca}^{++}\text{Cl}^-$) проявляется уже при низких (0,5-1,0 г/л) концентрациях спирта [14, 15, 241]. В работах И.П. Анохина (2008 г.) [2] показано, что алкоголь вызывает усиленный выброс нейромедиаторов из депо, происходит возбуждение системы подкрепления, что и определяет положительную эмоциональную реакцию [86]. Каждый новый прием алкоголя приводит к истощению их запасов, недостаточности соответствующих функций и ухудшению самочувствия больных [237]. При острой алкогольной интоксикации этанол вначале блокирует переход ионов кальция в клетку [185]. Это проявляется успокаивающим, расслабляющим, сосудорасширяющим действиями. Однако через час наступает вторая фаза – увеличение поступления кальция в клетку и вместе с этим повышение возбудимости клеток, напряжение метаболизма и увеличение кислородного запроса. Считается, что при остром отравлении этанолом воздействие на различные медиаторные системы определяет развитие определенных проявлений интоксикации [47]. Активация ГАМК рецепторов вызывает угнетение сознания, судороги; блокада NMDA рецепторов – судороги, гипергликемию, паркинсонизм; воздействие на центральные холинергические структуры – когнитивные нарушения; на адрено- и дофаминореактивные структуры – нарушение обмена

веществ, аритмии, психопатологические симптомы; на серотониновые рецепторы – когнитивные нарушения; активация эндорфинергических рецепторов вызывает эйфорию и оглушение [6, 38, 48, 67]. При остром воздействии этанола активируются ГАМК и подавляются глутаматергические системы [26]. В медиаторных эффектах этанола важную роль играет ацетальдегид. Образуя морфиноподобные вещества с дофамином (сальсолинол), с серотонином (β -карболин), ацетальдегид влияет на функцию эндогенных опиатных систем, что приводит к развитию зависимости [114, 175]. При длительном же употреблении этанола наблюдается стимуляция глутаминовых рецепторов. Что приводит к усилению нейротоксического эффекта эндогенных аминокислот и, возможно, запускает процессы, обуславливающие последующую гибель нейронов [26, 111]. Также отмечается снижение чувствительности катехоламиновых рецепторов и подавление ГАМК-зависимых систем, что является одной из причин развития толерантности к алкоголю, приводит к понижению судорожного порога и развитию судорожного синдрома [111, 175]. Предполагают, что дисбаланс медиаторной системы регуляции может быть одним из условий, способствующих формированию алкогольных психозов. Алкогольные психозы переносят 10% больных с зависимостью, а вероятность летального исхода при этом осложнении достигает 5-8% [72]. Заболеваемость алкогольными психозами в последние годы выросла в 4 раза. Наибольшая распространенность алкогольных психозов характерна именно для самого трудоспособного населения [80]. Терапия абстинентных состояний затруднена вследствие низкой комплаентности больных алкогольного профиля [24].

Ацетальдегид и уксусная кислота вызывают снижение рН и накопление избытка протонов во внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, изменяет электростатический потенциал. Нарушение кислотности среды и электропроводности матрикса приводит также к нежелательному удлинению диффузионных путей, по которым в клетку поступают питательные вещества и выводятся продукты распада [149].

Значительные индивидуальные различия в метаболизме этанола и широкий диапазон его патологического действия приводят к разнообразию форм и вариантов клинической картины острых отравлений этанолом. Выделяют основные патологические синдромы [40, 43, 57]. В токсикогенной стадии – нарушения со стороны центральной нервной системы, нарушения внешнего дыхания, функции сердечно-сосудистой системы. В соматогенной стадии – психоневрологические расстройства, воспалительные поражения органов дыхания, миоренальный синдром, абстинентный синдром. В токсикогенной стадии отравления тяжесть состояния больного определяется глубиной комы и сопутствующими осложнениями. Выделяются две фазы алкогольной комы в двух вариантах течения: 1) фаза поверхностной комы (неосложненная и осложненная); 2) фаза глубокой комы (неосложненная и осложненная). Содержание алкоголя в крови при поверхностной алкогольной коме имеет большой диапазон (2–6 г/л в крови и 2,5–8,0 г/л в моче), что зависит от разной степени выраженности острой и хронической толерантности к алкоголю, сохранности функций печени. Фаза глубокой комы характеризуется дальнейшим угнетением функции ЦНС, резким подавлением всех видов рефлекторной деятельности и выражается полной утратой болевой чувствительности, отсутствием или резким снижением корнеальных, зрачковых, сухожильных рефлексов, мышечной атонией, «мраморностью» кожных покровов. Весьма часты тяжелые расстройства дыхания аспирационно-обтурационного, центрального и смешанного генеза. На фоне острой дыхательной недостаточности усугубляются расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность различной степени, нарушения микроциркуляции, снижение артериального давления вплоть до коллапса. Выделяют 4 степени тяжести острых отравлений этанолом: легкая, при концентрации в крови от 0,3 до 1,5 г/л, средняя (1,5–2,5 г/л), тяжелая (2,5–3,5 г/л) и крайне тяжелая (свыше 3,5 г/л). Также выделяют 2 стадии острого отравления этанолом: наркотическую, обусловленную наличием циркулирующего этанола в крови, и ксенобиотическую (похмельную), обусловленную токсическими эффектами ацетальдегида.

Нарушения дыхания относятся к частым осложнениям отравлений этанолом. Чаще всего развиваются нарушения внешнего дыхания вследствие различных обтурационно-аспирационных причин (западения языка, гиперсаливации, бронхореи, аспирации рвотных масс, ларингобронхоспазма). Воспалительные поражения органов дыхания в соматогенной стадии отравления могут быть связаны с развитием ателектазов, которые встречаются у лиц, перенесших аспирационно-обтурационные нарушения дыхания во время коматозного состояния. Повышение гематокрита крови, нарушения свертывающей системы крови в сторону гиперкоагуляции в сочетании с ацидозом и общей гипотермией приводят к нарушению реологических свойств крови, что обуславливает расстройства микроциркуляции. Изменения ЭКГ (снижение сегмента ST, негативация зубца Т, экстрасистолия) наиболее часто отмечаются при глубокой коме. Они носят непостоянный характер и являются обратимыми. Явного кардиотоксического действия этанола не отмечается. Однако при наличии хронических сердечно-сосудистых заболеваний, особенно алкогольной кардиомиопатии, возможно развитие стойких нарушений ритма и проводимости сердца. В токсикогенной стадии острого алкогольного отравления закономерно развиваются серьезные расстройства гомеостаза, проявляющиеся преимущественно нарушениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Так, в ранние сроки интоксикации нарушения водно-электролитного состояния обусловлены многократной рвотой (центрального генеза, вследствие поражения желудка и поджелудочной железы и т.д.), что приводит к потере жидкости, электролитов и развитию гипо- и нормотонической дегидратации. Нарушения кислотно-основного состояния в эти сроки наиболее часто проявляются метаболическим или смешанным ацидозом (при снижении альвеолярной вентиляции, вследствие угнетения дыхательного центра, увеличения «мертвого пространства» и аспирации). Позднее возможно развитие гипохлоремического метаболического алкалоза. Метаболический ацидоз при алкогольной коме компенсируется в какой-то степени дыхательным алкалозом.

Срыв компенсаторных возможностей приводит к развитию комбинированного декомпенсированного ацидоза.

Поздние осложнения, возникающие в соматогенной стадии, касаются, прежде всего, нервно-психической сферы организма. Выход из алкогольной комы происходит постепенно с восстановлением рефлексов, мышечного тонуса, появлением миофибрилляций. У многих больных наблюдаются иллюзорные галлюцинаторные эпизоды, периоды психомоторного возбуждения. Тяжелое отравление иногда провоцирует развитие судорожного синдрома, который наиболее часто возникает в первые часы после выхода из коматозного состояния. Приступ клонико-тонических судорог сопровождается нарушением дыхания вследствие тризма жевательной мускулатуры, бронхореи и гипертонуса скелетных мышц. Он разрешается обычно благополучно в течение нескольких минут с последующей заторможенностью и астенизацией больных. Судорожный синдром развивается, как правило, у лиц, страдающих алкогольной энцефалопатией.

В посткоматозный период развиваются астено-вегетативные расстройства, а при длительной предшествовавшей алкоголизации – алкогольный абстинентный синдром [3]. У некоторых больных могут развиваться различные виды металкогольных психозов, наиболее частой формой которых является алкогольный делирий [21]. Вторая по частоте форма металкогольных психозов – алкогольный галлюциноз, который характеризуется несистемными слуховыми галлюцинациями и паническими состояниями. В ряде случаев соматогенная стадия острого отравления этанолом может осложняться развитием алкогольных энцефалопатий как острых (Гайе-Вернике), так и хронических (корсаковский синдром, алкогольная деменция, алкогольная мозжечковая дегенерация), нейропатией. В соматогенной стадии острого алкогольного отравления обычно на фоне предшествовавшего длительного запоя, возможно развитие острого алкогольного гепатита (или обострение хронического), который может протекать в нескольких формах: желтушной, холестатической, фульминантной и латентной [85]. Миоренальный синдром является одним из редких, но наиболее тяжелых

осложнений. При острых отравлениях этанолом также обычно обостряются хронические заболевания пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы, печени, желчевыводящих протоков. Многократная рвота на фоне острого или хронического гастрита способна провоцировать развитие синдрома Мэллори-Вейса. В более поздние сроки может развиваться острый панкреатит (или обострение хронического).

Таким образом, основным повреждающим механизмом этанола является токсическое поражение ЦНС, обусловленное мембранотоксическим эффектом этанола и его воздействием на нейромедиаторные системы головного мозга. Приведенные литературные данные показывают, что острые отравления этанолом сопровождаются тяжелыми метаболическими нарушениями, которые имеют место не только в токсикогенный период отравления, но и в период прекращения поступления яда. Особенностью токсического действия этанола при длительном его употреблении является его мощное влияние на биоэнергетическую систему и развитие «метаболического дефицита» в период прекращения поступления этанола в организм. Это состояние требует своевременной медикаментозной коррекции. Тяжелое осложнение острых отравлений этанолом у больных с длительной алкоголизацией – это абстинентный синдром, который развивается, в ряде случаев, уже с первых часов детоксикационной терапии. Вовлечение в патологический процесс нейромедиаторных систем приводит к изменениям в психо-эмоциональной сфере, которые формируют проблему комплаентности больных с острым отравлением этанолом на фоне его длительного употребления. Представленные литературные данные показывают, что соматогенный период острых отравлений этанолом у данной категории больных заслуживает пристального внимания врачей-клиницистов. Особенности метаболических сдвигов в соматогенный период отравления требуют детального изучения и поиска способов их эффективной коррекции.

1.2 Современные представления о гепатотоксических эффектах этанола

К основным факторам риска развития алкогольного поражения печени относятся доза и длительность приема этанола, качество принимаемого алкоголя, пол, привычка принимать этанол вне приема пищи, индекс массы тела, наследственность, генетический полиморфизм ферментов, особенно АДГ, АльДГ и цитохрома Р-450. Морфологический спектр алкогольного поражения печени представлен достаточно широким диапазоном. Алкогольная жировая дистрофия печени (АЖДП) выявлена у 90% пациентов, злоупотребляющих алкоголем. АЖДП является ранним признаком поражения печени и может быть предвестником более тяжелых форм поражения печени – алкогольного гепатита, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [172, 190, 253]. АЖДП (алкогольный стеатоз, «жирная печень») чаще протекает бессимптомно и может быть полностью обратима при воздержании от алкоголя в течение 4-6 недель. Тем не менее, некоторые исследования показали, что прогрессия фиброза и цирроза происходит у 5-15 % больных даже при прекращении употребления алкоголя. Продолжение употребления алкоголя (более 40 г/л) повышает риск развития цирроза до 30%, фиброза до 37% [190]. Тяжелое прогностическое течение имеет алкогольный гепатит. Гистологически подтвержденный алкогольный гепатит выявлен у 10-35 % больных с алкоголизмом. Даже при мягком течении алкогольного гепатита риск цирротической трансформации составляет 50% [172].

Механизмы поражения печени при воздействии этанола – это сочетание прямых гепатотоксических эффектов этанола: инициация ПОЛ системой CYP_{2E1} ; бактериальная транслокация из кишечника (ЛПС-индукция клеток Купфера с продукцией ФНО и провоспалительных цитокинов); активация иммунной системы; алиментарная недостаточность витаминов группы В; нарушение метаболизма метионина и антиоксидантной системы; фиброгенез [62, 63].

Ацетальдегид – весьма реактивное соединение. Он высокотоксичен для гепатоцитов, поскольку образует множество аддуктов со структурными белками,

ферментами и ДНК [69, 106, 219, 245]. Ацетальдегид вызывает повреждение митохондрий, истощение запасов глутатиона и ПОЛ [122]. В свою очередь, повреждающее действие ацетальдегид-белковых комплексов усиливается самим оксидативным стрессом. Так, МДА увеличивает сродство ацетальдегида к белкам в 13 раз [235]. Кроме того, ацетальдегид и МДА вместе реагируют с белками, образуя стабильный МДА-ацетальдегид-аддукт (МАО), который обладает выраженной иммуногенной активностью [212, 235]. Ацетальдегид, связываясь с тубулином, повреждает микротрубочки цитоскелета, препятствуя выведению вновь синтезированного белка [245]. В высоких концентрациях ацетальдегид изменяет структурно-функциональное состояние убихинона (коэнзима Q), ключевого компонента дыхательной цепи, нарушая тем самым ее энергосинтезирующую функцию [14, 229]. Таким образом, к основным гепатотоксичным эффектам ацетальдегида относят: 1) связывание с клеточными мембранами; 2) нарушение электронно-транспортной цепи в митохондриях; 3) активацию иммунитета; 4) образование комплексов с белками; 5) стимуляцию синтеза коллагена; 6) усиление перекисного окисления липидов; 7) стимуляцию продукции супероксида нейтрофилами; 8) нарушение функции микротрубочек; 9) влияние на транскрипционные факторы, ДНК [87].

Хотя ацетат не имеет прямого гепатотоксического эффекта, считается, что он может вызывать воспалительную реакцию у больных с алкогольным гепатитом через активацию провоспалительных цитокинов в макрофагах [149, 221].

Потребление алкоголя увеличивает НАДН/НАД⁺ соотношение в гепатоцитах, тем самым нарушая окисление жирных кислот. Нарушение обмена липидов сопровождается увеличением содержания жирных кислот, повышением продукции триглицеридов, холестерина, снижением образования фосфолипидов и блокадой окисления жирных кислот. Данные нарушения липидного обмена являются основными патогенетическими факторами развития алкогольной жировой дистрофии печени [87, 224].

Последние исследования показали, что этанол влияет на транскрипционные факторы регуляции липидного обмена. Этанол усиливает синтез жирных кислот

через активацию SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c) – транскрипционный фактор, который повышает активацию липидогенных генов [142] и подавление PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor α) – фактор транскрипции генов контролирующих окисление жирных кислот [242]. Этанол повышает транскрипцию гена SREBP-1c через ацетальдегид [251], через ERstress (дисфункция эндоплазматического ретикулума) [121, 143] аденозин [194], эндоканнабиноиды [140], LPS-активацию TLR4 [255], эмиссию IRF-3 (интерферон регулирующий фактор 3), EGR-1 (early growth response 1) – фактор транскрипции 1, TNF- α – фактор некроза опухолей [136]. Этанол также подавляет активность факторов блокирующих SREBP-1c, таких как AMPK-аденозинмонофосфокиназа [128], SIRT1 [252], адипонектин [211, 250] и STAT3 – фактор транскрипции и активатор транскрипции [181]. Этанол ингибирует транскрипционную активность PPAR- α – фактор активации рецепторов пролиферации пероксисом – через ацетальдегид [127], через индукцию CYP_{2E1} [170], аденозин [194] и цинк [147].

Кроме влияния на транскрипционные факторы, этанол влияет на ферменты липидного обмена путем ингибирования AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа). В норме, AMPK ингибирует синтез жирных кислот и способствует окислению жирных кислот через инактивацию ферментативной активности ацетил-КоА карбоксилаз (АСС). Под действием этанола в печени сокращается активность AMPK и повышается активность АСС [128]. Немаловажным является влияние этанола на аутофагию – лизосомальное устранение липидных капель. Долгосрочное потребление алкоголя тормозит аутофагию [119, 247]. Однако недавнее исследование показало, что кратковременное воздействие этанола активирует аутофагию путем генерации активных форм кислорода печени [117].

Также в гепатоцитах выявляют набухание митохондрий и изменения их крист. Повреждение митохондрий носит характер индуцированного окислительного стресса с генерацией АФК и истощением митохондриальных

запасов глутатиона [104, 125]. Этому способствуют нарушения метаболизма метионина, которые развиваются при хроническом употреблении этанола [153]. Еще в 1964 году DiLuzio было показано, что этанол стимулирует ПОЛ печени, и что алкогольный стеатоз можно предотвратить назначением антиоксидантов [163]. В настоящее время факт участия свободно-радикального окисления в токсических эффектах этанола на печеночную ткань многократно подтвержден [92, 95, 102, 115, 202, 256]. Происходит накопление продуктов ПОЛ, в частности МДА и его производных, способных реагировать с ДНК, изменяя структурные белки, вследствие чего они приобретают антигенные свойства, стимулируя антителообразование. Пациенты с алкогольным гепатитом имеют повышенный уровень циркулирующих антител к аддуктам ПОЛ и увеличение числа Т-клеток в печени [91, 183, 231, 232]. Содержание глутатиона, активность каталазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы у больных с алкогольным поражением печени снижены на 21,8%, 29,6%, 24,3% и 45,3% соответственно, по сравнению с нормальной группой, а содержание реактивного вещества тиобарбитуровой кислоты, активность супероксиддисмутазы и S-трансферазная активность глутатиона увеличены на 35,2%, 31,6% и 5,4% соответственно [59, 81, 120].

В последнее время, в патогенезе алкогольного поражения печени, большое внимание уделяется нарушению обмена метионина, вследствие чего падает уровень восстановленного глутатиона [125, 153]. Интенсивность использования восстановленного глутатиона увеличивается в условиях отмены алкоголя [29].

Фиброз может наблюдаться при отсутствии выраженного воспаления и некроза, в связи с чем большинство патологов относят его начальные проявления к стеатозу печени. Фиброз характеризуется накоплением белков внеклеточного матрикса, включая коллаген. Активированные звездчатые клетки печени (HSC) являются основными коллаген-продуцирующими клетками [96, 126, 198]. Ацетальдегид непосредственно увеличивает экспрессию коллагена I в HSC через активацию нескольких сигнальных путей и транскрипционных факторов [179]. Кроме этого, аддукты ацетальдегида, такие как малондиальдегид, 4-

гидроксиноненаль и малондиальдегид-ацетальдегид, поддерживают активацию HSC [179].

Однократная массивная алкоголизация значительно снижает уровень тканевых коллагеназ в печени. Это сопровождается повышением концентрации свободного оксипролина, что является признаком преобладания катаболических реакций в метаболизме коллагена печеночной ткани. Снижение уровня тканевых коллагеназ и в результате этого повышение активности протеиназ в начальный период отравления этанолом служит стимулом для дальнейшей активации синтеза коллагена и развития фиброза печени. Ведущим фактором активации синтеза коллагена являются индуцированные острым отравлением этанолом нарушения свободнорадикального окисления. Липополисахариды, повышенный уровень которых отмечается у пациентов с АЖДП, активируют HSC через TLR4 [137, 218] и стимулируют клетки Купфера генерировать АФК и цитокины, которые впоследствии активируют HSC [107, 295]. Гепатоцеллюлярное повреждение повышает уровень многих цитокинов, хемокинов, факторов иммунной системы, которые также могут индуцировать активацию HSC и фиброгенеза [96, 126]. Также доказано подавляющее действие этанола на антифиброзные эффекты NK-клеток и интерферон IFN- γ [34, 139, 141, 184, 201]. Активация иммунной системы и синтез провоспалительных цитокинов приводит к повреждению гепатоцитов [190]. Известно, что хроническое употребление алкоголя сопровождается увеличением кишечной проницаемости и повышением уровня липополисахаридов в крови [129, 249, 255]. Липополисахариды взаимодействует с TLR4 клеток Купфера, что приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α [136, 195, 209].

Система комплемента C3 и C5, которая активируется при употреблении этанола, также приводит к активации клеток Купфера и производству TNF- α [197, 213]. Производство клетками печени цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-17) и хемокинов (CXCL1 (Gro- α), IL-8) вызывает миграцию нейтрофилов [118, 161, 173]. К факторам, которые стимулируют клетки печени генерировать цитокины и хемокины, относятся ацетальдегид, LPS, TNF- α и низкая активность протеасом

[131, 144, 191, 203, 215]. Исследования показывают, что после системной активации нейтрофилы мигрируют в паренхиму печени и уничтожают сенсibilизированные гепатоциты, выпустив АФК и протеазы [203].

Продукты ПОЛ, такие как малондиальдегид и 4-гидроксиноненаль, образуют аддукты, которые служат в качестве антигенов для активации гуморального иммунитета. Пациенты с алкогольным гепатитом имеют повышенный уровень циркулирующих антител к аддуктам ПОЛ и увеличение числа Т-клеток в печени [91, 183, 231, 232].

Проявлениями повышения проницаемости мембран гепатоцитов является рост уровня АЛТ и АСТ. Однократное употребление этанола у здоровых людей не вызывает увеличения АЛТ, ГГТП и амилазы. Уровень активности бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) при этом может быть маркером тяжести поражений печени у больных с алкоголизмом [16].

Таким образом, многочисленными экспериментальными данными установлено, что этанол и его метаболиты оказывают прямое цитотоксическое действие на гепатоциты путем связывания со структурными клеточными компонентами и активацией ПОЛ. Также доказано их не прямое повреждающее действие через связывание с ядерными рецепторами и нарушение обменных процессов, в первую очередь, липидного обмена. При длительном воздействии этанола происходит истощение антиоксидантной системы, активация фиброгенеза и иммунной системы, что приводит к воспалению и гепатоцеллюлярному повреждению. Алкогольная жировая дистрофия печени является начальным этапом повреждения печени. Риск прогрессирования алкогольного поражения печени увеличивается при сохранении этиологического фактора. Поэтому ориентиром терапии острых отравлений этанолом при его длительном злоупотреблении, должно быть полное восстановление физического, психического и эмоционального состояния больного, которое позволит снизить риск продолжения употребления алкоголя.

1.3 Основные направления терапии алкогольных поражений печени на этапе жировой дистрофии

Терапия острых отравлений этанолом протекающих на фоне алкогольных поражений печени требует назначения препаратов максимально эффективно восстанавливающих функциональную активность печени и уменьшающих степень ее повреждения. Традиционно для этой цели назначаются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, которые, как предполагается, повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее обезвреживающую функцию, способствуя, тем самым, замедлению прогрессирования заболевания [37, 45, 48, 54]. Но количество соединений синтетического и естественного происхождения, потенциально эффективных в лечении заболеваний печени и претендующих на клиническое использование если не в качестве основной, то хотя бы адъювантной терапии, на сегодняшний день так велико, что порой ставят в тупик практикующих врачей. В связи с чем существует необходимость определения четких показаний, построенных на базе доказательной медицины, к назначению конкретных гепатопротекторных препаратов.

Основные задачи терапии алкогольных поражений печени на этапе жировой дистрофии это профилактика прогрессирования заболевания и разрешение стеатоза, которые могут быть достигнуты режимно-диетическими мероприятиями [45]. Но, учитывая частое развитие абстинентного синдрома в соматогенный период отравления этанолом и, в принципе, низкую комплаентность больных, одних рекомендаций по соблюдению диетического режима недостаточно. С этой позиции применение инфузионных гепатопротекторов предпочтительнее. В большинстве случаев данная группа лекарственных веществ используется в лечении алкогольного стеатоза и небольшой активности гепатита (повышение трансаминаз не более 5 норм, коэффициент Мэддрей менее 32). В западных странах после проведения контролируемых исследований с оценкой летальности многие гепатопротекторы были исключены из активного использования [48]. В

связи с чем, мы рассмотрим лекарственные препараты, которые были предложены для лечения начальных этапов алкогольного поражения печени, с учетом данных полученных в результате экспериментальных и клинических исследований по эффективности и безопасности этих препаратов.

Колхицин был предложен в качестве средства для лечения АЖДП из-за его антифиброзных эффектов (ингибирование продукции коллагена, повышение активности коллагеназы). Первоначальное положительное исследование Kershenovich с соавт. [151] послужило поводом для дальнейшего исследования колхицина. Однако, результаты дальнейших исследований не показали его эффективности при АЖДП [105].

Окислительный стресс, который играет ключевую роль в патогенезе алкогольных поражений печени, послужил поводом для целого ряда исследований с применением антиоксидантов в различных комбинациях. Было выдвинуто предположение, что агрессивная антиоксидантная терапия улучшит результаты терапии алкогольных поражений печени [110]. Применение витамина Е при алкогольном гепатите приводило к нормализации уровней гиалуроновой кислоты, но без изменений функциональных показателей печени [112, 180]. Кроме того, недавние мета-анализы показали, что высокие дозы витамина Е связаны с увеличением общей смертности [98, 182], что требует повышенного внимания при назначении данного препарата. Не доказали значимой клинической эффективности и различные сочетания антиоксидантов, так называемые «антиоксидантные коктейли». Комбинация лекарственных средств – витамин С, витамин Е, ацетилцистеин, бионин, селен, цинк, марганец, медь и магний, включенная в состав терапии не влияла на выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом [225]. Кроме того, замена глюкокортикоидной терапии на антиоксидантные коктейли приводит к увеличению смертности [196]. Усиление глюкокортикоидной терапии ацетилцистеином, увеличивает 1-месячную выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом, но не влияет на 6-месячную выживаемость [186]. В последнее время большое внимание уделяется возможности восстановления нарушений глутатионовой антиоксидантной

системы печени при ее алкогольном поражении. Важным звеном в патогенезе этанол-индуцированных поражений печени является нарушение обмена метионина. Метионин – донатор метильных и сульфатных групп. Реакции метилирования важны при синтезе фосфолипидов, нейротрансмиттеров, гистонов, стероидов; транссульфатирования – при синтезе глутатиона. Аномальный печеночный метаболизм метионина при интоксикации этанолом приводит к существенному снижению уровня восстановленного глутатиона в гепатоцитах [159]. В 1974 году был синтезирован стабильный активный метаболит метионина S-аденозилметионин (SAM). В экспериментальных моделях АЖДП на грызунах и приматах показано, что назначение S-аденозилметионина предотвращает развитие жировой инфильтрации печени, индуцированной алкоголем [148], восстанавливает запасы глутатиона в печени, снижает образование АФК [101]. Имеются доказательства того, что S-аденозилметионин угнетает продукцию индуцибельной NO-синтетазы, способствуя уменьшению воспаления [48]. Один из основных метаболитов адеметионина – таурин играет важную роль в синтезе желчных кислот, что обуславливает эффективность SAM в лечении холестатического синдрома [48]. В целом, результаты доклинических исследований были положительными, что послужило поводом к проведению уже клинических исследований. Клиническую эффективность SAM определяли во всем диапазоне алкогольных поражений печени. С конца 80-х годов было проведено 11 рандомизированных клинических исследований. В ряде работ было показано улучшение метаболизма метионина, увеличение концентрации внутрипеченочного глутатиона, цистеина и таурина при назначении SAM: Altomare и соавторы, 1988 г. (тип вмешательства – 1,2 г/день; внутрь; курс 1–6 месяцев); Vendemiale и соавторы, 1989 г. (тип вмешательства – 1200 мг/день; внутрь; курс 6 месяцев) [240]; Chawla и соавторы, 1999 г (тип вмешательства – 800 мг/день; внутривенно; курс 17 дней); Corrales и соавторы, 1991 г (тип вмешательства – 1,2 г/день; внутримышечно; курс 4 недели) [200]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проведенном в 1996 году Diaz Belmond и соавторами [116], (тип вмешательства –

200 мг/день; внутривенно; курс 15 дней) и в исследовании 1994 года, выполненным Loguercio и соавторами [168], (тип вмешательства – 2000 мг/день; внутривенно; курс 15 дней), назначение SAM приводило к достоверному увеличению концентрации восстановленного глутатиона в крови пациентов и снижению интенсивности ПОЛ. Самое большое, многоцентровое исследование SAM на пациентах с алкогольным циррозом печени – Mato и соавторы, 1999 год (тип вмешательства – 1200 мг/день; внутрь; курс 2 года) [176] – показало снижение смертности и продление сроков трансплантации (30% и 16% в группе плацебо и группе с SAM соответственно), но без статистически значимой разницы ($p=0,077$). Эти явления оказались статистически значимыми (29% и 12%, $p=0,025$) только после исключения пациентов с тяжелыми формами цирроза. В недавнем исследовании Medici с соавторами (2011 г) [178], было изучено влияние двухлетнего курса адеметионина (1,2 г/сутки перорально) на уровни биохимических маркеров и морфологическую картину печени. Авторам не удалось обнаружить каких-либо статистически значимых отличий в показателях трансаминаз, билирубина, концентрации SAM, аденозилгомоцистеина и показателях фиброза. Гистологического улучшения под влиянием терапии SAM в сравнении с плацебо также не было обнаружено (оценивались признаки стеатоза, фиброза и воспаления). Авторы этого исследования обращают внимание на патофизиологически обоснованную целесообразность совместного применения SAM и витамина B₆, уровень которого снижен у больных с АЖДП, и который необходим для реализации некоторых эффектов адеметионина (образование глутатиона из гомоцистеина). Результаты систематического обзора и мета-анализа, представленные Кокрановским сообществом в 2006 году не обнаружили снижения смертности, отсрочки пересадки органа, снижения частоты осложнений при использовании SAM при АПП. Авторы пришли к выводу, что имеющихся данных не достаточно для рекомендаций к назначению SAM в терапии АПП [206]. В настоящее время вопрос об эффективности SAM остается открытым и требует дальнейшего проведения высококачественных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Широкую известность в лечении заболеваний печени получили препараты на основе липидных экстрактов (фосфолипидов) полученных из соевых бобов. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) – разновидность фосфатидилхолина в соединении с полиненасыщенными жирными кислотами. Внедрены в клиническую практику с 1952 года. Действия ЭФЛ были изучены в многочисленных экспериментах с вовлечением нескольких видов лабораторных животных (грызуны, собаки, приматы) и использованием различных моделей токсического (четырёххлористый углерод, этанол, парацетамол и другие) поражения печени. Основной принцип действия ЭФЛ – «замещение» поврежденных липидных структур клетки. Следует помнить, что синтез собственных фосфолипидов существенно затруднен в условиях нарушения энергетического обеспечения клеток. Эссенциальные фосфолипиды обладают антиоксидантными, антифибринозными, антицитокиновыми и антиапоптотическими эффектами и предотвращают развитие алкогольного цирроза печени [22, 94, 165, 188]. Эффективность полиненасыщенного фосфатидилхолина у пациентов с жировой дистрофией печени объясняется и его способностью индуцировать триглицеридлипазу гупатоцитов, способствуя высвобождению триглицеридов в общий кровоток [88]. Но в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в США в 2003 году, у пациентов с начальными стадиями алкогольной болезни печени (412 закончивших исследование) фосфатидилхолин (1,5 грамма 3 раза в сутки) не показал какого-либо значимого влияния на показатели фиброзирования, как биохимические, так и морфологические. Особенностью данного исследования была его приближенность к «реальным условиям». Пациенты не смогли полностью отказаться от употребления алкоголя [167]. Также следует отметить, что хотя в ряде работ была продемонстрирована антиоксидантная эффективность ЭФЛ, некоторые авторы призывают не забывать о возможном прооксидантном действии полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в ЭФЛ [54]. Следует отметить, что в качестве лекарственных препаратов ЭФЛ рекомендуются только в

странах СНГ, тогда как во всем мире они представлены на рынке в качестве БАД (биологически активных добавок) [37].

Силимарин – в настоящее время является наиболее предпочитаемым препаратом в терапии заболеваний печени. Силимарин содержит смесь алкалоидов расторопши пятнистой. Основным действующим веществом, который обеспечивает его терапевтическую эффективность, является силибинин. Рекомендации по применению этого растения для лечения заболеваний печени встречаются еще в трудах средневековых ученых [48]. С 1949 года – силимарин официальный лекарственный препарат. До 1984 года – это рецептурное лекарственное средство. Согласно данным некоторых авторов, концентрация силибинина в экстракте расторопши зависит от географических (место происхождения сырья) и фармацевтических (способ производства, лекарственная форма) факторов. Содержание силибинина у производителей Западной Европы составляет 50–60% препарата, у производителей Восточной Европы – только 20%. Содержание активного компонента расторопши в жидких формах (отвары, чай) редко превышает 10%, и, практически, не оказывает какого-либо позитивного влияния на организм пациента [48]. Для повышения биодоступности силибинина, низкие цифры которой обусловлены плохой растворимостью, требуются дополнительные фармацевтические методы. Запатентованный фирмой Rottapharm/Madeus метод позволяет повысить биодоступность силимарина до 85% (препарат Легалон). Практически все препараты на основе расторопши предназначены для энтерального пути введения. Единственная инъекционная форма силибинина (Легалон SIL) рекомендована в качестве антидота при токсическом поражении печени грибом *Amanita phalloides* (бледной поганкой). Следует отметить и высокую стоимость лечения препаратом Легалон SIL. В настоящее время проводится много исследований направленных на изучение механизма действия препаратов силимарина. Установлено его выраженное антиоксидантное свойство [99, 171]. Подобная активность позволяет сохранять целостность цитоплазматических мембран, в том числе и митохондриальных [204]. Работы, проведенные в Белорусском государственном университете

показали, что силимарин превосходит по своим антиоксидантным свойствам витамин Е. Но ряд генерических форм и БАДов, напротив, уступают по своей активности токоферолу [48]. Активируя РНК-полимеразу гепатоцитов, силимарин стимулирует синтез белка в клетке, реализуя, тем самым, свое репарационное действие. Силимарин обладает противовоспалительным, антифиброзным и антиканцерогенным эффектами. Позитивное воздействие силимарина на функциональные, морфологические и биохимические показатели печени при ее повреждении алкоголем в многочисленных экспериментах, послужило поводом к проведению целого ряда клинических исследований у пациентов с алкогольной болезнью печени [124, 166, 192]. В ряде работ, в которых проводилась оценка антифибротической эффективности силимарина с помощью чувствительных иммунологических и биохимических маркеров фиброгенеза, отмечено благоприятное действие силимарина. В 2005 году Andrea Rambaldi с коллегами провели систематический обзор эффективности препаратов расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени [205]. В обзоре было обнаружено, что силимарин статистически позитивно, хоть и не выражено, влияет на уровни билирубина и ГГТП, но не увеличивает содержание альбумина и протромбина. Неопределенными авторы обзора считают и влияние силимарина на уровни АЛТ и АСТ. Но Rambaldi и коллеги подчеркивают хороший профиль безопасности этого препарата. Принимая во внимание низкое методологическое качество работ, отсутствие вирусологического исследования в некоторых работах, широкий доверительный интервал, различие доз, длительности лечения и небольшое количество пациентов, A. Rambaldi с соавторами затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность больных с алкогольной болезнью печени и на частоту развития осложнений. В 2008 году R. Saller и коллеги опубликовали обновленную версию своего исследования и мета-анализа 2001 года, посвященного клиническому опыту использования силимарина, в котором продемонстрировали, что, несмотря на незначимость различий между влиянием силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1% и 20,5% соответственно), препараты расторопши

значимо влияют на смертность, обусловленную патологией печени (10,0% и 17,3%) и уменьшает частоту осложнений алкогольного гепатита, например, энцефалопатий [217]. В выводе своего обзора авторы подчеркивают, что силимарин целесообразно назначать в качестве адъювантной терапии не только пациентам с отравлением аманитин-содержащими грибами, но и с циррозом печени. Учитывая, наметившийся позитивный тренд во мнениях авторов систематических обзоров, можно заключить, что силимарин положительно влияет на течение многих заболеваний, однако степень выраженности такого влияния при некоторых патологиях требует дальнейшего изучения. Рациональность применения препаратов силимирина при алкогольной жировой дистрофии печени остается под вопросом. Опыт использования этого препарата при неалкогольном жировом гепатозе показал улучшение клинической картины и нормализацию биохимических тестов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Hashemi S. и коллег, в котором использовался силимарин в дозе 280 мг на протяжении 2 месяцев, было выявлено положительно влияние силимарина на АЛТ (нормализация у 52% пациентов против 18% в группе плацебо) и АСТ (у 62% больных против 20% в группе плацебо) [133]. Авторы также отмечают хороший профиль безопасности препарата и рекомендуют его использование в качестве средства, дополняющего основную терапию. Препараты силимарина представленные на отечественном рынке – карсил, легалон капсулы, гепабене, таблетки силимара, таблетки расторопши.

Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) – это гидрофильная третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков, чем объясняется ее цитопротекторное и холеретическое действие. Также УДХК обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и антиапоптотическими свойствами [37, 189, 228, 234]. Препараты урсодезоксихолиевой кислоты используются для лечения преимущественно холестатических заболеваний печени [214]. В нашей стране накоплен большой опыт использования препаратов

УДХК при алкогольных поражениях печени [10, 37, 49]. Исследование, проведенное с использованием метода ультразвуковой эластографии печени на аппарате Fibroscan, показало статистически значимое снижение плотности печени в группе больных получавших препарат УДХК (урсофальк), что подтверждает факт его антифибротического действия [37]. К недостаткам препаратов УДХК можно отнести отсутствие форм для парэнтерального введения и влияние на перистальтику кишечника.

Метадоксил (МНН: Метадоксин) – это метаболическое средство, которое наряду с детоксикационными свойствами (поддержание активности АДГ и АльДГ), обладает рядом гепатозащитных механизмов [93]. Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты обусловлены повышением уровня восстановленного глутатиона и снижением секреции TNF- α [130]. В эксперименте показан антистеатозный эффект метадоксила, который проявляется в предотвращении накопления жира при длительной алкоголизации мышей [155]. Антифибротическое действие метадоксила основано на его способности угнетать синтез коллагена клетками Ито [155]. Метадоксил может быть достаточно эффективным на ранних стадиях алкогольной болезни печени, так как предотвращает окислительно-восстановительный дисбаланс в гепатоцитах и TNF- α индукцию звездчатых клеток, которые являются начальным этапом формирования АЖДП. Метадоксил одобрен в Европе для лечения острой алкогольной интоксикации, а также для лечения АЖДП [222]. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по эффективности метадоксила у больных с алкогольной жировой дистрофией печени показали, что 4-месячный курс лечения метадоксилом значительно ускоряет нормализацию функции печени по данным биохимического анализа и ультразвукового исследования [100]. Также положительные результаты получены при лечении метадоксилом алкогольного цирроза печени [17], алкогольного и неалкогольного стеатогепатита [174, 238]. Кроме того, препарат показал себя эффективным в лечении алкогольной

зависимости [160], что является важным свойством при лечении начальных стадий алкогольного поражения печени.

Бетаин (триметилглицин) – производное глицина (аминоуксусной кислоты) с тремя метильными группами, которые обуславливают физиологическую роль этого соединения. Потребление этанола преимущественно ингибирует активность системы синтеза метионина, а именно, реметилирования гомоцистеина через фермент MS (гомоцистеинметилтрансфераза с кофактором B12). Альтернативный путь реметилирования гомоцистеина через фермент BHMT (бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза) с использованием бетаина, напротив, активируется с целью компенсаторного поддержания уровня адеметионина. Этот процесс удаляет токсичные метаболиты (гомоцистеин и S-аденозилгомоцистеин), восстанавливает уровни адеметионина, предотвращает апоптоз и повреждение клетки посредством оксидативного стресса [146, 153, 199]. На животных было показано, что добавление бетаина увеличивает уровень адеметионина в клетках и снижает развитие этанол-индуцированной жировой инфильтрации печени [145]. Бетаин может также ослабить алкогольный стеатоз, восстанавливая фосфатидилхолин через фосфатидилэаноламина метилтрансферазные пути [154]. Многочисленные экспериментальные модели подтвердили высокую эффективность бетаина в лечении и профилактики алкогольного стеатоза и ожидаются клинические испытания этого препарата на людях.

В начале 80-х годов украинскими коллегами был синтезирован препарат антраль – комбинированное соединение на основе алюминия с мефенамовой кислотой. В экспериментальном исследовании антраля был отмечен его гепатозащитный механизм. Особенностью антраля является противовоспалительный и обезболивающий эффекты обусловленные молекулой мефенамовой кислоты. Из клинических исследований следует отметить работу, проведенную в Национальном медицинском университете имени А.А. Богомольца. Пациентам, с диагностированным, при помощи УЗИ, стеатозом печени без признаков стеатогепатита, проводили оценку детоксикационной функции печени, используя ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест. Применение

антраля (0,2 г 3 р/сутки) на протяжении месяца привело к нормализации показателей ^{13}C -метацетинового теста у 34% пациентов. Опыт применения антраля в терапии больных с неалкогольной жировой болезнью печени показал улучшение ультразвукографически показателей печени – подтверждено уменьшение размеров печени и выраженности стеатоза [48]. К недостаткам исследования этого препарата следует отнести отсутствие качественных плацебо-контролируемых исследований.

Глицирризин производится из корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противовирусными, антиапоптотическим и антифибринозным свойствами. Монопрепараты глицирризина не зарегистрированы в России, но проведено исследование глицерин-содержащего препарата (Фосфоглив) в лечении хронического алкогольного гепатита. В результате лечения было достигнуто значимое снижение трансаминаз, билирубина и $\text{TNF-}\alpha$ [51].

В 1955 году впервые было сообщено о терапевтическом применении α -липоевой кислоты. Будучи активным метаболитом, α -липоевая кислота имеет широкий спектр биологического и фармакологического действия. Это обусловлено её участием в процессах окислительного декарбоксилирования пировиноградной и кетоглутаровой α -кислот, что способствует ликвидации метаболического ацидоза. Содействуя образованию ацетил-КоА, она облегчает перенос ацетата и жирных кислот в митохондрии для последующего их окисления. Кроме того, α -липоевая кислота ускоряет окисление жирных кислот. Это сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов [79]. Антиоксидантный эффект α -липоевой кислоты обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо. Получены доказательства о том, что α -липоевая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных звеньев в организме [97]. Отмечен положительный эффект тиоктовой кислоты в лечении заболеваний печени различной этиологии

[60], в том числе и при алкогольных поражениях печени [36]. Однако, в последнее время α -липоевая кислота исключена из группы гепатопротекторов по причине большей значимости ее в качестве препарата предназначенного для лечения осложнений сахарного диабета (диабетические полинейропатия, ретинопатия и нефропатия) [48]. Положительный клинический опыт был получен при лечении больных с алкогольным абстинентным синдромом препаратом α -липоевой кислоты – берлитион. Наряду с гепатопротекторными свойствами этого препарата, были отмечены его высокая антиоксидантная эффективность и ноотропное действие [27].

В настоящее время все большее применение в клинической практике находят лекарственные средства на основе янтарной кислоты, в том числе и при поражениях печени различного генеза [18, 31]. Имеются сведения об эффективности препаратов данного класса при инфекционных заболеваниях печени [32], при хирургической патологии печени и желчевыводящей системы [56, 82], при острых отравлениях [1], в медицине критических состояний [39, 70]. Клиническая эффективность препаратов янтарной кислоты определяется ее способностью поддерживать активность сукцинатоксидазного звена при гипоксии, то есть ее антигипоксантами свойствами. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата – сукцината (янтарной кислоты). Относительно недавно, в 2010 году, в России зарегистрирован гепатопротекторный препарат, созданный на основе янтарной кислоты – ремаксол. Ремаксол представляет собой сбалансированный полиионный раствор содержащий ряд активных веществ – натрий N-метилглутаминовую соль янтарной кислоты, метионин, никотинамид, рибоксин, калия хлорид и натрия хлорид. Необходимо отметить, что для восстановления дыхательной цепи митохондрий необходима активация всех звеньев – как ФАД-зависимых, так и НАД-зависимых путей. Введение одного из фрагментов НАД – никотинамида, активирует НАД-зависимые ферменты клеток, в том числе, антиоксидантные системы убихиноновых оксиредуктаз, защищающих мембраны клеток от

разрушения радикальными частицами [3, 4, 156, 229]. Никотинамид также является селективным ингибитором, образующегося при ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, приводящего к дисфункции внутриклеточных белков и последующему апоптозу клеток [220, 233, 259]. Действие рибоксина реализуется за счет активации синтеза НАД в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы и ингибированием фермента ксантиноксидазы с подавлением радикальных процессов [28, 248]. Включение в состав препарата незаменимой кислоты – метионин, усиливают антиоксидантные и цитопротекторные свойства ремаксола. Важно отметить, что представленная комбинация активных веществ обеспечивает эффективность препарата при повреждениях печени сопровождающихся ухудшением энергетического обеспечения клеток. Гепатопротективная эффективность ремаксола показана на экспериментальном токсическом гепатите [9, 78]. Анализ проведенных клинических исследований показал, что применение ремаксола при поражениях печени различной этиологии – вирусных гепатитах, лекарственных поражениях печени, неалкогольном жировом гепатозе – обеспечивает статистически и клинически значимый положительный терапевтический эффект [46, 74, 75, 77, 89]. На основании экспериментальных и клинических данных можно сделать вывод, что комбинированный гепатопротекторный препарат ремаксол обладает механизмами лечебного действия, которые делают его перспективным в лечении алкогольных поражений печени. Однако, в настоящее время, опыта его применения при этой печеночной патологии нет.

Представленный обзор гепатопротекторных препаратов показал широкий диапазон их терапевтического воздействия. Способность гепатопротекторных препаратов восстанавливать функциональную активность печени и оказывать антиоксидантное действие может улучшить качество терапии острых отравлений. Особый интерес представляет комбинированный гепатопротекторный препарат – ремаксол, который обладает антиоксидантными свойствами и способностью поддерживать энергопродукцию в клетках в условиях ее относительного дефицита, состояния которое развивается в соматогенный период отравления

этанолом на фоне его длительного злоупотребления. Учитывая факт отсутствия клинических исследований этого препарата при алкогольных поражениях печени, представляется целесообразным изучить его эффективность и безопасность при этой патологии печени. Ожидание положительного клинического результата при терапии препаратом ремаксол, продиктовано еще и тем, что имеется большой опыт применения антигипоксантных препаратов на основе янтарной кислоты в терапии острых отравлений этанолом у больных с хроническим алкоголизмом.

Отдельного внимания заслуживает препарат S-адеметионин. Как следует из представленного обзора, его фармакологические свойства особую значимость имеют именно при алкогольных поражениях печени. Многочисленные экспериментальные данные показали его высокую антиоксидантную эффективность и его способность предотвращать алкогольную жировую дистрофию печени при алкогольной интоксикации. Хотя результаты систематического обзора и мета-анализа, представленные Кохрановским сообществом в 2006 году, не показали положительного клинического эффекта S-адеметионина при алкогольных поражениях печени [206], можно предположить, что доказанные антиоксидантные свойства адеметионина могут оказаться полезными в терапии острых отравлений этанолом на фоне длительного алкогольного злоупотребления у больных с начальной стадией алкогольной болезни печени.

Резюме

В приведенном обзоре мы постарались отдельно выделить проблему острых отравлений этанолом на фоне его длительного ежедневного употребления. Фармакодинамические особенности длительного воздействия этанола – это дисбаланс нейромедиаторных систем, влекущий за собой изменения в психо-эмоциональной и неврологической сфере; это дисбаланс основных метаболических путей, которые формируют, своего рода, «зависимость» метаболизма от экзогенного этанола и, это индукция CYP_{2E1}, которая в совокупности с дефицитом метионина приводит к развитию оксидативного стресса. В разделе о гепатотоксических эффектах этанола, мы показали высокую

подверженность печени патологическому влиянию этанола. Акцентируется внимание на наиболее часто встречаемой форме алкогольного поражения печени – алкогольной жировой дистрофии печени, которую нельзя недооценивать поскольку риск прогрессирования заболевания, с трансформацией в более тяжелые формы (алкогольный гепатит и цирроз) очень велик. Одной из причин прогрессирования болезни является низкая комплаентность пациентов алкогольного профиля, то есть слабая приверженность этой категории больных рекомендуемой терапии. Целый ряд факторов, начиная с социальных (низкий социальный статус, «проблемы в семье, на работе») и заканчивая органическим поражением головного мозга, формируют проблему низкой комплаентности этих больных. Необходимо отдельно выделить факт тяжелого психо-физического состояния больных в первые несколько дней после острого отравления этанолом на фоне его длительного злоупотребления, который обусловлен всеми выше перечисленными особенностями этих отравлений, и который мы должны учитывать при терапии. Понимая также, что печень это основной орган ответственный за метаболизм, мы, в поисках мер по улучшению качества оказания помощи, обратили внимание на препараты из группы гепатопротекторов. Рассматривая проблему гепатопротекции с позиции клинической токсикологии, мы отдаем предпочтение препаратам с парэнтеральным путем введения. Среди инфузионных гепатопротекторов особый интерес представляет многокомпонентный препарат – ремаксол, который обладает разнонаправленным механизмом действия (антигипоксантным, антиоксидантным и цитопротекторным). Препарат уникален тем, что может оказывать репарационное действие в условиях ухудшения энергетического обеспечения клетки, за счет включения в состав препарата янтарной кислоты, никотинамида и рибоксина. Наше внимание также привлёк препарат адеметионин. Антиоксидантные и лечебные (профилактика развития алкогольной жировой дистрофии печени при алкоголизации животных) свойства этого препарата были многократно подтверждены в эксперименте. Поэтому представляется актуальным исследовать лечебную эффективность адеметионина

в терапии больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени. Одной из целей планируемой работы является провести оценку сравнительной эффективности этих двух гепатопротекторных препаратов – адеметионин и ремаксол.

Мы предполагаем, что своевременная коррекция метаболических нарушений и эффективная гепатопротекция позволит существенно улучшить качество лечения больных с острым отравлением этанолом и фоновым алкогольным поражением печени.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных

Основной материал исследования составили клинические наблюдения и результаты специального комплексного обследования 196 больных с острым отравлением этанолом средней и тяжелой степени тяжести. Из них 166 человек были с алкогольной жировой дистрофией печени и 30 больных не имели признаков поражения печени. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев. В исследование включались больные, госпитализированные в Центр лечения острых отравлений ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» с диагнозом «острое отравление этанолом средней и тяжелой степени». Обследованные пациенты были в возрасте от 21 до 60 лет, из них мужчин – 164 (84%), женщин – 32 (16%). Возраст преобладающего большинства пациентов (78%) от 40 до 60 лет (Таблица 1).

Таблица 1 – Возрастной состав больных

Возраст	Число больных	(%)
21-30	7	4
31-40	36	18
41-50	74	38
51-60	79	40

Тяжесть состояния больных на момент поступления определялась токсическим поражением головного мозга. При химико-токсикологическом исследовании был обнаружен этанол в крови и в моче в концентрации от 1,3‰ до 7‰. Тяжесть отравления этиловым алкоголем оценивалась по классификации В.Н. Александровского (1974) [244], согласно которой для среднетяжелых отравлений этанолом характерно развитие глубокого сопора или поверхностной неосложненной комы с мышечным гипертонусом. Тяжелая степень характеризуется поверхностной или глубокой комой, осложненной нарушениями

функций внешнего дыхания и/или сердечно-сосудистой системы, мышечной гипотонией или атонией.

Для каждого случая острого тяжелого отравления этанолом, включенного в исследование по разработанным критериям, оценивались клинические проявления острого и подострого периода интоксикации. Данные анамнеза собирались у пациента при восстановлении формально ясного сознания и уточнялись из беседы с ближайшими родственниками. Результаты обследований заносятся в разработанную для целей исследования индивидуальную карту обследования больного. Индивидуальная карта обследования больного содержала следующие разделы: 1) общие сведения – паспортные данные, рост, вес; 2) анамнестический блок, «алкогольный анамнез» (заполнялся после восстановления сознания больного) – с какого возраста отмечается систематическое употребление алкогольных напитков, частота и дозы принимаемых алкогольных напитков, наличие периодов массивного ежедневного злоупотребления алкогольными напитками («запой»), наблюдение у нарколога, психиатра, лечение в ПНД, заполнялись анкета ПАС – постинтоксикационного алкогольного синдрома (разработана П. П. Огурцовым, [53]) и опросник CAGE; 3) «общий токсикологический блок» – диагноз при поступлении, результаты химико-токсикологического исследования крови и мочи; 4) «клинический блок» – характеристика клинических проявлений острого отравления, наличие осложнений, данные объективного осмотра пациента. 5) «лабораторный блок» – данные общеклинического, биохимического и инструментального обследования больных.

Критериями включения больных в исследование были: 1) подтверждение диагноза острого отравления этанолом данными анамнеза и химико-токсикологического обследования; 2) наличие токсической энцефалопатии на момент поступления в стационар; 3) возраст от 21 до 60 лет; 4) для диагностики алкогольного поражения печени применялся метод ультразвукового исследования печени (эхографическая картина жировой инфильтрации печени) и данные биохимического анализа крови (повышение уровня трансаминаз – АлТ и АсТ от

90 до 150 Ед/л, ГГТП от 150 до 600 Ед/л (в 3-5 раз выше нормы). По данным УЗИ у больных отмечались гепатомегалия и диффузные изменения ткани печени в виде повышения эхогенности и неоднородности структуры.

В исследование не включались больные с отравлением суррогатами алкоголя, с вирусными гепатитами, с циррозом печени, с ВИЧ-патологией, туберкулезной инфекцией, онкологическими заболеваниями, с нарушением сознания неалкогольной этиологии (черепно-мозговая, сосудистая травма, эндокринная патология).

Для решения поставленных задач больные распределялись в следующие группы исследования:

- в первую группу (I) были включены 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин) с острым отравлением этанолом без сопутствующего алкогольного поражения печени, которые получали базовую терапию (см. раздел 2.2.);

- вторую группу (II) составили 70 пациентов (57 мужчин и 13 женщин) с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, которые получали только базовую терапию;

- третья группа больных (III) – 47 пациентов (40 мужчин и 7 женщин) с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени – наравне с базовой терапией получали гепатопротекторный препарат Гептрал (МНН: Адеметионин) – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного или внутримышечного введения, во флаконах по 400 мг (по 5 флаконов и 5 ампул с растворителем (L-лизин, натрия гидроксид, вода для инъекций) в упаковке), производства Abbott SrL, Италия, далее по тексту *адеметионин*;

- в четвертую группу больных (IV) вошли 49 пациентов (42 мужчины и 7 женщин) с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, которые получали базовую терапию и комбинированный гепатопротекторный препарат «Ремаксол» (раствор для инфузий в стеклянных бутылках по 400 мл, производства: ООО «ПОЛИСАН НТФФ», Россия), содержащий в своем составе активные компоненты – янтарную кислоту – 5,28 г,

N-метилглюкамин (меглумин) – 8,725 г, рибоксин (инозин) – 2,0 г, метионин – 0,75 г, никотинамид – 0,25 г, и вспомогательные компоненты – натрия хлорид – 6,0 г, калия хлорид – 0,3 г, магния хлорид – 0,12 г, натрия гидроксид – 1,788 г, воды для инъекций до 1 литра, далее по тексту *комбинированный гепатопротекторный препарат* (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных по группам

	I группа ООЭ без АЖДП	II группа ООЭ+АЖДП	III группа ООЭ+АЖДП	IV группа ООЭ+АЖДП
Терапия	Базовая терапия	Базовая терапия	Базовая терапия + адеметионин	Базовая терапия + комбиниро ванный гепато протекторный препарат
Количество больных, чел	30	70	47	49
Мужчин, чел, %	25 (83%)	57 (81%)	40 (85%)	42 (86%)
Женщин, чел, %	5 (17%)	13 (19%)	7 (15%)	7 (14%)
Возраст, лет	31,0±1,2	44,5±1,0	47,1±1,5	45,1±1,4
Этанол в крови, ‰	3,4±0,1	3,5±0,2	3,6±0,2	3,4±0,2
Этанол в моче, ‰	2,9±0,1	3,3±0,2	3,4±0,2	3,4±0,2
АЛТ, Ед/л	25,4±3	99,1±5	73,4±6	71,7±6
АСТ, Ед/л	56,7±5	132,6±10	97,3±11	97,8±13
ГГТП, Ед/л	55,8±7	252,2±29	219,4±52	329,4±81
УЗИ печени	в пределах возрастной нормы	жировая инфильтрация печени	жировая инфильтрация печени	жировая инфильтрация печени

2.2 Лечебные мероприятия при острых отравлениях этанолом

Во время пребывания в стационаре пациентам проводилась терапия острых отравлений этанолом, согласно федеральным клиническим рекомендациям «токсическое действие алкоголя» (под ред. Ю.Н. Остапенко, 2013 г.) [43]. Терапия острых отравлений этанолом включала в себя общие дезинтоксикационные

мероприятия, направленные на прекращение дальнейшего поступления яда и ускоренное его выведение, протезирование жизненно-важных функций, коррекцию кислотно-основного состояния и водно-электролитных нарушений, симптоматическую терапию, профилактику и лечение осложнений. Всем больным при поступлении проводилось зондовое промывание желудка и форсированный диурез с ощелачиванием плазмы. Промывание желудка выполнялось зондовым методом водой комнатной температуры до чистых промывных вод (10–12 литров). Форсированный диурез проводился по общепринятой методике, внутривенным введением инфузионных полиионных растворов (7,0–8,0 мл/кг в час) и лазикса 0,5 мл/кг. С целью коррекции метаболического ацидоза назначался 4%-раствор натрия гидрокарбоната в дозах, соответствующих расчетным данным. Больным с острыми респираторными нарушениями проводилось восстановление дыхательных путей и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) под контролем газового состава крови. При наличии аспирационного синдрома выполнялась санационная бронхоскопия. ИВЛ начиналась с принудительной вентиляции с управляемым объемом в режиме IPPV, SIMV. Дыхательный объем устанавливался из расчета 7–9 мл/кг. Безопасный дыхательный объем и допустимый уровень давления выбирался с помощью петли «давление – объем» графического монитора аппарата ИВЛ. С целью коррекции метаболических нарушений использовался сбалансированный изотонический инфузионный раствор меглюмина натрия сукцинат (реамберин) в объеме 10мл/кг со скоростью введения 4 мл/час.

В соматогенный период отравления с целью профилактики нарушений ритма сердца и нормализации электролитного баланса вводились глюкозо-солевые растворы – 10% раствор глюкозы 400 мл, калия хлорид 2 г, магния сульфат 0,25 г, инсулин 8 ЕД. При развитии алкогольно-абстинентного синдрома назначалась седативная терапия – препараты из группы производных бензодиазепинов и барбитуровой кислоты. При гнойно-септических осложнениях назначались антибактериальные препараты согласно результатам бактериологического исследования биосред. В качестве гепатопротекторных

препаратов применялись адеметионин или комбинированный гепатопротекторный препарат. Лиофилизат адеметионина (400 мг) перед применением растворяли в прилагаемом к препарату растворителе (5 мл), затем разводили в 400 мл физиологического раствора. Суточная доза адеметионина – 800 мг, разведенная в 800 мл физиологического раствора – вводилась в два приема через 12 часов, внутривенно капельно со скоростью 5 мл/мин. Курс терапии составлял 7 дней. Комбинированный гепатопротекторный препарат вводился в объеме 800 мл в сутки. Суточная доза активных компонентов препарата составляла – метионин 600 мг, янтарная кислота 4,2 г, рибоксин 1,6 г, никотинамид 100 мг, меглумин 6,98 г, вспомогательных компонентов – натрия хлорид 4,8 г, калия хлорид 0,23 г, магния хлорид 0,1 г, натрия гидроксид 1,43 г, воды для инъекций 800 мл. Суточная доза вводилась в два приема через 12 часов внутривенно капельно со скоростью 5 мл/мин. Курс терапии – 7 дней. С целью коррекции метаболических нарушений больным назначались витамины группы В – 5% растворы тиамин бромид и 5% раствор пиридоксин гидрохлорид по 3 мл в сутки.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования

Пациенты осматривались ежедневно с момента поступления в стационар до выписки. Использовались общепринятые клинические методы обследования: осмотр, аускультация, перкуссия, пальпация, термометрия тела. Тяжесть комы определяли по шкале Глазго («Glasgow Coma»). Оценка тяжести и динамика состояния больных проводилась по шкале APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation). При выполнении работы анализировались данные медицинской документации госпитального и догоспитального этапов лечения.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Всем больным проводились стандартные клинические пробы – гемограмма (гематологический анализатор КХ 21, Япония) и клинический анализ мочи (анализатор мочи скрининговый «Urisys 1100», Roche Diagnostics GmbH, Венгрия). Биохимическое исследование крови проводилось на анализаторе «COBAS INTEGRA 800 PLUS» (Roche, Швейцария) и состояло из определения следующих показателей: содержание общего белка, альбумина, глобулинов, билирубина, холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, лактата, мочевины, креатинина, ферментов крови – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), амилаза, бутирилхолинэстераза (БуХЭ). Оценивалось состояние свертывающей системы крови – активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген (ФГ), на приборе «STA Compact», (Франция). Перечисленные исследования проводились при поступлении больных в стационар, на 3, 5 и 7 дни исследования. В течение первых пяти дней с момента поступления контролировался кислотно-основной и электролитный состав крови на газоанализаторе «Stat Profile Ultra», (США). При поступлении больным проводилось химико-токсикологическое исследование крови и мочи, которое заключалось в определении концентрации этилового алкоголя методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «КРИСТАЛЛ 2000М» (СКБ «Хроматэк», Россия). Все больные были обследованы на маркеры вирусных гепатитов В, С.

В работе использовался ряд расчетных показателей:

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывался по формуле (1) Я.Я.Кальф-Калифа, 1941 г:

$$\text{ЛИИ (усл.ед.)} = (4 \times \text{Ми} + 3 \times \text{Ю} + 2 \times \text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) / (\text{Л} + \text{М}) \times (\text{Э} + 1), \quad (1)$$

где Ми – миелоциты, %; Ю – юные, %; П – палочкоядерные, %;

С – сегментоядерные, %; Пл – плазматические клетки, %; Л – лимфоциты, %;

М – моноциты, %; Э – эозинофилы, %. Норма 0,3–1,5 усл.ед.

Для оценки тяжести поражения печени нами использовался лабораторный индекс (ЛИ), рассчитываемый по формуле (2), предложен в 2011 г. Т.Н. Калачнюк [33]:

$$\begin{aligned} \text{ЛИ (усл.ед.)} = & 0,6 \times \text{ОБ} + 0,02 \times \text{ЩФ} + 0,06 \times \text{ГГТП} + 0,4 \times \text{АЛТ} + \\ & + 0,51 \times \text{АСТ} + 0,28 \times \text{ПБ} + 0,54 \times \text{HGB} - 0,06 \times \text{PLT}, \end{aligned} \quad (2)$$

где ОБ – общий белок, г/л; ЩФ – щелочная фосфатаза, Ед/л; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л; АЛТ – аланинаминотрансфераза, Ед/л; АСТ – аспартатаминотрансфераза, Ед/л; ПБ – прямой билирубин, мкмоль/л; HGB – гемоглобин, г/л; PLT – тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$.

Спектр вошедших в лабораторный индекс биохимических и общеклинических показателей крови позволяет получить представление о морфологических изменениях в ткани печени без использования инвазивных методов диагностики. Лабораторный индекс отражает тяжесть функционального поражения печени, что особенно важно в случаях малосимптомного течения заболевания. Нормальные значения ЛИ – $113,15 \pm 8,1$ усл.ед.

Для оценки состояния белкового обмена рассчитывался альбумин-глобулиновый коэффициент (АГК) – соотношение альбуминов и глобулинов крови. В норме значения АГК – 1,5–3,0 усл.ед.

Для оценки функционального состояния печени использовалось соотношение ферментативной активности трансаминаз – коэффициент де Ритиса, расчет проводился по формуле (3):

$$\text{Коэффициент де Ритиса (усл.ед.)} = \text{АСТ/АЛТ}, \quad (3)$$

где АСТ – аспартатаминотрансфераза, Ед/л;

АЛТ – аланинаминотрансфераза, Ед/л.

В норме коэффициент де Ритиса составляет $1,3 \pm 0,42$ усл.ед. Согласно концепции И.М. Рослого [59–63], уровень ферментемии, а следовательно и значения коэффициента де Ритиса, определяются характером метаболических процессов. Преимущественное повышение активности фермента АЛТ и, соответственно снижение коэффициента де Ритиса менее 1,5 усл.ед., рассматривалось нами, как активация процессов синтеза глюкозы из аминокислот (активация глюкозо-аланинового шунта – ГАШ). Превышение активности АСТ – как интенсификация ЦТК (за счет усиления синтеза ЩУК). При этом значения коэффициента де Ритиса больше 1,5 усл.ед.

Исследование состояния антиоксидантной системы и интенсивности процессов перекисного окисления липидов проводилось при поступлении больных в стационар, на 3 день и на 5 сутки терапии. Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) определяли методом G.L. Ellman (1959) в модификации С.И. Глушкова (2007). Для определения концентрации малонового диальдегида (МДА) был использован метод M.Uchiyama [236]. Активность глутатион-пероксидазы (ГП) определялась по методу А.Н.Гавриловой и Н.Ф.Хмары (1986), каталазы – по М.А.Королюку (1988). Расчет активности ферментов производился на грамм гемоглобина (в гемолизате эритроцитов).

2.3.3 Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования применялись для диагностики осложнений и контроля эффективности лечения. Для уточнения диагноза при поступлении и контроля лечения (на 7 сутки) всем больным было проведено ультразвуковое исследование печени (ультразвуковой аппарат GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия). Оценивались эхогенность, структура и звукопроводимость паренхимы ткани печени. В качестве диагностических критериев проводилось измерение косого вертикального косого размера печени, правой доли печени, длины селезенки. Больным с нарушениями функции

внешнего дыхания проводили рентгенографию органов грудной клетки и по показаниям - диагностическую и санационную фибробронхоскопию.

2.4 Методы статистической обработки

Данные карт обследования пациентов вносились единую базу данных. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0.

Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Смирнова-Колмогорова. Проверка показала, что часть параметров не отклоняется от нормального распределения, часть – отклоняется, поэтому сравнительный анализ проводился непараметрическими методами, которые не требуют нормальности распределения.

Оценки полученных количественных показателей представлены в виде:

$X = M \pm m$, где X – показатель, M – среднее, m – среднее квадратичное отклонение.

Оценки полученных качественных показателей представлены в виде частот и долей встречаемости признака.

Оценка значимости различия проводилась непараметрическими методами: между независимыми группами она проводилась при помощи U-критерия Манна-Уитни, ANOVA по Краскела-Уоллиса; между зависимыми (до и после лечения внутри одной группы) – при помощи критерия Вилкоксона, критерия знаков, ANOVA по Фридмену.

Для сравнения качественных признаков в независимых группах использовался χ^2 критерий – для оценки частоты появления признака, который работает при $n > 5$. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовался точный критерий Фишера.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ

3.1 Особенности клинической картины острых отравлений у больных с алкогольной жировой дистрофией печени

С целью определения особенностей клинической картины острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени (АЖДП) был проведен сравнительный анализ клинических данных больных без АЖДП (I группа, 30 больных) и больных с АЖДП (II группа, 70 больных) (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный межгрупповой анализ основных клинических показателей больных с острым отравлением этанолом без АЖДП (I группа, n=30) и больных с отравлением этанолом и АЖДП (II группа, n=70)

Показатели	I группа АЖДП (-)	II группа АЖДП (+)	p-уров.
Этанол в крови, ‰	3,4±0,1	3,5±0,2	0,577
Этанол в моче, ‰	2,9±0,1	3,4±0,2	0,500
Пол муж /жен, чел	25/5	57/13	0,821
Возраст, лет	31,2±1,3 ^{**}	43,8±1,1 ^{**}	0,000
Шкала Глазго, балл	4,5±0,2 [*]	6,1±0,3 [*]	0,012
Продолжительность комы, часы	6,9±0,2 ^{**}	4,2±0,2 ^{**}	0,000
Судорожный синдром, чел (%)	–	12 (17%) [*]	0,016
Внебольничная пневмония, гнойный эндоbronхит, чел (%)	–	11 (16%) [*]	0,022
Тест CAGE, балл	1,2±0,09 ^{**}	3,7±0,07 ^{**}	0,000
Шкала ПАС, балл	2,5±0,4 ^{**}	16,6±0,3 ^{**}	0,000
Сетка LeGo, балл	1,1±0,05 ^{**}	10,2±0,4 ^{**}	0,000
Период «ежедневного употребления» алкоголя, дни	1,2±0,1 ^{**}	15,2±1,2 ^{**}	0,000
APACHE II, бал	16,3±0,4 ^{**}	18,3±0,6 ^{**}	0,017
Частота развития делирия, чел (%)	–	21 (30%) [*]	0,001
Нозокомиальная пневмония, чел (%)	–	11 (16%) [*]	0,022
Длительность госпитализации, сутки	2,1±0,4 ^{**}	8,1±0,5 ^{**}	0,000
Примечание – Различие между группами [*] p<0,05; ^{**} p<0,01			

По уровню этанола в крови и в моче группы не имели достоверных отличий между собой ($p=0,577$; $p=0,500$). Также группы не отличались по соотношению мужчины/женщины ($p=0,821$). В обеих группах преобладали больные мужского пола (83% в I группе и 81% во II группе). Достоверное отличие отмечено в возрастной характеристике групп ($p<0,01$). Средний возраст больных с АЖДП составил $43,8\pm 1,1$ года. Пациенты без признаков алкогольного поражения печени были представлены более молодым контингентом – $31,2\pm 1,3$ года. 10 пациентов этой группы были в возрасте 19–25 лет и 7 пациентов были старше 35 лет.

Следует отметить, что в I группе пациентов отмечалось более глубокое нарушение сознания. Значения по шкале ком Глазго, в этой группе больных, на 27% ниже значений II группы исследования ($p<0,05$). Также выявлен более продолжительный период пребывания больных без АЖДП в коматозном состоянии (на 39,1%), в отличие от пациентов с АЖДП ($p<0,01$). Выявленные особенности острого периода отравления у больных с АЖДП – неглубокое нарушение сознания и быстрый регресс неврологической симптоматики при высоких концентрациях этанола в крови – может объясняться толерантностью к алкоголю у этих больных. Следует отметить, что на догоспитальном этапе у 12 больных (17%) II группы развивался судорожный синдром, тогда как в I группе больных с судорожным синдромом не было. У 16% больных (11 человек) с острым отравлением этанолом и АЖДП, помимо поражений ЦНС при поступлении были выявлена легочная патология – пневмония и/или гнойный эндобронхит. Наличие пневмонической инфильтрации по данным рентгенологического исследования и гнойного эндобронхита, подтвержденного данными фибробронхоскопии, характеризовалось соответствующей клинической картиной (кашель, одышка, лихорадка, тахипноэ). В группе больных без АЖДП сопутствующей бронхо-легочной патологии выявлено не было.

Немаловажные данные были получены при определении «алкогольного статуса» и «алкогольного анамнеза» у пациентов как наличие фона, который во многом определяет исход острых отравлений этанолом. Согласно опроснику CAGE более 95% пациентов с АЖДП систематически употребляли спиртные

напитки, тогда как среди пациентов с острым отравлением этанолом без фоновой АЖДП лишь у 3 человек (9%) можно было заподозрить пристрастие к алкоголю.

Тяжелые постинтоксикационные алкогольные состояния (ПАС) – более 15 баллов по шкале ПАС (разработана П.П. Огурцовым, А.Б. Покровским, А.Е. Успенским) [53] – отмечали у 57 (82%) пациентов с АЖДП и у 2 (6%) пациентов без АЖДП. Наиболее частыми симптомами были: беспокойство (у 62 больных, 87%), возбуждение (у 60 больных, 85%), раздражительность (у 65 больных, 93%), боли в области сердца (у 36 больных, 53%), аритмии (у 37 больных, 55%), головная боль (у 67 больных, 96%), тремор конечностей (у 68 больных, 97%), желание употребить алкоголь (у 62 больных, 87%), отсутствие аппетита (у 65 больных, 93%), потливость (у 52 больных, 74%).

Комплекс физических симптомов, являющихся объективным критерием наличия хронической алкогольной патологии, отраженный в «сетке LeGo», был выявлен практически у всех пациентов с АЖДП. Причем, у 60 пациентов с АЖДП (в 85% случаев) мы определяли более 7 признаков.

Анализ анамнестических данных показал, что все больные II группы на момент поступления длительно ежедневно злоупотребляли алкоголем (был «запой»). В среднем период злоупотребления в данной группе составил $15,2 \pm 1,2$ дней. Наиболее многочисленная группа (30 пациентов) – это пациенты, которые поступили на фоне двухнедельного «запоя». 16 пациентов злоупотребляли алкоголем более трех недель. У 11 пациентов запойный период составил 7–10 дней. У 13 пациентов поражение печени регистрировалось при 3–5дневном употреблении алкоголя. Пациенты, у которых не было выявлено поражения печени, поступали, как правило, на фоне единовременного алкогольного эксцесса. И только 6 пациентов из этой группы госпитализированы после трехдневного злоупотребления спиртными напитками.

Межгрупповые отличия по признакам хронического алкоголизма (тест CAGE, шкала ПАС, сетка LeGo, наличие «периода злоупотребления алкоголем») были достоверными ($p < 0,01$).

Наличие хронической алкогольной патологии отразилось в более тяжелом общесоматическом статусе пациентов, оцениваемое по шкале APACHE II ($p < 0,05$). В группе больных с АЖДП состояние пациентов оценивалось на уровне $18,3 \pm 0,6$ баллов, в группе больных без АЖДП – $16,3 \pm 0,4$ баллов. Различие в количестве баллов определялось более выраженными сдвигами кислотно-основного состояния и электролитного баланса (гипоксемия, ацидоз, гипокалиемия), а также низкими значениями креатинина у больных с АЖДП.

Фоновая алкогольная патология оказывает существенное влияние на течение острых отравлений этанолом. Отличительной особенностью течения острых отравлений этанолом у пациентов с АЖДП явилась высокая частота развития синдрома отмены алкоголя с делирием – 30% (21 пациент). Также у этих больных отмечен высокий процент развития нозокомиальной пневмонии – 16% (11 больных). Тогда как у больных I группы данных осложнений не было. В свою очередь, развитие осложнений существенно продлило сроки госпитализации больных с АЖДП. Развитие тяжелого алкогольно-абстинентного синдрома с делирием и пневмонией увеличило сроки госпитализации больных в 4 раза. Пациенты с алкогольным делирием находились на стационарном лечении 10 и более дней. Также оказывало влияние на сроки лечения развитие алкогольного абстинентного синдрома и без развития делирия. Эти пациенты нуждались в лечении в среднем в течение трех–пяти дней. В результате сроки лечения у пациентов I группы составили $2,1 \pm 0,4$ дня, у пациентов II группы $8,1 \pm 0,5$ дней ($p < 0,01$).

Таким образом, на основании полученных результатов установлено, что отравление этанолом у больных с АЖДП протекает на фоне имеющейся алкогольной поливисцеропатии и зачастую осложняется токсической энцефалопатией с судорожным синдромом. Острые отравления этанолом у данной категории больных часто протекают с сопутствующим поражением бронхо-легочной системы (гнойный эндобронхит и пневмония). Наличие осложнений определяет более тяжелое общесоматическое состояние больных, оцениваемое по шкале APACHE II. Полученные данные свидетельствуют о том,

что больные с отравлением этанолом и АЖДП имеют крайне высокий риск развития алкогольного делирия и нозокомиальной пневмонией. Наличие осложнений сказывается на продолжительности стационарного лечения.

3.2 Особенности клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени

Всем больным с острым отравлением этанолом, госпитализированным в НИИ СП им. Джанелидзе, проводится клинико-биохимическое обследование крови. С целью выявления особенностей клинико-биохимических показателей крови у пациентов с острым отравлением этанолом и АЖДП был проведен сравнительный межгрупповой анализ (критерии Манна-Уитни) исходных показателей крови больных без АЖДП (I группа) и больных с АЖДП (II группа) (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ общеклинических показателей крови больных с острым отравлением этанолом без АЖДП (I группа) и больных с острым отравлением этанолом и АЖДП (II группа)

Показатели	I группа (n =30)	II группа (n = 70)	Контроль (n=10)
RBC ($\times 10^{12}/л$)	4,1 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,1	4,4 $\pm$ 0,3
WBC ($\times 10^9/л$)	6,5 $\pm$ 0,2 [*]	7,7 $\pm$ 0,3 ^{*#}	6,1 $\pm$ 0,2
PLT ($\times 10^9/л$)	232,2 $\pm$ 13,1 ^{**}	189,7 $\pm$ 9,6 ^{***##}	248,4 $\pm$ 11,2
HGB (г/л)	144,2 $\pm$ 3,1 [*]	137,9 $\pm$ 2,4 ^{*#}	148,4 $\pm$ 2,3
HCT (%)	41,3 $\pm$ 0,6	40,2 $\pm$ 0,6	43,2 $\pm$ 0,5
ЛИИ (усл.ед..)	1,9 $\pm$ 0,2 [#]	2,46 $\pm$ 0,2 ^{*##}	1,3 $\pm$ 0,2
СОЭ (мм/ч)	11,5 $\pm$ 1,2 [#]	21,2 $\pm$ 1,5 ^{***##}	4,3 $\pm$ 1,1
Примечание – Отличие между группами [*] p<0,05; ^{**} p<0,01; с контрольной группой [#] p<0,05; ^{##} p<0,01			

Количество эритроцитов в обеих группах находилось в пределах нормы без отличий между исследуемыми группами. Однако концентрация гемоглобина во II группе больных составляла 137,9 $\pm$ 2,4 г/л, что достоверно ниже этого показателя контрольной группы (148,4 $\pm$ 2,3 г/л) и группы больных без АЖДП (144,2 $\pm$ 3,1 г/л). По уровню гематокрита группы не отличались.

Количество лейкоцитов в крови больных I группы и группы контроля составляло соответственно $6,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ и $6,1 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$. Во II группе исследования данный показатель ($7,7 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) достоверно превышал эти значения, хотя и не выходил за рамки нормальных значений. Более высокий уровень лейкоцитов в этой группе больных объясняется наличием у ряда пациентов (11 человек) сопутствующей бронхолегочной патологии, что, как правило, сопровождалось лейкоцитозом. У больных I группы уровень лейкоцитов имел лишь тенденцию к повышению в сравнении с контрольной группой.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) был выше группы контроля и превышал нормальные значения, как в группе больных с АЖДП ($p < 0,01$), так и в группе больных, не имеющих сопутствующего алкогольного поражения печени ($p < 0,05$). Это является косвенным показателем интоксикации при острых отравлениях этанолом. Более высокие значения ЛИИ у больных с АЖДП могут объясняться длительным злоупотреблением алкоголем, наличием сопутствующей бронхо-легочной патологии и дополнительным ухудшением детоксикационной способности печени.

Количество тромбоцитов у больных I группы не отличалось от показателей контрольной группы, в то время как у больных II группы исследования отмечен достоверно более низкий уровень тромбоцитов – на 31,2% ниже значений контрольной группы ($p < 0,01$) и на 22,8% ниже значений больных I группы ($p < 0,01$). Было замечено, что у большинства больных с АЖДП (57%) уровень тромбоцитов был ниже нормы, то есть регистрировалась тромбоцитопения. Причиной тромбоцитопении у больных, по всей видимости, является сопутствующая печеночная патология [243]. В I группе исследования больных с тромбоцитопенией не было.

У больных с АЖДП клинический анализ крови характеризовался ускоренной СОЭ ($p < 0,01$). Повышение СОЭ отражает инфекционно-воспалительный процесс у ряда пациентов которые поступили с сопутствующей бронхо-легочной патологией. У больных без сопутствующего поражения печени

СОЭ была выше значений контрольной группы, но не выходила за пределы нормальных уровней.

При сравнении биохимических показателей крови больных с АЖДП и больных без АЖДП также был выявлен ряд особенностей (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ биохимических показателей крови больных с острым отравлением этанолом без АЖДП (I группа) и больных с острым отравлением этанолом и АЖДП (II группа)

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 70)	Контроль (n=10)
Билирубин общий, мкмоль/л	8,8±0,5 [*]	13,7±0,5 ^{*#}	8,1±0,4
Билирубин пр., мкмоль/л	1,6±0,5 [*]	4,6±0,5 ^{*#}	1,1±0,4
Билирубин непр., мкмоль/л	7,2±0,5 [*]	13,2±1,5 ^{*#}	7,4±0,4
АСТ, Ед/л	56,7±5,3 [#]	132,5±10,1 ^{*#}	27,5±3,2
АЛТ, Ед/л	25,4±3,2	99,6±5,4 ^{*#}	24,2±2,1
ГГТП, Ед/л	55,8±7,4	252,4±29,3 ^{*#}	35,4±4,2
Коэффициент де Ритиса	2,2±0,2 ^{*#}	1,4±0,1 ^{*#}	1,1±0,2
ЩФ, Ед/л	83,4±5,4	93,2±7,2	85,7±9,2
Мочевина, ммоль/л	4,7±0,6 [*]	3,6±0,2 ^{*#}	5,2±0,3
Креатинин, мкмоль/л	83,6±1,2 [*]	64,1±2,6 ^{*#}	78,7±1,2
ЛИ, усл.ед..	168,2±11,4	228,4±8,3 ^{**##}	136,4±12,1
Примечание – Отличие между группами [*] p<0,05; ^{**} p<0,01; с контрольной группой [#] p<0,05; ^{##} p<0,01			

У больных с острым отравлением этанолом и без АЖДП уровень билирубина находился в пределах нормы. У большинства пациентов с АЖДП уровень билирубина и его фракций также был соответствовал нормальным значениям. Только у 24 больных (34%) отмечалось незначительное повышение общего билирубина и его фракций. Это определило достоверное превышение концентраций билирубина и его фракций во II группе больных относительно значений I группы и контроля. Эти данные показывают, что алкогольные поражения печени на этапе жировой дистрофии, существенно не затрагивают пигментный обмен. Также мы не выявляли у больных других признаков холестатического синдрома – кожный зуд и желтуха.

Существенные отличия выявлены при исследовании уровня трансаминаз. Практически у всех больных с острым отравлением этанолом активность фермента АСТ была повышена. В группе больных с АЖДП уровень АСТ был значительно выше и составлял $132,5 \pm 10$ Ед/л. В группе больных без сопутствующей АЖДП он превышал значения нормы в 2 раза. Это показывает, что острые отравления этанолом сопровождаются, как правило, повышением активности АСТ. Эти данные соответствуют концепции «метаболической ферментемии» (И.М. Рослый, [62-66]), согласно которой повышение АСТ является не проявлением цитолитического синдрома, а как механизм адаптационной ферментемии. Повышение АСТ – показатель усиленного трансаминирования аспартата и образования ЩУК, то есть показатель интенсификации цикла трикарбоновых кислот и усиленного метаболизма. Окисление этанола сопровождается активацией метаболических процессов и длительное его употребление, на которое указывают анамнестические данные, определяет более высокие значения АСТ у больных с АЖДП. Во II группе больных выявлено достоверное повышение активности ферментов АЛТ и ГГТП относительно значений контрольной ($p < 0,01$) и I группы исследования ($p < 0,01$). Повышение этих ферментов указывает на чрезмерную активацию глюкозо-аланинового шунта, то есть вовлечение в патологический процесс белкового обмена. Коэффициент де Ритиса в I и во II группах ($2,2 \pm 0,2$ и $1,4 \pm 0,1$ соответственно) был достоверно выше контрольной группы ($1,1 \pm 0,1$). Более высокие значения коэффициента де Ритиса в I группе больных определяются отсутствием повышения АЛТ. Активность ЩФ у всех обследованных больных не выходила за пределы нормальных значений, что еще раз подтверждает отсутствие холестатических нарушений у больных с АЖДП.

Исследование показателей азотистого обмена – мочевины и креатинина, в группе больных с АЖДП обнаружило достоверное отличие от остальных групп в сторону более низких значений этих показателей ($p < 0,05$). Уровень мочевины в I группе составил $4,7 \pm 0,6$ ммоль/л, во II группе $3,6 \pm 0,2$ ммоль/л и в контрольной группе $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Значения креатинина в группах соответствовали $83,6 \pm 1,2$

мкмоль/л в I группе; $64,1 \pm 2,6$ мкмоль/л во II группе; $78,7 \pm 1,2$ мкмоль/л в контрольной группе исследования. Низкие значения показателей азотистого обмена у больных с АЖДП характеризуют имеющиеся нарушения белкового обмена.

Высокие значения лабораторного индекса у больных с АЖДП ($228,4 \pm 8,3$), наряду с данными ультразвукового исследования, подтверждают наличие печеночной патологии в этой группе больных.

Протеинограмма больных с острым отравлением этанолом имела ряд особенностей в зависимости от наличия сопутствующего поражения печени – алкогольной жировой дистрофии печени (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ протеинограммы больных с острым отравлением этанолом без АЖДП (I группа) и больных с АЖДП (II группа)

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 70)	Контроль (n=10)
Общий белок, г/л	$73,2 \pm 1,2^*$	$69 \pm 0,9^{***}$	$74,7 \pm 1,4$
альбумин, г/л	$47,3 \pm 0,4^*$	$38,3 \pm 0,4^{***}$	$48,8 \pm 0,5$
$\alpha 1$ -глобулин, г/л	$2,4 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$
$\alpha 2$ -глобулин, г/л	$6,7 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,2$
β -глобулин, г/л	$9,5 \pm 0,4$	$9,1 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,2$
γ -глобулин, г/л	$7,3 \pm 0,4^*$	$11,4 \pm 0,5^{**}$	$7,8 \pm 0,2$
АГК, усл.ед..	$1,9 \pm 0,05^*$	$1,29 \pm 0,05^{***}$	$2 \pm 0,05$
БуХЭ, Ед/л	$9124,4 \pm 234,2^{**}$	$7184 \pm 300^{***}$	9528 ± 212
Примечание – Отличие между группами $^* p < 0,05$; $^{**} p < 0,01$; с контрольной группой $^{\#} p < 0,05$; $^{##} p < 0,01$			

Уровень общего белка и фракции альбумина в группе больных с АЖДП составили $69,0 \pm 0,9$ г/л и $38,3 \pm 0,4$ г/л соответственно, что достоверно ниже ($p < 0,01$) соответствующих значений контрольной группы ($p < 0,05$) и больных без АЖДП ($p < 0,05$). У 18 пациентов (26%) II группы уровень альбуминов при поступлении был существенно ниже нормы и у 16 пациентов (23%) отмечалось снижение уровня общего белка. При исследовании фракции глобулинов выявлена тенденция к повышению уровня глобулинов у больных с АЖДП. Фракция $\alpha 1$ -глобулинов была выше нормы у 8 пациентов (11%) с АЖДП, фракция $\alpha 2$ -глобулинов превышала нормальные значения у 20 пациентов (30%) с АЖДП, β -

глобулины были выше границ нормы у 17 пациентов (24%) с АЖДП и у 22 пациентов этой группы (31%) отмечалась гипергаммаглобулинемия. Глобулины достоверно выше у больных с АЖДП только во фракции γ -глобулинов, что объясняется активацией иммунной системы в результате токсического действия этанола.

Выраженные изменения протеинограммы проявились в достоверно более низком значении альбумин-глобулинового коэффициента ($p < 0,01$) у больных с АЖДП. В I группе больных он составил $1,9 \pm 0,05$ усл.ед., во II группе $1,2 \pm 0,04$ усл.ед; в контрольной группе – $2,0 \pm 0,05$ усл.ед.. Низкие значения АГК у больных с АЖДП определялись в результате снижения уровня альбуминов и повышения фракции γ -глобулинов.

В проведенном исследовании активность бутирилхолинэстеразы расценивалась как показатель состояния белоксинтезирующей функции печени [44]. Уровень бутирилхолинэстеразы был достоверно ниже ($p < 0,01$) в группе больных с АЖДП, что выявляет ухудшение белоксинтезирующих процессов в печени.

При сравнении показателей свертывающей системы крови был выявлен ряд особенностей в группе больных с АЖДП, тогда как показатели коагулограммы группы больных без АЖДП не отличались от группы контроля (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ коагулограммы больных с острым отравлением этанолом без АЖДП (I группа) и больных с острым отравлением этанолом и АЖДП (II группа)

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 70)	Контроль (n=10)
ФГ, г/л	$2,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,1^{**\#\#}$	$2,4 \pm 0,5$
АПТВ, сек	$28,7 \pm 1,1$	$34,9 \pm 1,4^{*\#}$	$27,3 \pm 1,2$
ПТИ	$96,2 \pm 1,5$	$99,7 \pm 1,8$	$98,4 \pm 1,2$
Примечание – Отличие между группами * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; с контрольной группой $^{\#}p < 0,05$; $^{\#\#}p < 0,01$			

В группе больных с АЖДП отмечался достоверно более высокий уровень фибриногена ($p < 0,01$). У 18 пациентов (39%) этой группы уровень фибриногена

был выше нормы (более 4,0 г/л). АПТВ у больных I группы был выше значений больных I и контрольной групп ($p<0.05$). Эти изменения характеризуют тенденцию к гипокоагуляции у больных с АЖДП, что может быть результатом нарушения белоксинтезирующей функции печени. По значениям ПТИ группы больных и контроля не отличались.

Больные с острым отравлением этанолом и АЖДП имели ряд достоверных отличий в показателях углеводного и липидного обменов, по сравнению с больными без АЖДП и группы контроля (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ показателей углеводного и липидного обменов у больных с острым отравлением этанолом без АЖДП (I группа) и больных с АЖДП (II группа)

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 70)	Контроль (n=10)
Глюкоза, ммоль/л	4,1±0,4	5,3±0,7	4,4±0,4
Лактат, ммоль/л	2,2±0,3	4,3±0,9 ^{**##}	1,7±0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,7±0,2	1,3±0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,2	3,3±0,2	3,7±0,1
ТГ, ммоль/л	1,4±0,2	1,9±0,2 [#]	1,1±0,2
Холестерин, ммоль/л	4,1±0,5	4,7±0,5	3,8±0,4
Примечание – Отличие между группами [*] $p<0,05$; ^{**} $p<0,01$; с контрольной группой [#] $p<0,05$; ^{##} $p<0,01$			

Исследование уровня лактата в крови пациентов с АЖДП показали его выраженное увеличение (4,3±0,4 ммоль/л), что существенно превышало ($p<0.01$) значения этого показателя у больных I исследуемой группы (2,2±0,3 ммоль/л) и контрольной группы (1,7±0,4 ммоль/л). Гиперлататемия является следствием метаболических нарушений у больных с длительным злоупотреблением алкоголя, а также показателем ухудшения детоксицирующей функции печени в результате токсического действия этанола на клеточные структуры гепатоцитов. Уровень глюкозы у больных с АЖДП не имел достоверных отличий от контрольной группы и больных I группы и находился в пределах нормальных величин. Это показывает сохранение адаптационных механизмов и способность

метаболической системы печени поддерживать основные гематологические константы.

При исследовании уровня триглицеридов у больных с АЖДП выявлено их достоверное увеличение относительно значений контрольной группы ($p < 0.05$), что показывает нарушения липидного обмена у больных с сопутствующим поражением печени алкогольного генеза. Значения липопротеидов и холестерина существенно не отличались в исследуемых группах.

Таким образом, у больных с острым отравлением этанолом, независимо от наличия сопутствующего поражения печени, биохимическое обследование крови показало достоверное повышение активности АСТ, что указывает на высокую активность метаболических процессов. Отличительной особенностью биохимического анализа крови больных с острым отравлением этанолом и АЖДП было наличие серьезных метаболических отклонений в результате нарушения биосинтетической и детоксикационной функции печени, на что указывало повышение уровня лактата, активности ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТП), АПТВ, снижение концентрации общего белка, альбуминов, бутирилхолинэстеразы, мочевины и тромбоцитов, относительно значений больных без сопутствующего алкогольного поражения печени и значений контрольной группы. Нарушение функционального состояния печени у больных с АЖДП отразилось в достоверном увеличении лабораторного индекса в этой группе больных. Также было отмечено повышение γ -глобулинов в крови пациентов с АЖДП, что указывает на вовлечение иммунной системы в патологический процесс.

Изменения в общеклиническом анализе крови у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП отражали наличие сопутствующей инфекционной патологии бронхо-легочной системы (пневмония, гнойный эндобронхит) – это повышенное содержание лейкоцитов, увеличение ЛИИ и СОЭ. Следует отметить, что ЛИИ был выше нормы и в группе больных с острым отравлением этанолом без АЖДП, что косвенно свидетельствует об интоксикационном синдроме при острых отравлениях этанолом. Также у больных с АЖДП были выявлены достоверно более низкие концентрации гемоглобина в крови. Развитию

анемического синдрома способствует ряд фактов, характерных для длительного злоупотребления алкоголем – алиментарная недостаточность белков и витаминов, эрозивная гастропатия, токсическое действия АЦД на эритропоэз и метаболизм фолатов, нарушение синтеза гема. Это еще раз подтверждает то, что больные с АЖДП поступают в стационар на фоне «длительного злоупотребления алкоголем» с тяжелыми метаболическими нарушениями и требуют особого внимания и определенных подходов в лечении и наблюдении.

3.3 Состояние системы антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени

Нарушения свободнорадикального окисления занимают особое место в патогенезе острых отравлений этанолом. В нашем исследовании выявлены более выраженные нарушения в системе антиоксидантной защиты у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ показателей антиоксидантной системы и процессов перекисного окисления липидов у больных с острыми отравлениями этанолом без АЖДП (I группа) и больных с острым отравлением этанолом и АЖДП (II группа)

Показатели	I группа (n = 17)	II группа (n = 24)	Контроль (n=10)
ВГ, мкмоль/г Нб.	6,86±0,38	3,21±0,32 ^{**##}	7,08±0,38
ГП, мин/(мин [*] гНб)	5,31±0,68	3,12±0,543 ^{*#}	6,42±0,65
Каталаза, ммоль/(мин [*] гНб)	34,53±5,11	25,32±3,38 ^{*#}	37,93±3,4
МДА, нмоль/г [*] Нб	4,74±0,44	8,21±1,45 ^{*#}	3,54±0,61
Примечание – Отличие между группами [*] p<0,05; ^{**} p<0,01; с контрольной группой [#] p<0,05; ^{##} p<0,01			

Полученные данные показали, что острые отравления этанолом на фоне АЖДП сопровождаются накоплением продуктов ПОЛ в эритроцитах, а увеличение интенсивности протекания перекисных процессов связано, по всей видимости, с истощением резервов антиоксидантной защиты. С первого дня

госпитализации концентрация МДА в эритроцитах больных с острым отравлением этанолом без АЖДП была меньшей по сравнению с показателями больных с АЖДП. Интенсивность свободнорадикальных процессов у больных без АЖДП не выходила за пределы нормальных значений, судя по всему, благодаря сохранению функциональной способности антиоксидантной системы. Активность ферментов антиоксидантной системы и концентрация восстановленного глутатиона у больных этой группы не были снижены. У больных с АЖДП концентрация МДА достигала значений, превышающих нормальные показатели в 2 раза. Активация ПОЛ у больных с АЖДП протекала на фоне снижения активности антиоксидантной системы – концентрация восстановленного глутатиона и активность глутатион-пероксидазы и каталазы были ниже значений контрольной группы ($p < 0.05$). Существенное снижение концентрации восстановленного глутатиона обусловлено нарушением процессов его синтеза вследствие повреждения системы метаболизма метионина – предшественника глутатиона и истощения резервов антиоксидантной системы в результате длительного злоупотребления алкоголем. Это, по всей видимости, являлось причиной снижения функционального состояния глутатионовой антиоксидантной системы.

Таким образом, полученные данные показывают, что острые отравления этанолом у больных с АЖДП протекают на фоне активации процессов ПОЛ и с существенным повреждением глутатионовой антиоксидантной системы. Эти данные дают основание для включения в терапию острых отравлений этанолом у больных с АЖДП препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Учитывая механизм повреждения антиоксидантной системы, а именно нарушение метаболизма метионина, предпочтение, при выборе средства антиоксидантной терапии, должно отдаваться препаратам на основе метионина.

ГЛАВА 4 ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СОМАТОГЕННЫЙ ПЕРИОД ОТРАВЛЕНИЯ ЭТАНОЛОМ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ

4.1 Динамика изменений клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени

Анализируя результаты общеклинического обследования крови больных с острым отравлением этанолом и АЖДП, которым проводилась стандартная базовая терапия (II группа) мы отметили ряд положительных моментов – это уменьшение признаков интоксикации (уменьшение ЛИИ и СОЭ) и увеличение количества тромбоцитов уже с 3 дня терапии (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика общеклинических показателей крови больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне базовой терапии (II группа)

Показатели	1 день	3 день	5 день	7 день
RBC ($\times 10^{12}/л$)	4,3 $\pm$ 0,07	4,2 $\pm$ 0,07*	4,1 $\pm$ 0,06**	4,1 $\pm$ 0,06**
WBC ($\times 10^9/л$)	7,7 $\pm$ 0,3	7,3 $\pm$ 0,3	6,9 $\pm$ 0,3*	7,1 $\pm$ 0,3
PLT ($\times 10^9/л$)	189,7 $\pm$ 9,6	209,7 $\pm$ 9,8**	251,6 $\pm$ 11,3**	283,1 $\pm$ 13,1**
HGB (г/л)	137,9 $\pm$ 2,4	132,8 $\pm$ 2,2**	129,9 $\pm$ 2,2**	129,6 $\pm$ 2,1**
HCT (%)	40,2 $\pm$ 0,6	40,2 $\pm$ 0,5	40,1 $\pm$ 0,6	40,4 $\pm$ 0,6
ЛИИ, усл.ед..	2,46 $\pm$ 0,2	1,94 $\pm$ 0,1*	1,73 $\pm$ 0,1**	1,71 $\pm$ 0,1**
СОЭ (мм/ч)	21,2 $\pm$ 1,5	18,4 $\pm$ 1,3	17,3 $\pm$ 1,4**	15,1 $\pm$ 1,3**
Примечание – * $p < 0,05$ от исходных значений; ** $p < 0,01$ от исходных значений				

Достоверное снижение ЛИИ регистрировалось с 3 дня терапии ($p=0,016$). К 7 дню снижение ЛИИ было еще более существенным ($p=0,011$). На 5 день терапии отмечалось достоверное снижение, относительно исходных данных, уровня лейкоцитов ($p=0,045$). и СОЭ ($p=0,003$). Несмотря на столь существенное снижение этих показателей, достичь значений контрольной группы (ЛИИ 1,3 $\pm$ 0,2 усл.ед., СОЭ 4,3 $\pm$ 1,1 мм/ч), не удалось. Количество тромбоцитов увеличилось в среднем на 36%. При поступлении уровень тромбоцитов у больных с АЖДП был

на нижней границе нормы и составлял $189,7 \pm 9,6 \times 10^9/\text{л}$. К 7 дню уровень тромбоцитов приблизился к значениям контрольной группы ($248,4 \pm 11,2 \times 10^9/\text{л}$). Достоверное увеличение количества тромбоцитов отмечается уже с 3 дня терапии ($p=0,011$). Неблагоприятную динамику мы отметили в показателях красной крови. На всем протяжении исследования наблюдалось прогрессивное снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Уже с 3 дня зафиксировано достоверное снижение гемоглобина ($p=0,021$) и эритроцитов ($p=0,029$). Таким образом, можно сделать вывод, что базовая терапия острых отравлений этанолом у больных с АЖДП недостаточно эффективна в отношении интоксикационного синдрома и не предупреждает прогрессирование анемического синдрома.

Данные биохимического исследования крови пациентов с острым отравлением этанолом и АЖДП, которым проводилась стандартная базовая терапии показывают, что в соматогенный период отравления характеризуется длительно сохраняющимися метаболическими нарушениями, а также ухудшением ряда показателей на 3–5 сутки заболевания (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика биохимических показателей крови больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне базовой терапии

Показатель	1 день	3 день	5 день	7 день
Билирубин общий, мкмоль/л	$14,4 \pm 0,5$	$10,2 \pm 0,6^{**}$	$9,7 \pm 0,5^{**}$	$8,5 \pm 0,5^{**}$
АСТ, Ед/л	$132,6 \pm 10$	$105,3 \pm 11^{**}$	$90,1 \pm 9^{**}$	$64,2 \pm 5^{**}$
АЛТ, Ед/л	$99,1 \pm 5,4$	$99,7 \pm 7,8$	$107,3 \pm 6,4$	$89,3 \pm 6,1$
ГГТП, Ед/л	$252,2 \pm 29$	$213,8 \pm 27^{**}$	$187,4 \pm 24^{**}$	$144,7 \pm 16^{**}$
Коэффициент де Ритиса	$1,4 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,06^{**}$	$1,0 \pm 0,06^{**}$	$0,8 \pm 0,06^{**}$
ЩФ, Ед/л	$93,8 \pm 7,3$	$85,5 \pm 5,1^{**}$	$87,4 \pm 6,3^{**}$	$76,5 \pm 3,4^{**}$
Мочевина, ммоль/л	$3,6 \pm 0,17$	$3,2 \pm 0,13$	$3,0 \pm 0,12^{**}$	$3,2 \pm 0,16^*$
Креатинин, мкмоль/л	$64,2 \pm 2,6$	$63,1 \pm 1,7$	$64,4 \pm 1,6^*$	$66,5 \pm 1,7^*$
ЛИ, усл.ед..	$228,4 \pm 8,3$	$208,2 \pm 10,3$	$197,2 \pm 10,1$	$168,3 \pm 7,2^*$
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,3$
Лактат, ммоль/л	$4,3 \pm 0,9$	$4,5 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,4^{**}$
Примечание – $^* p < 0,05$ от исходных значений; $^{**} p < 0,01$ от исходных значений				

На фоне проведения стандартной базовой терапии острых отравлений этанолом больным с АЖДП в крови больных на 3 день лечения наблюдалось

достоверное снижение уровня билирубина, АСТ, ГГТП и ЩФ ($p=0,000$). К 7 дню терапии уровень АСТ снизился более чем на 50% от исходных данных, уровень ГГТП снизился на 40%, уровень ЩФ снизился более 20%. Отличительной особенностью изменений ферментемии у больных с АЖДП явилось увеличение активности фермента АЛТ на 3 и 5 сутки терапии в отличие от исходных значений. Уровень АЛТ больных с АЖДП в 1 день составлял $99,1 \pm 5,4$ Ед/л, к 5 дню он увеличился до $107,3 \pm 10$ Ед/л. Интенсивное снижение уровня АСТ и увеличение АЛТ отразились на значениях коэффициента де Ритиса. Если при поступлении отмечался «сердечный» тип соотношения АСТ/АЛТ (больше 1), то в последующем оно сменялось на «печеночный» вариант (меньше 1). Динамика коэффициента де Ритиса показывает снижение высокой активности метаболических процессов и подключение компенсаторных механизмов поддержания энергетического обеспечения клеток, а именно задействование аминокислотных резервов (активация глюкозо-аланинового шунта). На фоне ухудшения метаболических процессов наблюдалось снижение уровня мочевины. К 5 дню уровень мочевины достоверно снизился ($p=0,007$) относительно исходных значений. Тенденция к увеличению уровня мочевины наметилась только после повышения активности АЛТ (5 день) и связана, по всей видимости, с усиленным дезаминированием белков. На 7 день терапии, несмотря на незначительное увеличение относительно 5 дня, уровень мочевины был достоверно ниже ($p=0,033$) исходных значений. Исходно низкий уровень креатинина у больных с АЖДП постепенно восстанавливался в процессе лечения. Достоверное увеличение уровня креатинина ($p=0,014$) к 7 дню терапии расценивается, как благоприятный признак.

Исследование интегрального показателя функционального состояния печени – лабораторного индекса, показало его снижение с 228 ± 8 усл.ед. до 168 ± 7 усл.ед. к 7 дню терапии. Его достоверное снижение зарегистрировано только на 7 сутки лечения, что показывает низкую эффективность проводимой терапии в отношении поддержания функциональной активности печени.

Уровень глюкозы на фоне проведения базовой терапии был относительно стабильным за весь период наблюдения. Это показывает сохранение адаптационных механизмов поддержания основных жизненно важных констант крови у больных с АЖДП. При исследовании уровня лактата отмечалось его существенное повышение в первые сутки исследования. Его значения превышали нормальные показатели в 3,5–4 раза ($4,3 \pm 0,14$ ммоль/л). На 3 сутки исследования, практически, не произошло его снижения ($4,5 \pm 0,15$ ммоль/л). На 5 сутки наблюдалась лишь тенденция к снижению уровня лактата ($4,1 \pm 0,14$ ммоль/л). Достоверное снижение выявлено лишь на 7 сутки исследования, когда произошло его снижение до уровня $2,6 \pm 0,4$ ммоль/л.

Анализ протеинограммы больных с острым отравлением этанолом и АЖДП показал существенные нарушения в белковом обмене в соматогенный период отравления (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика белковых фракций у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне базовой терапии

Показатель	1 день	3 день	5 день	7 день
Общий белок, г/л	$69 \pm 0,9$	$68 \pm 0,8$	$69 \pm 0,7$	$69 \pm 0,7$
Альбумин, г/л	$38,3 \pm 0,4$	$34,4 \pm 0,6^{**}$	$36,8 \pm 0,7^*$	$37,4 \pm 0,7^*$
$\alpha 1$ -глобулин, г/л	$2,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,1$
$\alpha 2$ -глобулин, г/л	$7,5 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,2$
β -глобулин, г/л	$9,1 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,2$	$9,7 \pm 0,2^{**}$	$9,5 \pm 0,3$
γ -глобулин, г/л	$11,4 \pm 0,5$	$11,7 \pm 0,6$	$11,3 \pm 0,5$	$11,4 \pm 0,6$
АГК	$1,29 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,04^{**}$	$1,22 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,05$
БуХЭ, Ед/л	7184 ± 300	$6349 \pm 239^{**}$	$6426 \pm 230^{**}$	$6452 \pm 264^{**}$
Примечание – * $p < 0,05$ от исходных значений; ** $p < 0,01$ от исходных значений				

При исследовании показателей белкового обмена уровень общего белка не имел существенных изменений за весь период исследования. Однако уровень альбуминов достоверно снизился на 3 день ($p = 0,002$), 5 день ($p = 0,014$) и 7 день исследования ($p = 0,036$). Фракция альбуминов в течение 3 дней снизилась с $38,3 \pm 0,4$ г/л до $34,4 \pm 0,6$ г/л. Установлено, что у 81% пациентов уровень альбуминов уменьшился в среднем на 4,2 г/л в течение пяти дней после отравления этанолом на фоне длительного злоупотребления алкоголем. И у 15%

пациентов его значения к 5 суткам наблюдения были ниже 30 г/л. Столь существенное снижение уровня альбумина может свидетельствовать о «сгорании» белков в соматогенный период отравления [65, 66] и об ухудшении белоксинтезирующей функции печени. Динамика бутирилхолинэстеразы также отражала ухудшение белоксинтезирующих процессов в печени и показала существенную динамику снижения ($p=0,000$). Ее уровень достоверно снизился к 3 дню терапии и составил 85% от исходных значений. Во фракции глобулинов отмечалась тенденция к снижению $\alpha 1$ -глобулинов к 7 дню терапии ($p=0,062$). Тенденция к снижению фракции $\alpha 1$ -глобулинов (представлена, в основном, белками острой фазы) подтверждает общую концепцию о снижении степени интоксикационного синдрома у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне проведения стандартной базовой терапии. Фракция β -глобулинов увеличивалась к 5 дню терапии ($p=0,011$). Увеличение фракции β -глобулинов может объясняться компенсаторным увеличением синтеза трансферрина (β -глобулин) в ответ на развитие анемического синдрома. Уровень γ -глобулинов не изменился. На 3 сутки заболевания альбумин-глобулиновый коэффициент показал достоверное снижение ($p=0,013$), что обусловлено снижением уровня альбуминов в крови, так как уровень глобулинов крови существенно не изменился.

Нами не было отмечено достоверных изменений показателей свертывающей системы крови и липидограммы у больных с острым отравлением этанолом и алкогольным поражением печени на фоне проведения стандартной базовой терапии (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика показателей свертывающей системы крови и липидограммы больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне базовой терапии

Показатель	1 день	3 день	7 день
ЛПВП, ммоль/л	1,7±0,1	1,3±0,1	1,2±0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,3±0,1	3,9±0,1	3,4±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1
Холестерин, ммоль/л	4,7±0,5	5,8±0,5	5,8±0,1*
ФГ, г/л	3,9±0,1	4,1±0,1	3,8±0,3
АПТВ, сек	35,4±1,4	33,2±1,1	32,2±1,0
ПТИ	100±2,4	102±2,2	105±3,1
Примечание – * $p<0,05$ от исходных значений; ** $p<0,01$ от исходных значений			

Зафиксирована тенденция к увеличению ПТИ и снижению АПТВ, то есть склонность к повышению активности свертывающей системы крови. Значения фибриногена и ПТИ приближались к верхней границе нормы. Это показывает сохранность кроветворной функции печени у больных с алкольным поражением печени на этапе АЖДП.

На уровне тенденций отмечено снижение ЛПВП и повышение ЛПНП на 3 сутки терапии. Холестерин, у больных с АЖДП, достоверно увеличивался к 7 дню заболевания. Уровень триглицеридов за весь период лечения соответствовал верхней границе нормы.

4.2 Динамика изменений показателей антиоксидантной системы и активности процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени

В исследовании проводилась оценка состояния антиоксидантной глутатионовой системы и активности ПОЛ у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне проведения базовой терапии (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика показателей антиоксидантной системы и активности процессов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП на фоне проведения базовой терапии

Показатель	1 день	3 день	5 день
ВГ, мкмоль/г Нб.	3,21±0,32	4,01±0,32	4,101±0,321
ГП, мин/(мин×гНб)	3,12±0,543	4,32±0,33	4,12±0,63
Каталаза, ммоль/(мин×гНб)	25,32±3,38	25,22±2,48	24,3±1,33
МДА, нмоль/г×Нб	8,21±1,45	8,91±1,43	7,52±1,75
Примечание – * $p < 0.05$ от исходных значений			

При исследовании ферментов антиперекисной защиты, в частности, активности глутатион-пероксидазы и каталазы в эритроцитах больных с АЖДП было выявлено сохранение низкой активности ферментов и концентрации восстановленного глутатиона на протяжении всего запланированного периода наблюдения (5 дней). Данные изменения мы склонны трактовать, как отсутствие компенсаторной возможности восстановления антиоксидантной системы вследствие истощения ее резервов.

Исследование активности процессов перекисного окисления липидов по концентрации МДА в эритроцитах больных с острыми отравлениями этанолом на фоне АЖДП показало выраженное его повышение по сравнению с нормальными показателями. По всей видимости, интенсивность свободнорадикальных процессов у этих больных, ввиду истощения резервов антиоксидантной мощности, достигала критического уровня. Действительно, в эритроцитах этих больных прирост концентрации продуктов ПОЛ был существенно более высоким и намного превышал уровень МДА в клетках контрольной группы.

Результаты исследования состояния антиоксидантной системы и активности ПОЛ у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в течении 5 дней заболевания показали, что базовая терапия не обладает достаточной эффективностью в отношении антиоксидантных нарушений.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что на 3–5 день заболевания у больных с отравлением этанолом и алкогольной жировой

дистрофией печени, не смотря на проведение базовой терапии, отмечается ухудшение белоксинтезирующей и детоксикационной функции печени (снижение уровня альбуминов, бутирилхолинэстеразы, мочевины). Также показано сохранение нарушений углеводного и липидного обменов (гиперлактатемия, высокий уровень триглицеридов) и несостоятельность антиоксидантной системы на протяжении 5 дней заболевания. На наш взгляд, выявленные нарушения могут быть эффективно скорректированы своевременным включением в лечение больных гепатопротективных препаратов. С этой целью мы проанализировали течение заболевания и особенности метаболических сдвигов у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП, которые наравне с базовой терапией получали гепатопротекторные препараты – адеметионин или комбинированный гепатопротекторный препарат.

ГЛАВА 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЭТАНОЛОМ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ

Перед проведением анализа эффективности гепатопротекторной терапии в лечении острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени (АЖДП) мы проверили группы больных с АЖДП (II группа, III группа, IV группа), получавших различные виды терапии, на сопоставимость по исходным клиническим и лабораторным данным (Таблица 16).

Таблица 16 – Основные клинические и химико-токсикологические характеристики групп больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени (АЖДП), получавших различные виды терапии, на момент включения в исследование

Показатель	АЖДП (+) (II группа)	АЖДП (+) (III группа)	АЖДП (+) (IV группа)
Терапия	Базовая терапия	Базовая терапия + адеметионин	Базовая терапия + комбинированный гепатопротекторный препарат
Количество больных, чел	70	47	49
Мужчин, чел, %	57 (81%)	40 (85%)	42 (86%)
Женщин, чел, %	13 (19%)	7 (15%)	7 (14%)
Возраст, лет	44±1,0	47±1,5	45±1,4
Этанол в крови, ‰	3,5±0,2	3,6±0,2	3,4±0,2
Этанол в моче, ‰	3,3±0,2	3,4±0,2	3,4±0,2
Шкала Глазго, балл	6,1±0,3	5,9±0,3	5,8±0,3
АРАСНЕ II, балл	18,3±0,6	17,6±0,5	18,0±0,5
Судорожный синдром, чел (%)	12 (17%)	8 (17%)	7 (14%)
Внебольничная пневмония, гнойный эндобронхит чел (%)	11 (16%)	8 (17%)	7 (14%)
Период «ежедневного употребления» алкоголя, дни	15,4±1,2	21,2±1,8 ^{**}	23,2±2,2 ^{**}
Тест CAGE, балл	3,7±0,07	3,55±0,1	3,69±0,08
Шкала ПАС, балл	17±0,3	16±0,4	17±0,2
Сетка LeGo, балл	10,2±0,4	9,4±0,4 [*]	9,4±0,4 [*]
Примечание – Межгрупповые отличия: [*] p<0,05 от II группы ^{**} p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами			

Как видно из таблицы 16, все три группы больных с АЖДП представлены лицами обоего пола в равном соотношении. Статистическая обработка данных (χ^2 критерий) показала одинаковую частоту встречаемости признака (пол) во II–III группах (p=0,61), во II–IV группах (p=0,54) и в III–IV группах (p=0,93). Оценка значимости различий по возрасту (U-критерий Манна-Уитни), также определила полную сопоставимость во II–III группе (p=0,11), во II–IV группе (p=0,46) и в III–IV группе (p=0,42). Все больные были госпитализированы с острым отравлением

этанолом средней и тяжелой степени тяжести, что подтверждалось данными химико-токсикологического исследования. Отличий по концентрации этанола в сравниваемых группах (II–III группа $p=0,30$; II–IV группа $p=0,89$; III–IV группа $p=0,40$) не было. По степени поражения ЦНС при поступлении группы также не отличались между собой. Уровень комы по шкале Глазго в группах был одинаковый (II–III группа $p=0,56$; II–IV группа $p=0,47$; III–IV группа $p=0,90$). Тяжесть общего состояния больных при поступлении оценивалась в среднем в группах на уровне 17–18 баллов по шкале APACHE II. Сопоставимость групп по шкале APACHE II была полной (II–III группа $p=0,23$; II–IV группа $p=0,57$; III–IV группа $p=0,37$). У части больных – 12 человек (17%) II группы, 8 человек (17%) III группы и 7 человек (14%) IV группы, состояние осложнялось развитием судорожного синдрома на догоспитальном этапе. По частоте развития судорожного синдрома группы также не отличались между собой (II–III группа $p=0,99$; II–IV группа $p=0,68$; III–IV группа $p=0,71$). В каждой группе были больные с сопутствующей бронхо-легочной патологией (внебольничная пневмония и гнойный эндобронхит). Частота встречаемости этой сопутствующей патологии в группах больных была без статистически значимых различий (II–III группа $p=0,85$; II–IV группа $p=0,83$; III–IV группа $p=0,71$).

Все больные с острым отравлением этанолом и АЖДП госпитализированы на фоне продолжительного периода злоупотребления этанолом. Продолжительность «запоя» определялась данными анамнеза заболевания по показаниям больного или его родственников и составила $15,4 \pm 1,2$ дней во II группе, $21,2 \pm 1,8$ день в III группе и $23,1 \pm 2,2$ дня в IV группе. Продолжительность периода длительного злоупотребления алкоголем во II группе больных была достоверно меньше этого показателя двух других групп (II–III группа $p=0,01$; II–IV группа $p=0,001$). Между III и IV группами отличий по продолжительности «запоя» не было ($p=0,72$). Больные во всех трех группах имели признаки хронического алкоголизма, определяемые в нашей работе по шкале ПАС, сетке LeGo и тесту CAGE. Согласно сетке LeGo больные II группы имели больше признаков хронического алкоголизма – $10,2 \pm 0,4$ балла, чем больные III и IV

группы – $9,4 \pm 0,4$ балла. Отличие групп по этому признаку было достоверным (II–III группа $p=0,02$; II–IV группа $p=0,02$). По шкале ПАС (II–III группа $p=0,42$; II–IV группа $p=0,68$; III–IV группа $p=0,24$) и тесту CAGE (II–III группа $p=0,27$; II–IV группа $p=0,93$; III–IV группа $p=0,29$) группы не отличались между собой.

Таким образом, проведенный сравнительный межгрупповой анализ определения сопоставимости групп по качественным признакам – пол, частота встерчаемости судорожного синдрома и сопутствующей бронхо-легочной патологии (χ^2 критерий) и количественных характеристик – возраст больных, концентрация этанола в биосредах, шкала Глазго, шкала APACHE II, шкала ПАС и тест CAGE (U-критерий Манна-Уитни), показал полную сопоставимость групп по основным исходным данным. Это позволило нам провести оценку результатов лечения больных в этих группах, которые в дальнейшем получали различные схемы терапии. Выявленные нами незначительные отличия в исходных данных больных II группы, которые заключались в более коротком периоде злоупотребления алкоголем, мы склонны объяснять субъективностью оценки больным периода своего «запоя», поскольку объективные данные (сетка LeGo) указывают на более тяжелую степень алкоголизации этих больных.

5.1 Влияние гепатопротекторной терапии на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени

Оценивая эффективность включения гепатопротекторных препаратов в лечение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени (АЖДП), мы проанализировали особенности течения заболевания в исследуемых группах (Таблица 17).

Таблица 17 – Влияние гепатопротекторной терапии на клиническое течение острых отравление этанолом у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени (АЖДП)

Показатель	АЖДП (+) (II группа)	АЖДП (+) (III группа)	АЖДП (+) (IV группа)
Терапия	Базовая терапия	Базовая терапия + адеметионин	Базовая терапия + комбинированный гепатопротекторный препарат
Продолжительность комы, часы	4,21±0,15	4,43±0,2	4,39±0,17
Частота развития алкогольного делирия, чел (%)	21 (30%)	14 (30%)	6 (12%)*#
Нозокомиальная пневмония, чел (%)	11 (16%)	6 (13%)	3 (6%)
Сроки лечения, сут	8,1±0,5	8,8±1	6,4±0,4 [#]
Примечание – Межгрупповые отличия: *p<0,05 от II группы **p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами			

Было отмечено более благоприятное течение заболевания в группе больных, которые получали дополнительно к базовой терапии комбинированный гепатопротекторный препарат (IV группа). Для выявления достоверности полученных результатов, мы провели статистическую обработку данных по частоте развития осложнений – алкогольный делирий и нозокомиальная пневмония (χ^2 критерий) и по продолжительности коматозного периода и сроков лечения (U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный межгрупповой анализ (U-критерий Манна-Уитни, χ^2 критерий) особенностей течения заболевания в группах больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени (I, II и III группа исследования)

Признак	II-III группа р-уров	II-IV группа р-уров	III-IV группа р-уров
Продолжительность комы, часы	0,42	0,39	0,99
Частота развития алкогольного делирия	0,98	0,02	0,04
Частота развития нозокомиальной пневмонии	0,66	0,11	0,27
Сроки лечения	0,69	0,12	0,05
Примечание – Статистически значимая разница выделена в тексте таблицы			

Длительность коматозного периода в группах существенно не отличалась и составляла в среднем 4-5 часов. Статистически значимой разницы в группах по продолжительности коматозного периода не выявлено (Таблица 18).

У части больных с острым отравлением этанолом и АЖДП соматогенный период отравления осложнялся тяжелым алкогольно-абстинентным синдромом с развитием алкогольного делирия. Высокий процент развития алкогольного делирия (30%) отмечен во II группе (21 больной) и в III группе (14 больных). В группе больных, получавших наравне с базовой терапией комбинированный гепатопротекторный препарат (IV группа), частота развития алкогольного делирия составила 12% (6 больных). Проведенный сравнительный анализ (U-критерий Манна-Уитни) показал статистически значимую разницу по частоте развития алкогольного делирия между II и IV группами ($p=0,02$) и между III и IV группами ($p=0,04$). Состояние больных с алкогольным делирием нередко осложнялось нозокомиальной пневмонией. В нашей работе было зафиксировано развитие нозокомиальной пневмонии у 11 пациентов (16%) из II группы, у 6 пациентов (13%) III группы и у 3 пациентов (6%) из IV группы. Статистически значимой разницы по частоте развития нозокомиальной пневмонии в группах

больных с острым отравлением этанолом и АЖДП получено не было (II–III группа $p=0,66$; II–IV группа $p=0,11$; III–IV группа $p=0,27$).

Различия в группах по частоте развития осложнений отразились на продолжительности госпитализации больных. Длительность госпитализации больных II группы составила $8,1 \pm 0,5$ суток, больных III группы $8,8 \pm 1,0$ суток и больных IV группы $6,4 \pm 0,4$ суток. В группе больных с включением в состав терапии комбинированного гепатопротекторного препарата период стационарного лечения был короче и достоверно отличался от группы больных, получавших адеметионин ($p=0,05$).

Таким образом, было показано, что включение в состав терапии острых отравлений этанолом комбинированного гепатопротекторного препарата улучшает клиническое течение заболевания, достоверно снижает вероятность развития алкогольного делирия и сокращает сроки стационарного лечения больных.

5.2 Влияние гепатопротекторной терапии на динамику общесоматического статуса, оцениваемого по шкале *APACHE-II*, у больных с острым отравлением этанолом и и алкогольной жировой дистрофией печени

Для оценки тяжести состояния больных нами использовалась шкала *APACHE-II*, которая включает в себя результаты клинического обследования больных и данные клинико-биохимического обследования крови больных, включая показатели газового и электролитного состава крови. При анализе показателей данной шкалы нами были выявлены отличия в динамике состояния больных в зависимости от качества проводимой терапии (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика общесоматического статуса больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени (АЖДП) по шкале APACHE-II в зависимости от проводимой терапии

День терапии	АЖДП (+) (II группа)	АЖДП (+) (III группа)	АЖДП (+) (IV группа)
Терапия	Базовая терапия	Базовая терапия + адеметионин	Базовая терапия + комбинированный гепатопротекторный препарат
При поступлении, бал	18,3±0,6	17,6±0,5	18,0±0,5
1 день, балл	10,7±0,6	10,5±0,7	10,8±0,7
3 день, балл	7,1±0,4 ^{^^}	6,8±0,5 ^{^^#}	5,1±0,4 ^{^^**##}
5 день, балл	6,3±0,4 ^{^^}	5,6±0,5 ^{*^^##}	3,1±0,3 ^{^^**###}
7 день, балл	6,1±0,3 ^{^^}	4,8±0,6 ^{*^^##}	2,2±0,3 ^{^^**###}
Примечание – Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных; межгрупповые отличия: [*] p<0,05 от II группы ^{**} p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами			

При поступлении отличий по тяжести состояния в группах не было. Тяжесть состояния определялась, помимо нарушения сознания, водно-электролитными нарушениями (гипокалиемия), сдвигами кислотно-основного равновесия и низким уровнем креатинина. В течение первых суток уменьшение токсического действия этанола на центральную нервную систему определило не только восстановление сознания, но и улучшение центральной регуляции газообмена у больных. Это отразилось в существенном снижении значений шкалы APACHE-II. Начиная с 3 суток в группе больных с использованием комбинированного гепатопротекторного препарата зафиксирована четкая положительная тенденция к улучшению состояния больных, что проявлялось в уменьшении значений по шкале APACHE-II. Средние значения в этой группе составили 5,1±0,4 балла. Статистически значимая разница отмечена между II и IV группами (p=0,000) и между III и IV группами (p=0,019). В группе с использованием адеметионина значения по шкале были на уровне 6,8±0,5 баллов, а в группе с базовой терапией 7,1±0,4 баллов. Улучшение состояния больных, получавших комбинированный гепатопротекторный препарат объясняется

эффективной коррекцией нарушений кислотно-основного и электролитного состава крови и более существенным улучшением неврологического состояния больных, за счет снижения частоты развития алкогольного делирия. Развитие алкогольного делирия требовало назначения больших доз седативных препаратов с целью подавления патологической психической активности (медикаментозный сон). Сознание у больных с алкогольным делирием было на уровне 9–12 баллов по шкале Глазго. Это отражалось в более высоких значениях шкалы APACHE-II у больных II и III групп.

На 5 сутки тяжесть состояния больных по шкале APACHE-II во II группе соответствовала $6,3 \pm 0,4$ баллам, в III группе $5,6 \pm 0,5$ баллам и в IV группе $3,1 \pm 0,3$ баллам. Отличие между группами определялось сохранением нарушения сознания у больных с алкогольным делирием. На 5 сутки у 20 пациентов II группы (29%), у 9 пациентов III группы (18%) и у 2 пациентов IV группы (4%) имело место психомоторное возбуждение, требовавшее медикаментозной коррекции. У 5 пациентов IV группы (10%) сохранялись нарушения пространственной ориентации, которые не требовали назначения седативной терапии. Показатели кислотно-основного состояния крови у всех больных на 5 сутки проводимой терапии находились в пределах нормальных значений. Однако у 15 пациентов II группы (21%), у 8 пациентов III группы (17%) и у 6 пациентов IV группы (12%) сохранялась гипокалиемия. Более быстрое улучшение состояния больных наблюдалось и в III группе при сравнении со II группой больных. На 5 сутки мы регистрировали межгрупповую разницу в группах III и IV относительно значений II группы ($p=0,045$ и $p=0,000$). Также зафиксирована и статистически значимая разница между значениями III и IV групп ($p=0,000$).

К 7 суткам лечения состояние больных IV группы по шкале APACHE-II составили $2,2 \pm 0,3$ балла, тогда как во II группе ($6,1 \pm 0,3$ балла) и группе с включением адеметионина ($5,8 \pm 0,6$ балла) значения продолжали достоверно отставать ($p=0,000$). На 7 сутки ещё у 9 пациентов II группы (13%) и у 4 пациентов III группы (9%) сознание оценивалось менее 12 баллов по шкале Глазго. В IV группе только у двух пациентов сохранялись нарушения сознания и

соответствовали 11 баллам (медикаментозный сон) и 14 баллам (дезориентирован) по шкале Глазго. На 7 сутки также регистрируется достоверно более низкие значения III группы относительно II группы ($p=0,011$).

Таким образом, включение в терапию острых отравлений этанолом у больных с АЖДП комбинированного гепатопротекторного препарата приводит, начиная с 3 суток терапии, к более быстрому улучшению общего состояния больных оцениваемого по интегральной шкале APACHE-II, которая включает в себя комплекс клинических, биохимических, кислотно-основных и водно-электролитных показателей. Статистически значимая разница между значениями IV группы относительно II и III групп регистрируется на 3, 5 и 7 сутки терапии ($p=0,000$). Быстрее улучшалось состояние больных в группе с включением в терапию адеметионина относительно группы больных, получавших только базовую терапию. Статистически значимая разница в этих группах выявлена на 5 и 7 сутки лечения.

5.3 Влияние гепатопротекторной терапии на динамику клинико-биохимических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени

Существенных отличий клинического анализа крови в группах больных с гепатопротекторной терапией от клинического анализа крови больных с базовой терапией нами отмечено не было (Таблица 20).

Таблица 20 – Анализ динамики общеклинических показателей крови у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

Показатель	Группа	1 день	3 день	5 день	7 день
RBC ($\times 10^{12}/л$)	II группа	4,3 $\pm$ 0,07	4,2 $\pm$ 0,07 [^]	4,1 $\pm$ 0,06 ^{^^}	4,1 $\pm$ 0,06 ^{^^}
	III группа	4,4 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,1 ^{^^}	4,2 $\pm$ 0,1 [^]	4,0 $\pm$ 0,11 [^]
	IV группа	4,4 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1 ^{^^}	4,3 $\pm$ 0,1 ^{^^}
WBC ($\times 10^9/л$)	II группа	7,7 $\pm$ 0,3	7,3 $\pm$ 0,3	6,9 $\pm$ 0,3 [^]	7,1 $\pm$ 0,3
	III группа	8,4 $\pm$ 0,5	6,9 $\pm$ 0,4 ^{^^}	7,7 $\pm$ 0,4 [*]	7,5 $\pm$ 0,5
	IV группа	8,3 $\pm$ 0,5	7,5 $\pm$ 0,5	7,6 $\pm$ 0,5 [^]	7,5 $\pm$ 0,6 ^{^^}
PLT ($\times 10^9/л$)	II группа	189,7 $\pm$ 9,6	209 $\pm$ 9,8 ^{^^}	251,3 $\pm$ 11,2 ^{^^}	283,1 $\pm$ 13,4 ^{^^}
	III группа	194,2 $\pm$ 13,2	166,4 $\pm$ 10,1 ^{^**}	193,2 $\pm$ 13,1 ^{**}	227,4 $\pm$ 14,2 ^{^^}
	IV группа	213,3 $\pm$ 13	186,3 $\pm$ 13,4 ^{^^}	205,4 $\pm$ 13,2 [*]	216,1 $\pm$ 13,2 ^{**}
HGB (г/л)	II группа	137,9 $\pm$ 2,4	132,4 $\pm$ 2,2 ^{^^}	129,3 $\pm$ 2,4 ^{^^}	129,2 $\pm$ 2,2 ^{^^}
	III группа	144,4 $\pm$ 3,1	131,2 $\pm$ 3,3 ^{^^}	132,3 $\pm$ 3,1 ^{^^}	128,2 $\pm$ 3,3 ^{^^}
	IV группа	148,3 $\pm$ 3 ^{**}	137,4 $\pm$ 3,1 ^{^^}	138,4 $\pm$ 3,2 ^{^^**}	137,4 $\pm$ 2,1 ^{^^**}
HCT (%)	II группа	40,2 $\pm$ 0,6	40,1 $\pm$ 0,5	40,2 $\pm$ 0,6	40,2 $\pm$ 0,6
	III группа	40,2 $\pm$ 0,7	39,4 $\pm$ 0,8	39,4 $\pm$ 0,8	39,2 $\pm$ 0,8
	IV группа	40,4 $\pm$ 0,8	40,2 $\pm$ 0,8	40,3 $\pm$ 0,7	40,1 $\pm$ 0,7
СОЭ, мм/ч	II группа	21,2 $\pm$ 1,5	18,2 $\pm$ 1,3	17,4 $\pm$ 1,4 ^{^^}	15,3 $\pm$ 1,3 ^{^^}
	III группа	18,4 $\pm$ 2	24,3 $\pm$ 2,2 ^{^^}	29,2 $\pm$ 2,1 ^{^**}	29,1 $\pm$ 3,2 ^{^^**}
	IV группа	14,3 $\pm$ 1,7 ^{**}	21,2 ^{^^} $\pm$ 2,3	23,2 $\pm$ 3,2 ^{^*}	27,4 $\pm$ 3,1 ^{^^**}
ЛИИ, усл.ед.	II группа	2,46 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,1 [^]	1,7 $\pm$ 0,1 ^{^^}	1,7 $\pm$ 0,1 ^{^^}
	III группа	2,4 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2 [^]	1,7 $\pm$ 0,2 ^{^^}
	IV группа	2,5 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3 [^]
Примечание – Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных; межгрупповые отличия: [*] p<0,05 от II группы ^{**} p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами					

Исходные значения уровня эритроцитов в исследуемых группах не отличались. В дальнейшем во всех группах отмечалось однонаправленное снижение уровня эритроцитов. Достоверное снижение этого показателя регистрировали во II и III группах с 3 дня терапии, в IV группе только с 5 суток. Межгрупповых отличий по уровню эритроцитов не выявлено. Уровень гемоглобина достоверно снизился во всех исследуемых группах относительно

исходных значений, начиная с 3 дня исследования ($p=0,00$). Однако в IV группе исходно отмечался его более высокий уровень относительно II группы ($p=0,006$), что вероятно, и определило его достоверно более высокие значения на 5 и 7 сутки терапии ($p=0,008$, $p=0,033$). Гематокрит у больных на всем протяжении исследования не менялся и составлял 40% во всех группах, что обусловлено одинаковым объемом проводимой инфузионной терапии. Уровень лейкоцитов в группах достоверно снизился во II и IV группах на 5 день, в III группе на 3 день. Но на 5 сутки мы регистрировали достоверно более высокие значения лейкоцитов в III группе относительно значений II группы больных ($p=0,03$). ЛИИ уменьшался во всех исследуемых группах. Межгрупповой разницы по уровню ЛИИ не выявлено. По уровню тромбоцитов отмечалось менее существенное увеличение в группах с гепатопротекторной терапией. Достоверно более низкие значения тромбоцитов относительно II группы были в III группе на 3, 5 и 7 сутки терапии ($p=0,010$, $p=0,002$, $p=0,012$). В IV группе на 5 сутки ($p=0,018$) и на 7 сутки терапии ($p=0,001$). К 7 дню терапии у 14 больных III группы (30%) и у 13 пациентов IV группы (27%) уровень тромбоцитов оставался ниже нормальных значений, тогда как во II группе пациентов с тромбоцитопенией не наблюдалось. В группах с гепатопротекторной терапией межгрупповых отличий по уровню тромбоцитов нет. Отличие между группами отмечалось по СОЭ. Если в группе больных, получавших базовую терапию, достоверное снижение СОЭ произошло на 5 и 7 сутки терапии ($p=0,002$, $p=0,000$), то в группах больных, которым проводилась дополнительно гепатопротекторная терапия, СОЭ увеличилась на 3 день терапии ($p=0,001$). Достоверно более высокие значения СОЭ в III и в IV группах относительно II группы выявлены на 5 день ($p=0,000$, $p=0,019$) и на 7 день ($p=0,000$). Исходно высокие значения СОЭ на фоне проводимого лечения увеличились еще на 41% в III группе и на 57% в IV группе.

Таким образом, соматогенный период отравления этанолом у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП характеризуется прогрессированием анемического синдрома и проводимая гепатопротекторная терапия влияния на динамику гемоглобина не оказывает. В группах больных, которые получали

гепатопротекторную терапию, отмечалось увеличение СОЭ. Это может быть связано с тем, что активные вещества или вспомогательные компоненты вводимых гепатопротекторных препаратов обладают определенной электростатической активностью, в результате чего меняются физико-химические свойства крови.

Отдельного внимания заслуживают результаты исследования уровня ферментемии у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП, в зависимости от качества проводимой терапии (Таблица 21).

Таблица 21 – Анализ динамики ферментемии у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

Показатель	Группа	1 день	3 день	5 день	7 день
АСТ, Ед/л	II группа	132,6±10	105,3±11 [^]	90,1±9,3 [^]	64,2±5,4 [^]
	III группа	97,3±10 ^{**}	93,4±13	90,1±15	76,7±10 [^]
	IV группа	97,8±13 ^{**}	84,1±9,3	80,5±9,5	83,1±14
АЛТ, Ед/л	II группа	99,1±5,4	99,7±7,8	107,3±6,4	89,3±6,1
	III группа	73,4±6,5 ^{**}	70,4±5,4 ^{^*}	70,1±5,1 ^{*#}	61,5±6,5 ^{^**}
	IV группа	71,7±6,3 ^{**}	64,3±5,1 ^{^*}	60,5±5,4 ^{^**#}	54,1±5,2 ^{^**}
ГГТП, Ед/л	II группа	252,2±29	213,8±27 [^]	187,4±24 [^]	144,7±16 [^]
	III группа	219,4±52	230,5±40	141,7±24	133,5±25
	IV группа	329,4±81	249,2±40 [^]	173,4±26 [^]	181,3±31 [^]
ЩФ, Ед/л	II группа	93,8±7,3	85,5±5,1 [^]	87,4±6,3 [^]	76,5±3,4 [^]
	III группа	96,2±7,8	81,4±4,3 [^]	74,3±6,4 [^]	80,2±5,2 [^]
	IV группа	97,2±9,4 ^{**}	94,2±6,7 [^]	93,4±6,1 [^]	79,3±5,4 [^]
Коэффициент де Ритиса	II группа	1,4±0,1	1,1±0,1 [^]	1,0±0,06 [^]	0,8±0,06 [^]
	III группа	1,3±0,1	1,5±0,1 [*]	1,4±0,1 ^{**}	1,3±0,1 ^{**}
	IV группа	1,2±0,1	1,6±0,1 ^{**}	1,5±0,1 ^{**}	1,2±0,1 ^{**}
Примечание – Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных [^] p<0,01 от исходных данных; межгрупповые отличия: [*] p<0,05 от II группы ^{**} p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами					

Активность АСТ исходно была высокой во всех исследуемых группах. Следует отметить, что уровень АСТ в III и в IV группах был ниже значений II

группы исследования ($p=0,004$, $p=0,002$). В дальнейшем у всех больных активность АСТ снижалась с достоверным отличием от исходных значений во II группе уже на 3 день ($p=0,000$), а в III и в IV группах только на 7 день терапии ($p=0,011$, $p=0,009$). К 7 дню терапии уровень АСТ снизился во II группе на 52%, в III группе на 22%, в IV группе на 15%. Менее существенное снижение активности фермента АСТ в группах больных, которые получали гепатопротекторную терапию, может свидетельствовать о сохранении достаточно высокой степени активности метаболических процессов. Исследуемые группы отличались по динамике уровня АЛТ. Во II группе сохранялась высокая активность этого фермента на всем протяжении исследования. На 5 сутки даже имелась тенденция к его увеличению с $99,1 \pm 5,4$ Ед/л до $107,3 \pm 6,4$ Ед/л с последующим незначительным снижением до $89,3 \pm 9,1$ Ед/л. В III и в IV группах активность этого фермента четко снижалась на 3 день ($p=0,009$, $p=0,029$), на 5 день ($p=0,002$, $p=0,000$), на 7 день терапии ($p=0,002$, $p=0,001$). Разнонаправленное изменение уровня АЛТ в группах привело к статистически значимым межгрупповым различиям. На 3 день исследования активность АЛТ в III и в IV группах ниже значений II группы ($p=0,026$, $p=0,014$). На 5 день активность АЛТ в IV группе заметно ниже значений II группы ($p=0,010$) и значений III группы ($p=0,034$). Это может свидетельствовать об отсутствии повышения активности глюкозо-аланинового шунта у больных с АЖДП в соматогенный период отравления этанолом, которым проводилась терапия комбинированным гепатопротекторным препаратом.

При поступлении у всех исследуемых больных выражено повышение уровня ГГТП. В процессе лечения отмечалось снижение активности ГГТП во всех группах, однако достоверно она снизилась только во II и в IV группах исследования ($p=0,000$, $p=0,005$). Межгрупповых отличий по уровню ГГТП не было. В процессе лечения активности ГГТП снизилась во II группе на 40%, в III группе на 36% и в IV группе на 45%. Более существенное снижение активности ГГТП в IV группе показывает эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата в регуляции метаболических процессов, что

приводит к прекращению вовлечения в патологический процесс аминокислотных резервов. Снижение активности ЩФ произошло во всех группах с достоверным снижением уже с 3 суток терапии: во II группе $p=0,000$, в III группе $p=0,008$, в IV группе $p=0,005$. К 7 дню терапии уровень ЩФ снизился на 20% во II группе, на 18%, в III группе и на 34% в IV группе. Более существенное снижение ЩФ в IV группе может быть объяснено более высокими исходными значениями этого фермента ($p=0,005$). Существенное отличие между группами выявлено по динамике изменений коэффициента де Ритиса. Во II группе мы наблюдали резкое снижение коэффициента де Ритиса. В группах с гепатопротекторной терапией, наоборот, происходило увеличение значений этого показателя на 3 и 5 сутки, что свидетельствует о сохранении метаболических процессов на высоком уровне и отсутствии активации глюкозо-аланинового шунта. Исходные значения коэффициента де Ритиса были сопоставимы между группами. На 3, 5 и 7 сутки терапии отмечается статистически значимая разница между II группой и группами с гепатопротекторной терапией.

Данные биохимического обследования крови пациентов позволили выявить ряд положительных эффектов, которые оказывают влияние гепатопротекторной терапии на метаболические процессы (Таблица 22).

Таблица 22 – Динамика глюкозы, лактата, мочевины, креатинина и билирубина у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

Показатель	Группа	1 день	3 день	5 день	7 день
Глюкоза ммоль/л	II группа	5,3±0,7	5,2±0,5	5,1±0,3	4,6±0,3
	III группа	6,1±0,4	5,0±0,2 ^{^^}	4,9±0,2 ^{^^}	5,3±0,4
	IV группа	5,9±0,4	5,3±0,2	4,8±0,2 ^{^^}	4,7±0,2 ^{^^}
Лактат ммоль/л	II группа	4,3±0,9	4,5±0,9	4,1±0,8	2,6±0,12 ^{^^}
	III группа	4,1±0,8	3,5±0,3	3,2±0,4 [^]	2,9±0,5 ^{^^}
	IV группа	5,1±0,3	2,9±0,3 ^{^^*}	2,2±0,3 ^{^^**}	2,1±0,4 ^{^^}
Мочевина ммоль/л	II группа	3,6±0,2	3,2±0,1	3,0±0,1 ^{^^}	3,2±0,2 [^]
	III группа	3,7±0,3 [*]	3,0±0,3 [^]	3,4±0,3	3,8±0,4
	IV группа	3,4±0,3	3,6±0,2	3,6±0,3	3,8±0,3
Креатинин мкмоль/л	II группа	64,3±2,6	63,4±1,7	64,2±1,6	66,5±1,7
	III группа	66,4±3,5	65,1±2,6	63,4±2,5	64,2±3,1
	IV группа	66,2±3,1	64,2±2,8	65,1±3,2	67,3±3,4
Билирубин общий, мкмоль/л	II группа	14,4±1,2	10,2±0,6 ^{^^}	9,4±0,5 ^{^^}	8,2±0,5 ^{^^}
	III группа	13,2±1,4	14,3±1,2 ^{**}	10,2±1,1 [^]	9,3±1,2 ^{^^}
	IV группа	15,1±2,2	18,1±2,1 ^{**}	12,3±1,2 ^{**}	10,2±1,1 [^]
Примечание – Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных; межгрупповые отличия: [*] p<0,05 от II группы ^{**} p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{###} p<0,01 между III и IV группами					

Уровень глюкозы у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в процессе лечения снижался во всех исследуемых группах. Однако статистически значимое его снижение отмечено только в группах больных получавших гепатопротекторную терапию. В III группе уровень глюкозы снизился на 3 и 5 день терапии (p=0,003, p=0,001). В IV группе на 5 и 7 день (p=0,006, p=0,007). Межгрупповых отличий по уровню глюкозы отмечено не было. Следует подчеркнуть, что во всех группах уровень лактата крови был исходно высоким – 4,3±0,9 ммоль/л во II группе, 4,1±0,8 ммоль/л в III группе, 5,1±0,3 ммоль/л у больных IV группы. Это является свидетельством тяжелых метаболических расстройств у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП. Дальнейшая

динамика отразила снижение уровня лактата в IV группе уже с 3 суток ($p=0,004$), в III группе с 5 дня терапии ($p=0,05$) и во II группе достоверно уровень лактата снизился только на 7 день терапии ($p=0,000$). Причиной эффективной коррекции гиперлактатемии у больных IV группы является способность комбинированного гепатопротекторного препарата восстанавливать обменные процессы в клетках печени. Отличительной особенностью динамики уровня мочевины явилось его снижение на 3 и 5 сутки терапии ($p=0,046$, $p=0,001$) во II и в III группах, тогда как в IV группе больных уровень мочевины не снизился, что может свидетельствовать об отсутствии нарушений биосинтетических процессов в этой группе больных. Введение энергетических субстратов, которые включены в состав комбинированного гепатопротекторного препарата (янтарная кислота, никотинамид, рибоксин), поддерживает обменные процессы в клетках печени, что предупреждает ухудшение биосинтетических процессов. Повышение уровня билирубина было отмечено у небольшого числа больных: у 8 пациентов (11%) из II группы, у 5 пациентов (11%) III группы и у 10 пациентов (20%) IV группы. Достоверно уровень билирубина во II группе исследования снизился с 3 дня терапии ($p=0,00$), в III группе с 5 дня ($p=0,017$), в IV группе на 7 день терапии ($p=0,023$). На 3 сутки терапии в III и в IV группах зарегистрированы более высокие значения общего билирубина относительно значений II группы ($p=0,001$, $p=0,000$). Трактуя полученные результаты необходимо учитывать тот факт, что в исследуемых группах было небольшое число больных с повышенным уровнем билирубина и между группами не было равного распределения (11%, 11%, 20%). Оценка влияния исследуемых препаратов на уровень билирубина требует дальнейшего изучения.

Данное исследование позволило оценить влияние проводимой гепатопротекторной терапии на липидный обмен и на свертывающую способность крови. В процессе лечения контролировался уровень триглицеридов, холестерина и оценивалась свертывающая способность крови на 1, 3 и 7 сутки терапии (Таблица 23).

Таблица 23 – Динамика показателей липидного обмена и свертывающей системы крови у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

Показатель	Группа	1 день	3 день	7 день
Холестерин, ммоль/л	II группа	4,7±0,5	5,8±0,5	5,8±0,1 [^]
	III группа	4,9±0,2	4,4±0,1	4,3±0,2 [^]
	IV группа	4,9±0,3	5,0±0,2	4,5±0,3 [^]
Триглицериды, ммоль/л	II группа	1,9±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1
	III группа	1,6±0,2	1,3±0,1 [*]	1,3±0,1 [*]
	IV группа	1,9±0,3	1,6±0,2	1,4±0,1 [^]
ПТИ	II группа	100,2±1,8	102±2	105,4±3,1
	III группа	90,3±2,4 [*]	91,3±1,9 ^{**}	94,3±2,2 ^{**}
	IV группа	92,1±1,5 [*]	93,2±1,7	96,2±2,1 [*]
АПТВ, сек	II группа	35,2±1,1	33,2±1,2	32,3±1,4
	III группа	31,3±2,1	30,2±1,6	30,2±2,2
	IV группа	30,2±1,6 [*]	30,1±1,3 ^{**}	27,1±2,1 ^{**}
Фибриноген, г/л	II группа	3,9±0,1	4,1±0,1	3,8±0,3
	III группа	3,3±0,2 [*]	3,8±0,2	3,7±0,2
	IV группа	3,5±0,3	3,5±0,2	4,4±0,3 [^]
Примечание – Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных; межгрупповые отличия: [*] p<0,05 от II группы ^{**} p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами				

При анализе уровня триглицеридов выявлено их снижение в группах больных получавших гепатопротекторную терапию. Но статистически значимое снижение на 7 день терапии, относительно исходных данных, была получена только в группе больных получавших комбинированный гепатопротекторный препарат (p=0,037). Причиной существенного снижения уровня триглицеридов в этой группе больных является, по всей видимости, восстановление энергетического потенциала клеток печени на фоне введения энергетических субстратов, которые входят в состав комбинированного гепатопротекторного препарата. Поддержание энергетического потенциала обеспечивает сохранность биосинтетических процессов в клетках печени, в том числе и синтез

фосфолипидов, что в свою очередь, может определять снижение концентрации триглицеридов в крови. Более низкие значения триглицеридов в группе больных с адеметионином относительно группы больных с базовой терапией, полученные на 3 и 7 день терапии ($p=0,033$, $p=0,041$), могут объясняться более низкими исходными значениями уровня триглицеридов в этой группе больных. Уровень холестерина в группах с гепатопротекторной терапией к 7 дню терапии статистически значимо снизился ($p=0,028$, $p=0,013$). Тогда как в группе больных с базовой терапией он повышался ($p=0,031$).

Во всех исследуемых группах повышался ПТИ, но без достоверных отличий от исходных данных. В группах больных, которые получали гепатопротекторную терапию, были исходно более низкие значения ПТИ относительно группы больных с базовой терапией ($p=0,02$, $p=0,03$). Это, по всей видимости, и определило межгрупповую разницу на всем протяжении исследования. АПТВ однонаправленно менялся во всех группах, он имел тенденцию к снижению. Отличие между II и IV группой на всем протяжении исследования определялось более низкими исходными данными ($p=0,03$). При исследовании уровня фибриногена отмечалось его достоверное увеличение в IV группе к 7 дню терапии ($p=0,043$). Тенденция к снижению АПТВ и увеличению ПТИ во всех исследуемых группах, показывает повышение свертывающей способности крови у больных с острым отравлением этанолом и сопутствующим алкогольным поражением печени в соматогенный период отравления, и проводимая гепатопротекторная терапия не оказывает влияния на показатели гемостаза.

Определяющим критерием эффективности гепатопротекторной терапии явилось ее влияние на белковый обмен у больных с отравлением этанолом и АЖДП (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика общего белка и белковых фракций крови у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

Показатель	Группа	1 день	3 день	5 день	7 день
Общий белок, г/л	II группа	69,2±0,9	68,3±0,8	69,4±0,7	69,1±0,7
	III группа	74,3±1,6 [*]	69,2±1,5	68,3±1,4	69,2±1,5
	IV группа	74,2±1,4 ^{**}	70,1±1,1	70,2±1,2	70,3±1,3
Альбумин, г/л	II группа	38,3±0,4	34,4±0,6 ^{^^}	36,8±0,7 [^]	37,4±0,7 [^]
	III группа	44,3±0,9 ^{**}	41,3±1,1 ^{**}	40,4±1,4	41,4±1,3 [*]
	IV группа	39,1±0,8	41,2±1,1 ^{**}	40,3±0,8	42,2±0,8
α 1-глобулин, г/л	II группа	2,9±0,2	2,9±0,2	2,9±0,2	2,7±0,1
	III группа	2,5±0,3	2,7±0,1	2,5±0,8	2,5±0,2
	IV группа	2,9±0,2	2,3±0,1 ^{**}	2,2±0,3	2,5±0,1
α 2-глобулин, г/л	II группа	7,5±0,3	7,5±0,2	7,8±0,2	7,7±0,2
	III группа	6,8±0,5	6,5±0,7	6,1±0,6 [*]	6,2±0,6
	IV группа	5,9±0,5 [*]	5,8±0,4 ^{**}	5,1±0,6 ^{**}	5,7±0,7 [*]
β -глобулин, г/л	II группа	9,1±0,4	9,3±0,2	9,7±0,2 ^{^^}	9,5±0,3
	III группа	8,8±0,8	8,8±0,7	8,4±0,3	8,5±0,7
	IV группа	6,9±1,1	8,3±0,4 [*]	7,3±0,7 ^{**}	8,7±0,8
γ -глобулин, г/л	II группа	11,4±0,5	11,7±0,6	11,3±0,5	11,4±0,6
	III группа	11,9±1,2	10,7±0,8	11,5±2,2	9,3±0,9
	IV группа	7,7±4,1	11,4±1,1	11,3±2,4	13,5±2,9
АГК	II группа	1,29±0,05	1,20±0,04 [^]	1,22±0,05	1,24±0,05
	III группа	1,65±0,15 [*]	1,47±0,07 ^{**}	1,47±0,1 [*]	1,62±0,13 ^{**}
	IV группа	1,54±0,24	1,55±0,07 ^{**}	1,58±0,15 [*]	1,54±0,15
Примечание – Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных; межгрупповые отличия: [*] p<0,05 от II группы ^{**} p<0,01 от II группы; [#] p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами					

Исходные значения общего белка в группах с гепатопротекторной терапией были выше значений общего белка группы больных, получавших базовую терапию (p=0,013, p=0,003). Статистически значимых изменений по уровню общего белка в группах не выявлено. Исходный уровень альбумина в III группе существенно превышал значения II группы (p<0.01), что, возможно, и определяло его более высокие значения на 3 и 7 день терапии. На 3 сутки терапии во II группе

уровень альбумина снизился, тогда как в IV группе больных он повышался. Разница между группами на 3 день составила $p=0,0003$, на 5 день $p=0,086$. Причиной отсутствия снижения уровня альбуминов в IV группе больных является предупреждение ухудшений белкового обмена и поддержание белоксинтезирующей функции печени при включении в состав терапии комбинированного гепатопротекторного препарата. На 3 день терапии выявлено достоверное снижение фракции $\alpha 1$ -глобулинов в IV группе больных относительно II группы ($p=0,005$). На 5 сутки исследования фракция $\alpha 2$ -глобулинов в III группе снизилась с достоверным отличием от значений II группы ($p=0,03$). В IV группе фракция $\alpha 2$ -глобулинов также находилась в значениях достоверно ниже II группы ($p=0,0015$ на 3 день, $p=0,0044$ на 5 день, $p=0,02$ на 7 день терапии), однако следует учесть, что в этой группе были ниже исходные значения. При исследовании альбумин-глобулинового коэффициента отмечено его снижение на 3 и 5 сутки во II и в III группах. В IV группе он не снижался и на 3 и 5 сутки зарегистрированы его достоверно более высокие значения относительно II и III групп исследования ($p<0.01$). Отсутствие снижения альбумин-глобулинового коэффициента в IV группе обусловлено сохранением уровня альбуминов.

Таким образом, особенность протеинограммы больных с АЖДП, которым не проводилась гепатопротекторная терапия, заключалась в снижении уровня альбумина и альбумин-глобулинового коэффициента на 3 и 5 сутки терапии. В III группе больных уровень альбумина также снизился, но без статистически значимой разницы. В IV группе исследования нами отмечено увеличение уровня альбумина, что, на наш взгляд, является одним из наиболее важных показателей эффективности гепатопротекторной терапии.

Данные биохимического обследования позволили показать большую эффективность терапии с применением гепатопротекторных препаратов в коррекции метаболических нарушений у больных с отравлением этанолом и АЖДП в соматогенный период отравления. Динамика уровня ферментов в обеих группах с гепатопротекторной терапией показала отсутствие интенсивного снижения АСТ, отсутствие повышения активности АЛТ на 3 и 5 сутки терапии и

сохранение «катаболического» варианта коэффициента де Ритиса. Выявлена более эффективная коррекция нарушений углеводного обмена, которая проявилась в снижение уровня лактата в IV группе больных уже с 3 суток, в III группе с 5 суток терапии. Очевидно положительное влияние гепатопротективной терапии на липидный обмен, который отразился в снижении уровня триглицеридов и холестерина. Кроме того, исследование показало, что применяемая в исследовании гепатопротекторная терапия не влияет на свертывающую систему крови и не предупреждает снижение уровня гемоглобина у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени в соматогенный период отравления.

5.4 Влияние гепатопротекторной терапии на динамику лабораторного индекса у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени

По динамике лабораторного индекса (ЛИ), в нашем исследовании, определялось функциональное состояние печени. Исходно лабораторный индекс был высоким во всех трех группах. На фоне проведения терапии значения ЛИ в исследуемых группах снижались (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика лабораторного индекса у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

Группа	1 день	3 день	5 день	7 день
II группа	228,4±8,3	208,5±10	197,2±10	168,7±7,4 [^]
III группа	212,7±25	205,3±23	196,4±21	165,2±11 [^]
IV группа	236,1±26	204,6±13	188,7±14 [^]	121,4±18 ^{^^*#}

Примечание – Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных; межгрупповые отличия: * p<0,05 от II группы ** p<0,01 от II группы; # p<0,05 между III и IV группами ^{##} p<0,01 между III и IV группами

Достоверное снижение лабораторного индекса во II и III группах исследования было отмечено на 7 сутки без отличий между этими группами. В IV группе исследования достоверное снижение лабораторного индекса относительно исходных значений определялось уже с 5 терапии. На 7 день выявлена межгрупповая разница – между II и IV группой ($p=0,034$) и между III и IV группой ($p=0,05$).

Таким образом, улучшение функционального состояния печени более отчетливо происходило при включении в комплекс терапии острых отравлений у больных с АЖДП комбинированного гепатопротекторного препарата.

5.5 Влияние гепатопротекторной терапии на состояние показателей системы антиоксидантной защиты и интенсивность процессов перекисного окисления у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени

Известно, что активация процессов свободнорадикального окисления занимает особое место в патогенезе острых отравлений этанолом на фоне хронического алкоголизма. Для оценки эффективности гепатопротекторной терапии в коррекции нарушений антиоксидантной системы был проведен сравнительный анализ основных показателей антиоксидантной системы и продуктов ПОЛ в группах больных с АЖДП в процессе лечения (Таблица 26).

Таблица 26 – Динамика показателей антиоксидантной системы и продуктов перекисного окисления липидов у больных с острым отравлением этанолом и АЖДП в группе больных с базовой терапией (II группа), в группе больных с дополнением к базовой терапии адеметионина (III группа) и в группе больных с дополнением к базовой терапии комбинированного гепатопротекторного препарата (IV группа)

Показатель	Группы	1 день	3 день	5 день
ВГ, мкмоль/г Нб	II группа	3,21±0,32	4,01±0,42	4,101±0,321
	III группа	3,56±0,39	5,08±0,37	5,42±0,68 ^{^*}
	IV группа	3,87±0,37	4,98±0,23	5,31±0,48 ^{^*}
ГП, ммоль / (мин×г Нб)	II группа	3,12±0,543	3,52±0,33	3,22±0,53
	III группа	2,91±0,8	3,68±0,81	4,52±0,51 ^{^*}
	IV группа	3,08±0,74	4,11±0,78	4,46±0,51 ^{^*}
МДА, нмоль/г Нб	II группа	8,21±1,45	8,91±1,43	7,52±1,75
	III группа	8,21±0,78	5,23±0,86 [^]	4,21±0,83 ^{^*}
	IV группа	7,84±0,96	4,95±0,89 [^]	4,72±0,72 ^{^*}
Каталаза, ммоль/(мин×г Нб)	II группа	25,32±3,38	25,2±2,32	24,3±1,33
	III группа	28,48±2,14	31,53±3,24	35,03±2,11 ^{^*}
	IV группа	25,61±3,21	30,43±3,87	32,27±3,11 ^{^*}
Примечания: 1 Внутригрупповые отличия [^] p<0,05 от исходных данных ^{^^} p<0,01 от исходных данных; 2 Межгрупповые отличия: * p<0,05 от II группы ** p<0,01 от II группы; # p<0,05 между III и IV группами ## p<0,01 между III и IV группами.				

В группе больных, получавших базовую терапию, уровень МДА достоверно не отличался от исходных показателей за время всего периода наблюдения, что показывает сохранение высокой активности процессов перекисного окисления липидов. В результате применения гепатопротекторной терапии концентрация МДА, начиная с 3 суток, снижается в обеих группах. К 5 суткам терапии уровень МДА в этих группах уже достоверно ниже значений группы больных, которым проводилась терапия без гепатопротекторных препаратов. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование метионинсодержащих гепатопротекторных препаратов приводит к снижению интенсивности протекания процессов ПОЛ. Факт снижения содержания МДА в эритроцитах пациентов с острыми отравлениями этанолом на фоне АЖДП уже в достаточной мере

свидетельствует о наличии антиоксидантных свойств обоих препаратов. Снижение активности процессов ПОЛ связано, по всей видимости, с восстанавливающим действием обоих гепатопротекторных препаратов на состояние антиоксидантной системы. Действительно, концентрация ВГ, активность ГП и каталазы в эритроцитах пациентов III и IV групп на 3 сутки имели выраженную тенденцию к повышению по сравнению с исходными данными. На 5 сутки активность этих ферментов в эритроцитах больных, получавших гепатопротективную терапию, достоверно превышала исходные данные и значения больных с базовой терапией. Достоверных отличий между группой больных получавших адеметионин и группой больных получавших комбинированный гепатопротекторный препарат не отмечалось.

Выявленные изменения свидетельствуют о важности включения гепатопротекторной терапии в комплекс мер оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями этанолом на фоне АЖДП. При использовании адеметионина и комбинированного гепатопротекторного препарата отмечено снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и повышение содержания восстановленного глутатиона, активности глутатион-пероксидазы и каталазы. Таким образом, применение метионинсодержащих гепатопротекторных препаратов эффективно корригирует нарушения в антиоксидантной системе и снижает интенсивность процессов перекисного окисления в эритроцитах больных с острым отравлением этанолом с АЖДП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсическое действие этанола оказывает существенное влияние на метаболические процессы в организме. Метаболический потенциал этанола достаточно высок, что и формирует развитие определенной зависимости метаболических путей к этанолу при его регулярном употреблении [90, 157, 164]. Прекращение поступления этанола, особенно резкое снижение его концентрации на фоне проведения детоксикационной терапии вызывает субстратную недостаточность энергетических путей клеток, в результате чего страдают наиболее энергозатратные функции печени (биосинтетическая и детоксикационная). Эта особенность метаболизма должна учитываться в лечении больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени, развивающейся в результате длительного злоупотребления алкоголем. Алкогольная жировая дистрофия печени – заболевание с малосимптомным течением. Больные и врачи часто не придают значения слабовыраженным диспептическим симптомам и незначительным отклонениям биохимических анализов. В клинической практике врачей-токсикологов большее внимание уделяется нейротоксическим эффектам этанола. Вместе с тем, многочисленные данные, приведенные в обзоре научной литературы, показывают высокую подверженность клеток печени токсическому действию этанола в силу своего прямого участия в его метаболизме [34, 44, 49, 190]. Этанол и его метаболиты не только оказывают прямое цитотоксическое действие на печень, но и влияя на генетический материал клетки, перестраивают метаболические процессы, вызывая жировое перерождение клеток печени. Важно помнить, что жировая дистрофия печени является начальным этапом более тяжелых форм повреждения печени – алкогольный гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время продолжается активное изучение влияния этанола на организм и ведется поиск способов эффективной коррекции основных патогенетических нарушений, вызванных длительным приемом больших доз этанола.

Результаты настоящей работы показывают, что с момента поступления больных с острым отравлением этанолом в стационар тяжесть их состояния определялась не только специфическим нейротоксическим действием этанола, но и сопутствующими метаболическими нарушениями, вызванными длительным воздействием этанола на организм. Печень, в силу своих анатомо-функциональных особенностей, является одним из основных органов-мишеней для этанола. Одной из задач, поставленных перед исследованием, было определение особенностей течения острых отравлений этанолом у больных, имеющих сопутствующее алкогольное поражение печени на этапе жировой дистрофии печени. Было показано, что больные с алкогольным поражением печени имеют высокую толерантность к алкоголю. Это проявлялось в неглубоком нарушении сознания (до уровня сопор – кома I) и быстрым регрессом неврологической симптоматики при достаточно высоких концентрациях этанола в крови (более 4‰). Быстрое восстановление сознания часто служит причиной недооценки состояния больных при госпитализации. В работе акцентируется внимание на отягощенном алкогольном анамнезе у данной категории больных, что подтверждалось данными объективного осмотра и анамнестическими сведениями (тест CAGE, шкала ПАС, сетка LeGo, указание на употребление алкоголя в течение нескольких дней перед госпитализацией). Этот факт важен с позиции прогноза исхода заболевания. Терапия ориентированная только на выведение яда зачастую приводит к тяжелому абстинентному синдрому и выписка этих больных из стационара в течении первых суток заканчивается «походом до первого ларька». Проведенная работа показала и другие особенности клинической картины острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией – развитие судорожного синдрома в 17% случаев острых отравлений, наличие сопутствующей бронхо-легочной патологии у 17% больных и более тяжелое состояние больных по шкале APACHE-II, по сравнению с больными без АЖДП. Выявленные изменения являются результатом глубоких метаболических расстройств и поражением защитных систем организма у больных с острым отравлением этанолом на фоне длительного алкогольного

злоупотребления сопровождающегося алкогольным повреждением печени. Течение заболевания в этой группе больных осложнялось алкогольным абстинентным синдромом с высокой вероятностью (30%) развития алкогольного делирия. Обращало на себя внимание снижение уровня гемоглобина практически у всех больных с АЖДП. Развитию анемического синдрома у больных с длительным злоупотреблением алкоголем способствует множество факторов: алиментарная недостаточность, хронические желудочно-кишечные кровотечения, токсическое действие АЦД на эритропоэз и метаболизм фолатов, нарушение синтеза гема, гемолиз эритроцитов при портальной гипертензии и дисфункция печени [65]. Тромбоцитопения у больных с жировой дистрофией печени является результатом снижения синтеза в печени тромбopoэтина [243].

Обследование больных при поступлении показало, что у них имеются метаболические нарушения, которые затрагивают все виды обмена веществ – белковый, липидный и углеводный. Эти нарушения проявлялись в достоверно более низком уровне альбуминов и высоком уровне триглицеридов и лактата. Лабораторный мониторинг позволил получить данные показывающие ухудшение ряда показателей биосинтетических и детоксикационных процессов в клетках печени в соматогенный период отравления этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени. Важным для понимания динамики метаболических нарушений явилась оценка уровня ферментов в крови у госпитализированных больных. Отсутствие глубоких морфологических поражений органов позволяет предположить не цитолитический, а метаболический характер ферментемии [62]. Активность фермента АСТ была высокой и у больных с АЖДП, и у больных без АЖДП. И.М. Рослый [59-63] рассматривает повышение активности АСТ, как свидетельство интенсификации цикла трикарбоновых кислот – усиление образования щавелево-уксусной кислоты из аспарагиновой, под влиянием этанола. Причем более высокая активность АСТ у больных с АЖДП может объясняться длительным воздействием этанола на метаболические процессы в клетках печени. Уровни ферментов АЛТ и ГГТП у больных без АЖДП были в пределах нормы, тогда как у больных с АЖДП они были увеличены в 4-5 раз.

Продолжая рассматривать повышение уровня ферментов не как показатель степени повреждения клеточных мембран (цитолитический синдром), а с позиции биохимизма этих ферментов, мы расценивали повышение АЛТ, как свидетельство активации глюкозо-аланинового шунта (трансаминирование аланина в пируват), а ГГТП рассматривался, как индикатор усиленного использования аминокислотно-белкового пула в обменных процессах. Таким образом, повышение этих ферментов указывает на усиленное потребление белков – активацию глюкозо-аланинового шунта и большую доступность тканевых резервов. Метаболический характер ферментемии позволил нам объяснить полученные данные – достоверное прогрессирующее снижение уровня альбумина в соматогенный период отравления. Столь стремительное снижение уровня альбумина на фоне улучшения общего состояния больных объясняется не только усиленным катаболизмом белков, но и ухудшением белоксинтезирующей функции печени. О нарушении биосинтетических процессов свидетельствует достоверное снижение бутирилхолинэстеразы и мочевины. Согласно современным представлениям бутирилхолинэстераза – это белок с коротким периодом полураспада, синтезируемый в печени, что позволяет использовать его как показатель белоксинтезирующей функции печени [16, 44, 67]. Уровень мочевины также снижался ($p=0,007$). Следует указать, что синтез мочевины, которая синтезируется в печени – один из самых энергозатратных процессов организма [69]. Возможно, именно развивающееся энергодефицитное состояние в соматогенный период отравления после длительного злоупотребления этанолом служит причиной нарушения синтеза мочевины. При исследовании протеинограммы больных было выявлено увеличение фракции β -глобулинов. Увеличение фракции β -глобулинов может объясняться компенсаторным увеличением синтеза трансферрина (β -глобулин) в ответ на снижение концентрации гемоглобина у больных с острым отравлением этанолом и сопутствующей алкогольной жировой дистрофией печени в соматогенный период отравления. Снижение альбумина и увеличение фракции β -глобулинов привело к достоверному снижению альбумин-глобулинового коэффициента. Полученные данные указывают на

прогрессирование нарушений белкового обмена у больных с алкогольной жировой дистрофией печени в течение 5 дней заболевания.

Нарушения углеводного обмена, в настоящей работе, были отражены повышением лактата в периферической крови пациентов. Высокий уровень лактата сохранялся на протяжении 5 дней заболевания. Гиперлакемия это еще одно свидетельство тяжелых метаболических нарушений [58, 62]. Причиной повышения лактата также является снижение функциональной емкости печени в результате ее жирового перерождения, вследствие чего страдает детоксицирующая функция, а именно, утилизация лактата [69].

Закономерным было увеличение уровня триглицеридов у пациентов с острым отравлением этанолом и АЖДП. Многочисленные литературные данные указывают на нарушения липидного обмена при длительном воздействии этанола [87, 128, 142, 224, 242, 251]. Повышение концентрации триглицеридов в крови является результатом нарушения β -окисления жирных кислот и активацией липолиза при активации симпато-адреналовой системы. Триацилглицериды, в свою очередь, служат субстратом жировой дистрофии печени.

Определение лабораторного индекса показало, что у больных с АЖДП имеются более высокие его значения в отличие от группы контроля и больных без АЖДП. Высокие значения лабораторного индекса, наряду с данными ультразвукового исследования, подтверждали морфо-функциональное повреждение печени [33].

Помимо метаболических расстройств у больных были выявлены нарушения в системе свободнорадикального окисления – угнетение антиоксидантной системы и повышение активности процессов перекисного окисления липидов, что проявлялось в снижении уровня восстановленного глутатиона, активности глутатион-пероксидазы и каталазы, повышении малонового диальдегида в эритроцитах крови больных. Об активации процессов перекисного окисления липидов неоднократно упоминалось в работах посвященных хроническому воздействию этанола [8, 23, 29, 30, 58, 59, 61, 62, 71]. Также следует отметить, что именно нарушениям глутатионовой антиоксидантной системы отводят одну из

ведущих ролей в формировании алкогольных поражений печени [54, 59, 81, 92, 95, 102, 104, 120, 153, 163, 202, 256]. При исследовании показателей антиоксидантной системы и продуктов процессов перекисного окисления липидов у больных без АЖДП, не выявлено существенных отклонений от группы контроля. Это может свидетельствовать о том, что разовое (однократное) употребление этанола не оказывает существенного влияния на систему свободнорадикального окисления. Проведенное исследование показало сохранение низкой активности антиоксидантной системы в течение 5 дней с момента острого отравления этанолом у больных с фоновой АЖДП. Данные изменения мы склонны трактовать как свидетельство истощения резервов системы антиоксидантной защиты у больных с отравлением этанолом на фоне длительного его злоупотребления. Несостоятельность антиоксидантной системы неизменно приводит к активации ПОЛ. Действительно в эритроцитах этих больных концентрация МДА была высокой на всем протяжении исследования.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что на 3–5 день заболевания у больных с отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени отмечается ухудшение белоксинтезирующей и детоксикационной функции печени (снижение уровня альбуминов, бутирилхолинэстеразы, мочевины). Показано также сохранение нарушений углеводного и липидного обменов (гиперлактатемия, высокий уровень триглицеридов) и несостоятельность антиоксидантной системы на протяжении 5 дней заболевания. Выявленные нарушения могут являться причиной развития тяжелых абстинентных состояний [30, 58, 62, 63, 64, 65].

Следующим этапом настоящей работы была оценка эффективности гепатопротекторной терапии в коррекции выявленных метаболических сдвигов и антиоксидантных нарушений. Важным представлялось оценить влияние гепатопротекторных препаратов и на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с АЖДП. Следует отметить, что работ, посвященных эффективности исследуемых препаратов – адеметионин и комбинированный гепатопротекторный препарат – в терапии острых отравлений этанолом у

больных с сопутствующим алкогольным поражением печени, не проводилось. При оценке клинической эффективности исследуемых гепатопротекторных препаратов мы получили существенное снижение частоты развития алкогольного делирия в группе больных получавших комбинированный гепатопротекторный препарат относительно группы со стандартной терапией ($p=0,02$) и относительно группы больных получавших адеметионин ($p=0,04$), в результате чего снизились сроки лечения больных в этой группе ($p=0,05$). Включение в состав терапии адеметионина не оказало влияния на частоту развития алкогольного делирия, который развился у 30% больных, как и в группе больных, которые получали стандартную терапию. Сравнительная оценка тяжести состояния больных по шкале APACHE-II показала, что использование комбинированного гепатопротекторного препарата в терапии острых отравлений алкоголем у больных с АЖДП обеспечивает быструю динамику уменьшения тяжести органических нарушений. Межгрупповая разница выявлена уже на 3 день лечения относительно группы больных со стандартной терапией ($p=0,000$) и относительно группы больных с адеметионином ($p=0,019$). На наш взгляд, данный факт обусловлен многофакторностью действия комбинированного препарата, которое заключается не только в повышении защитных свойств печени, но и в более быстром восстановлении функционального состояния ЦНС в результате эффективной коррекции метаболических расстройств [1, 4, 31, 39, 70, 82]. Адеметионин показал свое преимущество перед стандартной терапией, по динамике шкалы APACHE-II, только с 5 дня лечения ($p=0,045$).

Проведенное исследование установило факт влияния комбинированного гепатопротекторного препарата на многие звенья метаболизма, что подтверждалось динамикой биохимических показателей. Назначением комбинированного препарата была достигнута быстрая коррекция нарушений углеводного обмена. Уровень лактата в этой группе уже на 3 день был достоверно ниже значений группы больных с базовой терапией ($p=0,004$). Адеметионин не оказывал столь выраженного эффекта в коррекции гиперлактатемии. Причиной выявленной эффективности комбинированного гепатопротекторного препарата

является его метаболическая составляющая. Как было установлено в проведенных ранее исследованиях абстинентные состояния сопровождаются нарушением метаболизма лактата. Ингибирование реакции «лактат – пируват» происходит за счет дефицита окисленного НАД [58, 69]. Введение одного из фрагментов НАД – никотинамида, который включен в состав комбинированного гепатопротекторного препарата, активирует НАД-зависимые ферменты клеток, корректируя, тем самым, лактатацидоз. Существенную роль в коррекции гиперлактатемии играет янтарная кислота (сукцинат) – один из основных компонентов изучаемого гепатопротекторного препарата. Янтарная кислота ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат – фумарат – малат) и снижает тем самым концентрацию лактата и пирувата [4]. При низких концентрациях сукцината восстанавливается пул НАД⁺, при высоких – активируется сукцинатоксидазное окисление и, что также важно, возрастает антиоксидантная функция системы глутатиона [31].

Прогрессирующие нарушения белкового обмена у больных с АЖДП в соматогенный период отравления этанолом, в большей мере, вызваны снижением уровня биоэнергетического обмена в клетке в результате прекращения поступления больших доз экзогенного этанола. В литературном обзоре приведены данные показывающие ухудшение энергетического обеспечения клеток в период абстиненции [58, 63]. Снижение активности начальных этапов ЦТК связывают с недостаточным поступлением субстрата. Вследствии чего, компенсаторно увеличивается активность аминотрансминаз (АЛТ, АСТ), осуществляющих перевод субстратов с аминокислотных резервов на ЦТК [64, 69]. Учитывая низкую активность первых этапов ЦТК [58], применение сукцинатсодержащих препаратов является патогенетически оправданным. Клиническая эффективность препаратов янтарной кислоты определяется ее способностью поддерживать активность сукцинатоксидазного звена ЦТК. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия субстрата – сукцината (янтарной кислоты). Таким образом, янтарная кислота повышает кругооборот ЦТК, увеличивая объем энергии. При

этом за счет работы ЦТК по усеченной схеме (быстрый кластер) реализуется кинетическое преимущество окисления янтарной кислоты. [83]. Положительное действие рибоксина реализуется через активацию пуринэргических рецепторов, что приводит к образованию дополнительного количества энергии [5]. Результаты нашей работы показали высокую эффективность гепатопротекторного препарата, в состав которого включены корректоры клеточного метаболизма – сукцинат, никотинамид, рибоксин. В группе с включением в терапию комбинированного гепатопротекторного препарата мы наблюдали достоверное отличие от других групп по активности АЛТ. На 5 день терапии активность АЛТ в этой группе заметно ниже значений группы больных получавших стандартную терапию ($p=0,010$) и группы больных с адеметионином ($p=0,034$). Напротив, в группе больных, которым проводилась стандартная терапия, выявлена тенденция к увеличению АЛТ на 5 день заболевания. В группе больных леченных адеметионином уровень АЛТ тоже снижался относительно значений больных со стандартной терапией, но менее интенсивно. Эффективность обоих гепатопротекторных препаратов обусловлена, по всей видимости, их мембраностабилизирующим действием. Но за счет того, что своевременная метаболическая коррекция предотвращает активацию глюкозо-аланинового шунта, а следовательно и повышение АЛТ, эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата оказалась выше. В настоящей работе показано, что фармакологическая поддержка системы энергопродукции, активация быстрого метаболического кластера (сукцинатоксидазное окисление), позволяет предотвратить ухудшения белковых нарушений у больных в соматогенный период отравления этанолом. Лечение комбинированным гепатопротекторным препаратом предотвратило снижение уровня альбуминов и АГК на 3 и 5 сутки заболевания. Доказательством благоприятного течения метаболических процессов на фоне лечения комбинированным гепатопротекторным препаратом, является сохранение «катаболического» варианта коэффициента де Ритиса. Таким образом, введение комбинированного гепатопротекторного препарата является

механизмом поддержания энергетической константы, что позволяет предотвратить отток субстратов из аминокислотных резервов.

Согласно литературным данным, длительное употребление этанола приводит к глубоким нарушениям липидного обмена, затрагивающим не только ферментный состав клетки, но и ее генетический материал [127, 128, 136, 140, 142, 143, 147, 170, 181, 194, 211, 242, 247, 250, 251, 252, 255]. Поэтому коррекция этих нарушений достаточно сложна и долгосрочна. Статистически значимое снижение уровня триглицеридов нами получено только при лечении комбинированным гепатопротекторным препаратом на 7 день ($p=0,037$).

Полученные в настоящей работе данные по антиоксидантной эффективности адеметионина совпадают с результатами проведенных ранее исследований. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, под руководством Diaz Belmond (1996 год) [116], у 45 пациентов с алкогольным гепатитом невысокой степени активности было отмечено достоверное увеличение концентрации ВГ и снижение МДА в крови пациентов в результате лечения адеметионином в течении 2-х недель. В исследовании Loguercio и соавторов (1994 год) [168], у 20 пациентов с алкогольным циррозом печени и у 20 пациентов с АЖДП, без признаков цирроза, 2-х недельный курс терапии адеметионином привел к достоверному увеличению исходно низких концентраций ВГ и цистеина в эритроцитах больных. Результаты настоящей работы показывают, что антиоксидантная эффективность адеметионина проявляется уже на 5 день терапии. Комплексный гепатопротекторный препарат сопоставим с адеметионином по своим антиоксидантным свойствам. После начала терапии с использованием как адеметионина, так и комплексного гепатопротекторного препарата, в эритроцитах появлялась тенденция к повышению уровня восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и каталазы и снижению концентрации продуктов ПОЛ уже на 3 сутки от начала терапии. Положительная динамика аналогичных показателей у пациентов, получавших только базисную дезинтоксикационную терапию, отсутствовала. На 5 сутки лечения эти отличия становятся уже достоверными. Таким образом,

включение в состав терапии гепатопротекторных препаратов оказало положительное влияние на систему АОЗ-ПОЛ.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что гепатопротекторная терапия патогенетически оправдана в случае отравления этанолом у больных с сопутствующим алкогольным поражением печени. Повышение уровня лактата, триглицеридов и снижение белковых фракций, синтезируемых в печени, свидетельствует об ухудшении метаболической функции печени в соматогенный период отравления. В этом случае именно использование гепатопротекторных препаратов с метаболической активностью приводит к нормализации функционирования клеток печени, сохранению митохондриальных окислительных процессов, повышению адаптации организма к экстремальному воздействию длительной алкоголизации и является еще одним фактором снижения последствий отравления этанолом. Выяснилось, что сукцинатсодержащий препарат, помимо гепатотропного действия, оказывает выраженное коррегирующее влияние на метаболические расстройства и применение его благоприятно влияет на течение и исход острых отравлений этанолом у больных с АЖДП.

Таким образом, представленные результаты проведенного исследования показывают, что наряду с дезинтоксикационной терапией больным с острым отравлением этанолом и сопутствующей алкогольной жировой дистрофией печени необходимо проводить гепатопротекторную терапию. Преимуществом, в этом случае, обладают комплексные препараты, которые не только восстанавливают целостность печеночных структур, но и коррегируют обменные процессы, в результате чего клиническое течение заболевания проходит более благоприятно, существенно снижается вероятность развития жизнеопасных осложнений и сокращаются сроки лечения.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью клинической картины острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени является наличие признаков хронической алкогольной патологии и высокий риск развития алкогольного делирия (30%), что существенно увеличивает сроки стационарного лечения с $2,1 \pm 0,4$ дней до $8,1 \pm 0,5$ суток ($p < 0,01$).

2. Острые отравления этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени протекают с выраженными нарушениями углеводного, белкового и липидного обменов и свободнорадикального окисления. Это проявилось в повышении уровня лактата ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,05$), снижении общего белка ($p < 0,05$), альбумина ($p < 0,01$), бутирилхолинэстеразы ($p < 0,01$), восстановленного глутатиона ($p < 0,01$), активности глутатион-пероксидазы ($p < 0,05$), каталазы ($p < 0,05$) и повышении малонового диальдегида ($p < 0,05$) при сравнении с данными контрольной группы и больных с острым отравлением этанолом не имеющих сопутствующего алкогольного поражения печени.

3. Соматогенный период отравления острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени характеризуется ухудшением биосинтетической функции печени, что отражается в снижении на 3–5 сутки заболевания уровня альбумина ($p < 0,01$), бутирилхолинэстеразы ($p < 0,01$) и мочевины ($p < 0,01$).

4. Включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени гепатопротекторного препарата – адеметионин, эффективно корректирует антиоксидантные нарушения, что проявляется в увеличении концентрации восстановленного глутатиона ($p < 0,05$), активности глутатион-пероксидазы ($p < 0,05$), каталазы ($p < 0,05$) и снижении на 5 сутки терапии концентрации малонового диальдегида ($p < 0,05$), но не

предупреждает ухудшение белкового и углеводного обменов в соматогенном периоде отравления.

5. Включение в состав терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол, предупреждает ухудшение биосинтетических процессов в печени, что проявилось отсутствием снижения уровня альбуминов и мочевины на 3 и 5 день заболевания, эффективным снижением уровня аланинаминотрансферазы и лактата на 3 день терапии ($p<0,01$), снижением триацилглицеридов на 7 день терапии ($p<0,05$) и оказывает антиоксидантное действие, что приводит к увеличению концентрации восстановленного глутатиона ($p<0,05$), активности глутатион-пероксидазы ($p<0,05$), каталазы ($p<0,05$) и снижению концентрации малонового диальдегида ($p<0,05$).

6. Коррекция метаболических нарушений с помощью комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол, оказывает положительное влияние на клиническое течение острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени, что проявляется снижением частоты развития алкогольного делирия с 30% до 16% и сокращением сроков лечения с 8,8 суток до 6 дней.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оказании помощи больным с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени важно определять длительность приема алкоголя и наличие признаков хронического алкоголизма у больного (тест CAGE, шкала ПАС, сетка LeGo). Полученные данные помогут дифференцированно подходить к организации наблюдения и тактики лечения больных.

2. Наличие у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени указаний на отягощенный алкогольный анамнез (наличие признаков хронического алкоголизма и «запоя») и выявленные метаболические нарушения (гиперлактатемия, трансаминаземия) предполагают высокий риск развития алкогольного делирия. Поэтому следует обращать особое внимание организации наблюдения за больными и готовности оказания соответствующей медицинской помощи. Объем обследования больных должен обеспечить достаточную информативность о динамике метаболических нарушений.

3. Особенности лабораторной диагностики метаболических нарушений у больных с острым отравлением этанолом и алкогольной жировой дистрофией печени заключаются в назначении дополнительного обследования – определение уровня лактата, альбуминов, бутирилхолинэстеразы, триацилглицеридов и активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ, ГГТП).

4. В комплекс терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени, при наличии метаболических нарушений – гиперлактатемия и трансаминаземия (повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП в пределах трех-пятикратного увеличения) показано назначение гепатопротекторной терапии. Рекомендовано назначение инфузионного комбинированного гепатопротекторного препарата – ремаксол. Ремаксол вводится в дозе 10 мл на кг массы тела в сутки внутривенно капельно со скоростью 40-60 капель в минуту в два приема с интервалом 12 часов.

Рекомендуемый курс терапии 5-7 дней, при нормализации уровня лактата и отсутствии признаков ухудшений белкового обмена (снижение концентрации альбумина и бутирилхолинэстеразы). Также больным рекомендовано продолжить амбулаторное лечение и наблюдение у нарколога и гепатолога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГК	—	Альбумин-глобулиновый коэффициент
АДГ	—	Алкогольдегидрогеназа
АЛТ	—	Аланинаминотрансфераза
АльдГ	—	Альдегиддегидрогеназа
АМРК	—	АМФ-активируемая протеинкиназа
АОЗ	—	Антиоксидантная защита
АПП	—	Алкогольное поражение печени
АПТВ	—	Активированное парциальное тромбиновое время
АЖДП	—	Алкогольная жировая дистрофия печени
АСС	—	Ацетил-КоА карбоксилаза
АСТ	—	Аспартатаминотрансфераза
АТФ	—	Аденозинтрифосфат
АФК	—	Активные формы кислорода
АЦД	—	Ацетальдегид
Ацетил-КоА	—	Ацетилкоэнзим А
БуХЭ	—	Бутирилхолинэстераза
ВГ	—	Восстановленный глутатион
ГАШ	—	Глюкозо-аланиновый шунт
ГГТП	—	Гамма-глутамилтранспептидаза
ГП	—	глутатионпероксидаза
ЖКТ	—	Желудочно-кишечный тракт
КОС	—	Кислотно-основное состояние
ЛИ	—	Лабораторный индекс
ЛИИ	—	Лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПВП	—	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	—	Липопротеиды низкой плотности
МДА	—	Малоновый диальдегид
МНН	—	Международное непатентованное название
НАД	—	Никотинамидадениндинуклеотид
НАДН	—	Никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ	—	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ООЭ	—	Острое отравление этанолом
ПАС шкала	—	Шкала постинтоксикационных алкогольных состояний
ПОЛ	—	Перекисное окисление липидов
ПТИ	—	Протромбиновый индекс

СОЭ	—	Скорость оседания эритроцитов
ТГ	—	Триглицериды
УДХК	—	Урсо-дезоксихолиевая кислота
ФГ	—	Фибриноген
ХС	—	Холестерин
ЦНС	—	Центральная нервная система
ЦТК	—	Цикл трикарбоновых кислот
ЩФ	—	Щелочная фосфатаза
APACHE-II	—	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
CAGE тест	—	Тест «Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener»
CYP2E1	—	Цитохром P450 2E1
FAEEs	—	Этиловые эфиры жирных кислот
HCT	—	Гематокрит
HGB	—	Гемоглобин
HSC	—	Активированные звездчатые клетки печени
LPS	—	Липополисахарид
PLT	—	Тромбоциты
SAM	—	S-аденозилметионин
TLR 4	—	Толл-подобный рецептор 4
TNF- α	—	Фактор некроза опухолей α
RBC	—	Эритроциты
WBC	—	Лейкоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехнович, А.В. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами / А.В. Алехнович, К.К. Ильяшенко, А.Н. Ельков [и др.] // Общая реаниматология. – 2009. – №1. – С. 58–61.
2. Анохина, И.П. Структура и функция α_2 -адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости / И.П. Анохина, Н.Л. Векшина, В.А. Томилин // Наркология. – 2008. – № 1. – С. 22–28.
3. Афанасьев, В.В. Алкогольный абстинентный синдром / В.В. Афанасьев. – СПб.: «Интермедика», 2002. – 346 с.
4. Афанасьев, В.В. Клиническая фармакология реамберина / В.В. Афанасьев. – СПб.: «Интермедика», 2004. – 50 с.
5. Афанасьев, В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии / В.В. Афанасьев. – СПб.: «Интермедика», 2005. – 35 с.
6. Балашов, А.М. Система ГАМК и алкоголь: существует ли «этанольный рецептор»? / А.М. Балашов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Алкоголизм, приложение к журналу. – 2007. – №1. – С. 56–62.
7. Баринская, Т.О. Скорость элиминации этанола (β_{60} , β -slope) у разных возрастных групп после приема умеренной и большой доз алкоголя / Т.О. Баринская, А.В. Смирнов, Е.М. Саломатин, А.И. Шаев // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – №5. – С. 21–27.
8. Батунова, И.В. Применение гипохлорида натрия в комплексном лечении острых отравлений этанолом с учетом преморбидного фактора: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.20 / Батунова Ирина Викторовна. – Москва, 2007. – 131 с.
9. Безбородова, О.А. Оценка детоксицирующего действия препарата Ремаксол на модели токсикоза, индуцированного цисплатином / О.А. Безбородова [и

- др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – №3. – С. 26–31.
- 10.Белоновская, Е.Б. Профилактическое применение новых производных урсодезоксихолевой кислоты при экспериментальном алкогольном стеатогепатите / Е.Б. Белоновская, Е.Е. Нарута, О.Я. Лукивская [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 1. – С. 25–29.
 - 11.Белякин, С.А. Алкогольная болезнь печени: дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.05 / Белякин Сергей Анатольевич. – Москва, 2009. – 416 с.
 - 12.Бонитенко, Е.Ю. Современные направления фармакотерапии острой алкогольной интоксикации. / Е.Ю. Бонитенко, С.А. Куценко // Токсикологический вестник. – 2004. – №4. – С. 2–10.
 - 13.Бонитенко, Ю.Ю. Острые отравления алкоголем (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Ю.Ю. Бонитенко, Г.А. Ливанов, Е.Ю. Бонитенко [и др.] – СПб.: ИИЦ «Балтика», 2003. – 48 с.
 - 14.Бонитенко, Ю.Ю. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Ю.Ю. Бонитенко, Г.А. Ливанов, Е.Ю. Бонитенко [и др.] – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 224 с.
 - 15.Бородкина, Л.Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система / Л.Е. Бородкина, И.Н. Тюренков, В.В. Ковтун // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – № 3 – С. 75–79.
 - 16.Боронец, В.Ю. Холинэстераза как маркер тяжести поражения печени при циррозе у больных с алкогольной зависимостью / В.Ю. Боронец, Н.Н. Теребилина, Т.Н. Алябьева [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: материалы Российской конференции, посвященной 80-летию со дня рождения Р.И. Лившица. – Челябинск, 2009. – С. 170–174.
 - 17.Ведрова, Н.Н. Метадоксил в комплексном лечении алкогольных поражений печени / Н.Н. Ведрова, Н.Ю. Гнездилова // Клиническая медицина. – 2001. – Т. 79. – № 4. – С. 56–58.

- 18.Вострикова, Н.Ю. Интенсивная терапия реамберином, как фактор предотвращающий переход острого алкогольного гепатита в панкреонекроз / Н.Ю. Вострикова, В.П. Сухоруков, Е.П. Бойко // Вятский медицинский вестник. – 2007. – №4. – С. 88–89.
- 19.Высокогорский, В.Е. Характеристика обмена глутатиона при алкогольном абстинентном синдроме / В.Е. Высокогорский, Е.С. Ефременко, И.Е. Грицаев // Наркология. – 2006. – № 8. – С. 59–61.
- 20.Гаврилова, А.Р. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов / А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С.21–24.
- 21.Галанкин Л.Н. Синдром отмены алкоголя / Л.Н. Галанкин, Г.А. Ливанов – СПб, 2003. – 30 с.
- 22.Гейвандова, Н.И. Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени / Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Л.И. Малыхина, С.Ш. Рогова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №27. – 2006. – Т.16. – №1. – С. 67–69.
- 23.Глушков, С.И. Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.20 / Глушков Сергей Иванович. – СПб, 2007. – 287 с.
- 24.Голощاپов, И.В. Формирования согласия на лечение у больных с зависимостью от алкоголя: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27. / Голощاپов Игорь Владимирович. – Москва, 2010. – 180 с.
- 25.Долго-Сабуrow, В.Б. О роли окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола / В.Б. Долго-Сабуrow, А.Н. Петров, В.А. Беляев // Токсикологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 6–11.
- 26.Долго-Сабуrow, В.Б. Центральные нейрoхимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы) / В.Б. Долго-Сабуrow, А.Н. Петров, Д.С.

- Лисицкий, В.А. Беляев // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2011. – Т.12. – С. 1423–1436.
- 27.Дудко, Т.Н. Опыт применения берлитиона в комплексном лечении и реабилитации больных с алкоголизмом // Т.Н. Дудко и [др.] // Наркология. – 2004. – №11. – С. 33–40.
- 28.Дунаев, В.В. Механизм действия рибоксина / В.В. Дунаев, В.С. Тишкин, Е.И. Евдокимов // Фармакол. Токсикология. – 1989. – Т.52. – №6. – С.56–58.
- 29.Ефременко, Е.С. Свободнорадикальное окисление при развитии алкогольной абстиненции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Ефременко Евгений Сергеевич. – Челябинск, 2006. – 23 с.
- 30.Зайковский, В.В. Детоксикация при острых отравлениях этанолом, осложненных алкогольным абстинентным синдромом или алкогольным делирием: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04. / Зайковский Виталий Викторович. – Москва, 2010. – 157 с.
- 31.Ивницкий, Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. / Ю.Ю. Ивницкий. – СПб., 1998. – 82 с.
- 32.Исаков, В.А. Сукцинатсодержащий препарат Реамберин – средство патогенетической терапии острых и хронических вирусных поражений печени / В.А. Исаков, В.Г. Радченко, А.А. Шульдяков, А.Л. Коваленко [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 4. – С. 68–71.
- 33.Калачнюк Т.Н. Оценка тяжести течения и эффективности терапии лекарственных гепатитов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. / Калачнюк Татьяна Николаевна. – Москва, 2011. – 129 с.
- 34.Комкова, И.И. Новые направления в изучении алкогольной болезни печени / И.И. Комкова, М.С. Жаркова, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2011. – Т.21 (№6). – С. 33-41.
- 35.Королук, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

- 36.Кошкина, Е.А. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России / Е. А. Кошкина, Н. И. Павловская, Р. И. Ягудина [и др] // Наркология. – 2009. – № 11. – С. 24–31.
- 37.Кучерявый, Ю.А. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения (учебное пособие для врачей) / Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов – Москва: ФортеПринт, 2012. – 36 с.
- 38.Лелевич, С.В. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтоксикационного синдрома / С.В. Лелевич, Е.М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74 (№2). – С. 29-33.
- 39.Ливанов, Г.А Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – №5. – С. 1–4.
- 40.Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. – М.: МИА, 2008. – 576 с.
- 41.Лужников, Е.А. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов / Е.А. Лужников. – Москва: МИА, 2010 – 304 с.
- 42.Лужников, Е.А. Особенности детоксикационной терапии при острых отравлениях этанолом с учетом преморбидного фактора / Е.А. Лужников, С.И. Петров, Б.В. Давыдов [и др.] // Токсикологический вестник. – 2007. – № 2 – С.16–24.
- 43.Лужников, Е.А. Федеральные клинические рекомендации по лечению отравлений этанолом / Е.А. Лужников, А.В. Сабаев, А.С. Ливанов, Е.Ю. Бонитенко. – Москва, 2013. – 50 с.
- 44.Луфт, В.М. Клиническое питание в интенсивной терапии. Практическое руководство / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко. – СПб., 2002 – 176 с.
- 45.Маевская, М.В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21. – №1. – С. 4-10.

- 46.Мазина, Н.К. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа / Н.К. Мазина, П.В. Мазин, Д.С. Суханов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 1. – С. 56–61.
- 47.Маркова И.В. Клиническая токсикология детей и подростков. / И.В. Маркова, В.В. Афанасьев, Э.К. Цибульский, Н.В. Неженцев. – СПб.: Интермедика, 1998. – Т.1. – 302 с.
- 48.Матвеев, А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. / А.В. Матвеев. – Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. – 384 с.
- 49.Мехтиев, С.Н. Алкогольная болезнь печени. Часть 1. Алкогольный гепатоз и алкогольный гепатит (клиника, диагностика, принципы терапии). (Главы с 1 по 5 учебно-методического пособия, предназначенного для слушателей ординатуры, факультета руководящего состава академии) / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский [и др.]. – СПб.: ВМедА, 2004. – С. 63.
- 50.Могош, Г. Острые отравления / Г. Могош. – Бухарест, 1984. – 573 с.
- 51.Никитин, И.Г. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени / И.Г. Никитин, И.Е. Байкова, В.М. Волынкина [и др.] // РЖГГК. – 2009. – № 1. – С. 53–58.
- 52.Николаенко, В.Н. Количественная характеристика потребления этанола при развитии разных типов течения алкогольной болезни / В.Н. Николаенко // Наркология. – 2002. – № 12. – С. 8–10.
- 53.Огурцов, П.П. Материалы Всерос. форума «Алкоголь и здоровье населения России 1900–2000» / П.П. Огурцов, А.Б. Покровский, А.Е. Успенский. – Москва, 1998. – С.167–173.
- 54.Оковитый, С.В., Гепатопротекторы / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.

- 55.Онищенко, Г.Г. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013.– 176 с.
- 56.Орлов, Ю.П., Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости / Ю.П. Орлов, В.Н. Лукач, С.И. Филиппов [и др.] // Хирургия журнал им. Пирогова Н.И. – 2012. – №2. – С. 64–69.
- 57.Остапенко, Ю.Н. Отравления алкоголем и суррогатами. Диагностика и неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе. / Ю.Н. Остапенко, Е.В. Елькис // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82 (№1). – С. 18–24.
- 58.Павлова, С.В. Алкогольный абстинентный синдром: клиническая картина метаболических нарушений и прогноз осложнений: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Павлова Светлана Валерьевна. – Красноярск, 2010. – 147 с.
- 59.Панченко, Т.Н. Влияние тиоктовой кислоты и мелатонина на глутатионовую антиоксидантную систему и активность некоторых NADPH-генерирующих ферментов в печени и сыворотке крови крыс при хронической алкогольной интоксикации / Л.Ф. Панченко, Т.Н. Попова, Т.И. Рохманова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – №2. – С. 23–26.
- 60.Подымова, С.Д. Современные возможности клинического применения α -липоевой кислоты у больных хроническими заболеваниями печени / С.Д. Подымова // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 11. – С. 37–38.
- 61.Попова, Т.Н. Оксидативный статус, содержание цитрата и активность аконитатгидратазы в тканях крыс при хронической алкогольной интоксикации / Т.Н.Попова, А. В. Семенихина, О. А. Сафонова [и др.] // Наркология. – 2008. –№ 5. – С. 34–37.

62. Рослый, И.М. Биохимия и алкоголизм (I): метаболические процессы при алкоголизме / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, В. Р. Агаронов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 2. – С. 70–79.
63. Рослый, И.М. Биохимия и алкоголизм (II): биохимические показатели при тяжелом алкогольном синдроме / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, Р. Р. Ахметов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 3. – С. 69–78.
64. Рослый, И.М. Биохимия и алкоголизм (III): длительная алкоголизация как механизм развития белковой дистрофии / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, В. Р. Агаронов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 4. – С. 70–80.
65. Рослый, И.М. Биохимия и алкоголизм (IV): типовые клинико-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, В. Р. Агаронов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 5. – С. 46–56.
66. Рослый, И.М. Биохимия и алкоголизм (V): развитие белковой дистрофии и патогенез алкоголизма / И. М. Рослый, С. В. Абрамов, Т. А. Шипико [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 6. – С. 59–66.
67. Саватеев, А.В. Состояние холинэргической системы и активность холинэстеразы как биохимический маркер поражений печени при острой интоксикации алкоголем / А.В. Саватеев, К.Н. Комяк, В.В. Афанасьев [и др.] // 1-й Съезд токсикологов России: тез. Докл. – М., 1998. – С. 204.
68. Савельев, Д.В. Сравнительная характеристика синдрома отмены у больных алкоголизмом в г. Москве в 1965, 1985, 2005 гг. / Д.В. Савельев, Е.М. Новиков, А.Н. Булатников // Вопросы наркологии. – 2007. – № 3. – С. 33–43.
69. Северин, Е.С. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 768 с.
70. Семиголовский, Н.Ю. Антигипоксанты в анестезиологии и реаниматологии: автореф. дис. ... д - ра. мед. наук: 14.00.37 / Семиголовский Никита Юрьевич. – СПб., 1997. – 42 с.
71. Сергеев, О.В. Патогенез и течение эндотоксикоза у больных в критических состояниях с острыми тяжелыми отравлениями этанолом, пути его

предупреждения и коррекции: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.20. / Сергеев Олег Владимирович. – СПб., 2004. – 153 с.

72. Сиволап, Ю.П. Алкогольная болезнь мозга (к вопросу систематики металкольных психозов) / Ю. П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – № 5. – С. 4–9.
73. Смирнова, Л.М. Отношение структурных фракций воды в крови и головном мозге крыс как показатель повреждающего действия этанола / Л.М. Смирнова, Н.Ф. Фаращук // Наркология. – 2008. – №3. – С. 41–44.
74. Сологуб, Т.В. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) / Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева // Вестн СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2009. – №2. – С. 1–8.
75. Сологуб, Т.В. Риск неблагоприятных исходов при фармакологическом анализе и оценке безопасности ремаксола в терапии хронических вирусных поражений печени / Т.В. Сологуб, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 1–4.
76. Софронов, Г.А. Экстремальная токсикология: учебник / под ред. Г.А. Софронова, М.В. Александрова. – СПб.: «ЭЛБИ», 2012. – 255 с.
77. Стельмах, В.В. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений / В.В. Стельмах, В.К. Козлов [и др.] // Клиническая медицина/ – 2012. – № 6/ – С. 66–70.
78. Суханов, Д.С. Цитопротекторная активность сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени в эксперименте / Д.С. Суханов, А.Л. Коваленко, М.Г. Романцов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 8. – С. 35–39.
79. Трахтенберг, И.М. Современные аспекты применения α -липоевой кислоты при экзогенных токсических воздействиях / И.М. Трахтенберг, О.В. Ермакова, И.П. Лубянова // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С 27–31.

80. Уваров, И. А. Современное состояние проблемы алкогольных психозов (аналитический обзор) / И. А. Уваров // Наркология. – 2009. – № 1. – С. 75–94.
81. Фамзова, Л.П. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных алкогольным стеатогепатитом / Л.П. Фамзова, Н.А. Власова, Т.И. Веревкина, Э.Г. Габдрахимова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т.16 (№1). – С. 73–75.
82. Фуфаев, Е.Е. Детоксикационная и антиоксидантная активность реамберина в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких / Е.Е. Фуфаев, А.Н. Тулупов // Хирургия Журнал им. Пирогова Н.И. – 2012. – № 4. – С. 43–47.
83. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена / В.А. Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №4. – С. 61–64.
84. Халтурина, Д.А. Алкогольная политика: мировой опыт и российские реалии / Д.А. Халтурина // Наркология. – 2007. – № 5. – С. 10–18.
85. Циммерман, Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2004. – №7. – С. 9–14.
86. Шабанов, П.Д. Активация этанолом механизмов мозгового подкрепления / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Ш.К. Мещеров // Наркология. – 2002. – №6. – С. 8–11.
87. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 862 с.
88. Шульпекова, Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю.О. Шульпекова // Фарматека. – 2007. – №6 – С. 48–53.

89. Яковлев, А.Ю. Инфузионная терапия у больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой / А.Ю. Яковлев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 82–86.
90. Addolorato, G. Energy expenditure, substrate oxidation, and body composition in subjects with chronic alcoholism: new findings from metabolic assessment / G. Addolorato, E. Capristo, A.V. Greco [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1997. – Vol. 21(6). – P. 962–967.
91. Albano, E Immune mechanisms in alcoholic liver disease / E. Albano, M. Vidali // Genes Nutr. – 2010. – Vol. 5 (2). – P. 141–147.
92. Albano, E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease / E. Albano // Mol. Aspects Med. – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 9–16.
93. Arosio, B. Changes in expression of the albumin, fibronectin and type I procollagen genes in CCl₄-induced liver fibrosis: effect of pyridoxol L, 2-pyrrolidon-5 carboxylate / B. Arosio, D. Santambrogio, N. Gagliano, G. Annoni // Pharmacol Toxicol. – 1993. – Vol. 73 (6). – P. 301–304.
94. Arteel, G. Advances in alcoholic liver disease / G. Arteel, L. Marsano, C. Mendez [et al.] // Best Pract Res Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17 (4). – P. 625–647.
95. Bardag-Gorce, F. Proteasom inhibitor treatment in alcoholic liver disease / F. Bardag-Gorge // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17 (20). – P. 2558–2562.
96. Bataller, R. Liver fibrosis / R. Bataller, D.A. Brenner // J. Clin Invest. – 2005. – Vol. 115 (2) – P. 209–218.
97. Biewenga, G.P. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid / G.P. Biewenga, G.R. Haenen, A. Bast // Gen. Pharmacol. – 1997. – Vol. 29 (3) – P. 315–331.
98. Bjelakovic, G. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis / G. Bjelakovic, D. Nikolova, R.G. Simonetti, C. Gluud // Lancet. – 2004. – Vol. 364 (9441) – P. 1219–1228.
99. Burczynski, F.J. Silymarin and hepatoprotection / F.J. Burczynski, G. Wang, D. Nguyen [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2012. – Vol. 37 (1) – P. 6–10.

100. Caballería, J. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver / J. Caballería, A. Parés, C. Brú C [et. al.] // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28 (1) – P. 54–60.
101. Cederbaum, A.I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury / Arthur I Cederbaum // J. World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 6 (11): – P. 1366–1376.
102. Chen, Y.L. Antioxydative status of patients with alcoholic liver disease in southeastern Taiwan / Y.L. Chen, L.J. Chen, M.J.Bair [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 117 (8). – P. 1063–1070.
103. Chu, J. Chronic ethanol exposure causes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in immature central nervous system neurons / J. Chu, M. Tong, S.M. de la Monte // Acta Neuropathol. – 2007. – Vol.13 (6). – P. 659–673.
104. Conde de la Rosa, I. Hepatocyte oxidant stress and alcoholic liver disease / I. Conde de la Rosa, H. Moshage, N. Niesto // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2008. – Vol. 100 (3). – P. 156–163.
105. Cortez-Pinto, H. Lack of effect of colchicine in alcoholic cirrhosis: final results of a double blind randomized trial / H. Cortez-Pinto, P. Alexandrino, M.E. Camilo [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 377–381.
106. Crabb, D.W. Ethanol metabolism / D.W. Crabb, W.F. Bosron, T.K. Li // Pharmacol. Ther. – 1987. – Vol. 34 (1). – P. 59–73.
107. Cubero, F.J. Alcohol and liver fibrosis / F.J. Cubero, R. Urtasun, N. Nieto // Semin Liver Dis. – 2009. – Vol. 29 (2). – P. 211–221.
108. Darke, S. Toxicology, circumstances and pathology of deaths from acute alcohol toxicity / S. Darke, J. Duflou, M. Torok // J. Forensic Leg Med. – 2013. – Vol. 20 (8). – P.1122–1125.
109. Das, S.K. Effects of long term ethanol consumption on cell deah in liver / S.K. Das, D.M. Vasudevan // Indian J.Clin.Biochem. – 2011. – Vol. 26 (1). – P. 84–87.

110. Das, S.K. Protective effect of resveratrol and vitamin E against ethanol-induced oxidat / S.K. Das, S. Mukherjee, G. Gupta [et al.] // Indian J. Biochem. Biophys. – 2010. – Vol. 47 (1). – P. 32–37.
111. Davis, K.M. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism / K.M. Davis, J.Y. Wu // J. Biomed Sci. – 2001. – Vol. 8 (1) – P. 7–19.
112. de la Maza, M.P. Effects of long-term vitamin E supplementation in alcoholic cirrhotics / M.P. de la Maza, M. Petermann, D. Bunout, S. Hirsch // J. Am Coll Nutr. – 1995. – Vol. 14 (2). – P. 192–196.
113. Deitrich, R. Oxidation of ethanol in the brain and its consequences/ R. Deitrich, S. Zimatkin, S. Pronko // Alcohol Res Health. – 2006. – Vol. 29 (4). – P. 266–273.
114. Deng, X.S. Putative role of brain acetaldehyde in ethanol addiction / X.S. Deng, R.A. Deitrich // Curr Drug Abuse Rev. – 2008. – Vol. 1 (1). – P.3–8.
115. Dey, A. Alcohol and oxidative liver injury / A. Dey, A. Cederbaum // Hepatology. – 2006. – Vol. 43 (2 Suppl 1). – P. 63–74.
116. Diaz Belmont ParenteralS-adenosylmethioninecompared to placebos in the treatment of alcoholicliverdiseases / A. Diaz Belmont, R. Dominguez Henkel, F. Uribe Ancira // An Med Interna. – 1996. – Vol. 13 (1). – P. 9–15.
117. Ding, W.X. Autophagy reduces acute ethanol-induced hepatotoxicity and steatosis in mice / W.X. Ding, M. Li, X. Chen [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139 (5). – P. 1740–1752.
118. Dominguez, M. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis / M. Dominguez, R. Miquel, J. Colmenero J [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136 (5). – P. 1639–1650.
119. Donohue, T.M.Jr. Autophagy and ethanol-induced liver injury / T.M.Jr. Donohue // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 14 (10). – P. 1178–1185.
120. Dus, K.S. Evaluated of blood oxidative stress-related parameters in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease / K.S. Dus, V.

- Balakrishnan, S. Mukherjee [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 68 (4). – P. 323–334.
121. Esfandiari, F. Epigenetic regulation of hepatic endoplasmic reticulum stress pathways in the ethanol-fed cystathionine beta synthase-deficient mouse / F. Esfandiari, V. Medici, D.H. Wong [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51 (3). – P. 932–941.
 122. Farfán Labonne, B.E. Acetaldehyde-induced mitochondrial dysfunction sensitizes hepatocytes to oxidative damage / B.E. Farfán Labonne, M. Gutiérrez, L.E. Gómez-Quiroz [et al.] // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2009. – Vol. 25 (6). – P. 599–609.
 123. Feldstein, A.E. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis / A.E. Feldstein, G.J. Gores // *Front Biosci.* – 2005. – Vol. 1 (10) – P. 3093–3099.
 124. Ferenci, P. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver / P. Ferenci, B. Dragosics, H. Dittrich [et al.] // *J. Hepatol.* – 1989. – Vol. 9 (1). – P. 105–113.
 125. Fernández, A. Mitochondrial S-adenosyl-L-methionine transport is insensitive to alcohol-mediated changes in membrane dynamics / A. Fernández, A. Colell, F. Caballero [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2009. – Vol. 33 (7). – P. 1169–1180.
 126. Friedman, S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / S.L. Friedman // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134 (6). – P. 1655–1569.
 127. Galli, A. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. A novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver / A. Gall, J. Pinaire, M. Fischer [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276(1). – P. 68–75.
 128. García-Villafranca, J. Ethanol consumption impairs regulation of fatty acid metabolism by decreasing the activity of AMP-activated protein kinase in rat liver / J. García-Villafranca, A. Guillén, J. Castro // *Biochimie.* – 2008. – Vol. 90 (3). – P. 460–466.

129. Gheorghin, M. Ethanol-induced dysfunction of hepatocytes and leukocytes in patients without liver failure / M. Gheorghin, C. Bara, D. Pasarica [et al.] // Roum. Arch. Microbiol. Immunol. – 2004. – Vol. 63 (1-2). – P. 5–33.
130. Giordano, F.G. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure / F.G. Giordano // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115 (3). – P. 500–508.
131. Gómez-Quiroz, L. Interleukin 8 response and oxidative stress in HepG2 cells treated with ethanol, acetaldehyde or lipopolysaccharide / L. Gómez-Quiroz, L. Bucio, V. Souza [et al.] // Hepatol. Res. – 2003. – Vol. 26 (2). – P. 134–141.
132. Haorah, J. Alcohol-induced oxidative stress in brain endothelial cells causes blood-brain barrier dysfunction / J. Haorah, B. Knipe, J. Leibhart [et al.] // J Leukoc Biol. – 2005. – Vol. 78 (6). – P. 1223–1232.
133. Hashemi, S.J. A Placebo-Controlled Trial of Silymarin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. J. Hashemi, E. Hajiani, E. H. Sardabi // Hepatitis Monthly. – 2009. – Vol. 9 (4). – P. 265–270.
134. Hatton, J. Drinking pat dependency and life-time drinking history in all related liver disease / J. Hatton, A. Burton, H. Nash [et al.] // Addiction. – 2009. – Vol. 104 (4). – P.587–589.
135. Holford, N.H. Clinical pharmacokinetics of ethanol / N.H. Holford // Clin Pharmacokinet. – 1987. – Vol. 13 (5). – P. 273–292.
136. Hritz, I. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88 / I. Hritz, P. Mandrekar, A. Velayudham [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 48 (4). – P. 1224–1231.
137. Inokuchi, S. Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steatohepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice / S. Inokuchi, H. Tsukamoto, E. Park [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2011. – Vol. 35 (8). – P. 1509–1518.
138. Israel, Y. Acetate-mediated effects of ethanol / Y. Israel, H. Orrego, F.J. Carmichael // Alcohol Clin Exp Res. – 1994. – Vol. 18 (1). – P. 144–148.

139. Jeong, W.I. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis / W.I. Jeong, O. Park, B. Gao // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134 (1). – P. 248–258.
140. Jeong, W.I. Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver / W.I. Jeong, D. Osei-Hyiaman, O. Park [et al.] // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 7 (3). – P. 227–235.
141. Jeong, W.I. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity / W.I. Jeong, O. Park, S. Radaeva, B. Gao // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44 (6). – P. 1441–1451.
142. Ji, C. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model / C. Ji, C. Chan, N. Kaplowitz // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45 (5). – P. 717–724.
143. Ji, C. Role of TNF-alpha in ethanol-induced hyperhomocysteinemia and murine alcoholic liver injury / C. Ji, Q. Deng, N. Kaplowitz // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40 (2). – P. 442–451.
144. Joshi-Barve, S. Inhibition of proteasome function leads to NF-kappaB-independent IL-8 expression in human hepatocytes / S. Joshi-Barve, S.S. Barve, W. Butt [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38 (5). – P. 1178–1187.
145. Jung, Y.S. Alleviation of alcoholic liver injury by betaine involves an enhancement of antioxidant defense via regulation of sulfur amino acid metabolism / Y.S. Jung, S.J. Kim, Kwon do Y [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 292–298.
146. Kanbak, G. Preventive effect of betaine on ethanol-induced membrane lipid composition and membrane ATPases / G. Kanbak, F. Akyuz, M. Inal // *Arch. of toxicol.* – 2001. – Vol. 75 (3). – P. 59–61.
147. Kang, X. Zinc supplementation reverses alcohol-induced steatosis in mice through reactivating hepatocyte nuclear factor-4alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha / X. Kang, W. Zhong, J. Liu [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50 (4). – P. 1241–1250.

148. Karaa, A. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model / Karaa, A. K.J. Thompson, I.H. McKillop [et al.] // *Shock*. – 2008. – Vol. 30 (2). – P. 197–205.
149. Kendrick, S.F. Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis / S.F. Kendrick, G. O'Boyle, J. Mann [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51 (6). – P. 1988–1997.
150. Kennedy, N.P. Ethanol metabolism and alcoholic liver disease / N.P. Kennedy, K.F. Tipton // *Essays Biochem*. – 1990. – Vol. 25. – P. 137–195.
151. Kershenobich, D. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver / D. Kershenobich, F. Vargas, G. Garcia-Tsao [et al.] // *N Engl J Med*. – 1988. – Vol. 318 (26). – P. 1709–1713.
152. Khanna, J.M. Ethanol metabolism / J.M. Khanna, Y. Israel // *Int Rev Physiol*. – 1980. – Vol. 21. – P. 275–315.
153. Kharbanda, K.K. Alcoholic liver disease and methionine metabolism / K.K. Kharbanda // *Semin Liver Dis*. – 2009. – Vol. 29 (2). – P. 155–165.
154. Kharbanda, K.K. Betaine attenuates alcoholic steatosis by restoring phosphatidylcholine generation via the phosphatidylethanolamine methyltransferase pathway / K.K. Kharbanda, M.E. Mailliard, C.R. Baldwin [et al.] // *J. Hepatol*. – 2007. – Vol. 46 (2). – P. 314–321.
155. Ki, S.H. Combined metadoxine and garlic oil treatment efficaciously abrogates alcoholic steatosis and CYP2E1 induction in rat liver with restoration of AMPK activity / S.H. Ki, J.H. Choi, C.W. Kim, S.G. Kim // *Chem Biol Interact*. – 2007. – Vol. (2). – P. 80–90.
156. Kishi, T Ubiquinone redox cycle as cellular antioxidant defence system / T. Kishi, T. Takashi, A. Usui // *Biofactors*. – 1999. – V.10. (2). – P. 31–38.
157. Lands, W.E. Alcohol and energy intake / W.E. Lands // *Am J Clin Nutr*. – 1995. – Vol. 62(5 Suppl). – P. 1101–1106.
158. Lee, S.L. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism / S.L. Lee, G.Y. Chau,

- C.T. Yao, C.W. Wu, S.J. Yin // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2006. – Vol. 30 (7). – P.1132–1142.
159. Lee, T.D. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis // T.D. Lee, M.R. Sadda, M.H. Mendler [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2004. – Vol. 28 (1). – P. 173–181.
 160. Leggio, L. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease / L. Leggio, G.A. Kenna, A. Ferrulli [et al.] // *Hum Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26 (8). – P. 554–559.
 161. Lemmers, A. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease / A. Lemmers, C. Moreno, T. Gustot [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49 (2). – P. 646–657.
 162. Levitt, M.D. First-pass metabolism of ethanol is negligible in rat gastric mucosa / M.D. Levitt, J. Furne, E. DeMaster // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1997. – Vol. 21 (2). – P. 293–297.
 163. Lieber, C.S. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years / C.S. Lieber // *Rocz Akad Med Bialymst.* – 2005. – Vol. 50. – P. 7–20.
 164. Lieber, C.S. Perspectives: do alcohol calories count? / C.S. Lieber // *Am J. Clin Nutr.* – 1991. – Vol. 54 (6). – P. 976–982.
 165. Lieber, C.S. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon / C.S. Lieber, S.J. Robins, J. Li [et al.] // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106 (1). – P. 152–159.
 166. Lieber, C.S. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons / C.S. Lieber, M.A. Leo, Q. Cao [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 37 (4). – P. 336–339.
 167. Lieber, C.S. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease / C.S. Lieber, D.G. Weiss, R. Groszmann [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2003. – Vol. 27 (11). – P. 1765–1772.

168. Loguercio, C. Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease / C. Loguercio, G. Nardi, F. Argenzio [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 1994. – Vol. 29 (5). – P. 597–604.
169. Lu, Y. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol / Y. Lu, A.I. Cederbaum // *Free Radic Biol Med.* – 2008. – Vol. 44 (5). – P. 723–738.
170. Lu, Y. Cytochrome P450 2E1 contributes to ethanol-induced fatty liver in mice / Y. Lu, J. Zhuge, X. Wang [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47 (5). – P. 1483–1494.
171. Lucena, M.I. Effects of silymarin MZ-80 on oxidative stress in patients with alcoholic cirrhosis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study / M.I. Lucena, R.J. Andrade, J.P. de la Cruz [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol. 40 (1). – P. 2–8.
172. Lucey, M.R. Alcoholic hepatitis / M.R. Lucey, P. Mathurin, T.R. Morgan // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360 (26). – P. 2758–2769.
173. Maltby, J. Chemokine levels in human liver homogenates: associations between GRO alpha and histopathological evidence of alcoholic hepatitis / J. Maltby, S. Wright, G. Bird, N. Sheron // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24 (5). – P. 1156–1160.
174. Mao, Y.M. Capsule metadoxine in the treatment of alcoholic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study / Y.M. Mao, M.D. Zeng, Y.M. Li [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2009. – Vol. 17 (3). – P. 213–216.
175. Marchitti, S.A. Neurotoxicity and metabolism of the catecholamine-derived 3, 4-dihydroxyphenylacetaldehyde and 3, 4-dihydroxyphenylglycolaldehyde: the role of aldehyde dehydrogenase / S.A. Marchitti, R.A. Deitrich, V. Vasiliou // *Pharmacol Rev.* – 2007. – Vol. 59 (2). – P. 125–150.
176. Mato, J.M. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial / J.M. Mato, J. Cámara, J. Fernández de Paz [et al.] // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30 (6). – P. 1081–1089.

177. Matsumoto, H. Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology / H. Matsumoto, Y. Fukui // *Addict Biol.* – 2002 – Vol. 7 (1). – P. 5–14.
178. Medici, V. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial / V. Medici, V.C. Virata, J.M. Pearson [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35 (11). – P. 1960–1965.
179. Mello, T. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde / T. Mello, E. Ceni, C. Surrenti, A. Galli // *Mol Aspects Med.* – 2008. – Vol. 29 (1-2). – P. 17–21.
180. Mezey, E. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis / E. Mezey, J.J. Potter, L. Rennie-Tankersley [et al.] // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40 (1). – P. 40–46.
181. Miller, A.M. Anti-inflammatory and anti-apoptotic roles of endothelial cell STAT3 in alcoholic liver injury / A.M. Miller, H. Wang, O. Park O [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2010. – Vol. 34 (4). – P. 719–725.
182. Miller, E.R. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // E.R. Miller, R. Pastor-Barriuso, D. Dalal [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2005. – Vol. 142 (1). – P. 37–46.
183. Mottaran, E. Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease / E. Mottaran, S.F. Stewart, R. Rolla [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2002. – Vol. 32 (1). – P. 38–45.
184. Muhanna, N. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation / N. Muhanna, L. Abu Tair, S. Doron [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60 (1). – P. 90–98.
185. Newton, P.M. A blocker on N- and T-type voltage-gated calcium channels attenuates ethanol-induced intoxication, place preference, self administration, and reinstatement / P.M. Newton, I. Zeng, V. Wang [et al.] // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28 (45). – P. 11712–11719.
186. Nguyen-Khac, E. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis / E. Nguyen-Khac, T. Thevenot, M.A. Piquet, S. Benferhat [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (19). – P. 1781–1789.

187. Niemelä, O. Acetaldehyde adducts of proteins: diagnostic and pathogenic implications in diseases caused by excessive alcohol consumption / O. Niemelä // Scand J Clin Lab Invest Suppl. – 1993. – Vol. 213. – P. 45–54.
188. Okiyama, W. Polyene phosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPAR α -null mice through attenuation of increases in oxidative stress / W. Okiyama, N. Tanaka, T. Nakajima [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50 (6). – P. 1236–1246.
189. Oliva, L. Ursodeoxycholate alleviates alcoholic fatty liver damage in rats / L. Oliva, F. Beaugé, D. Choquart [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1998. – Vol. 22 (7). – P. 1538–1543.
190. O'Shea, R.S. Alcoholic liver disease / R.S. O'Shea, S. Dasarathy, A.J. McCullough [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51 (1). – P. 307–328.
191. Paik, Y.H. Hepatic stellate cells primed with cytokines upregulate inflammation in response to peptidoglycan or lipoteichoic acid / Y.H. Paik, K.S. Lee, H.J. Lee, K.M. Yang [et al.] // Lab Invest. – 2006. – Vol. 86 (7). – P. 676–686.
192. Parés, A. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial / A. Parés, R. Planas, M. Torres [et al.] // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28 (4). – P. 615–621.
193. Passananti, G.T. Reproducibility of individual rates of ethanol metabolism in fasting subjects / G.T. Passananti, C.A. Wolff, E.S. Vesell // Clin. Pharmacol. Ther. – 1990. – Vol. 47 (3). – P. 389–396.
194. Peng, Z. Adenosine signaling contributes to ethanol-induced fatty liver in mice / Z. Peng, P.A. Borea, K.J. Varani // Clin Invest. – 2009. – Vol. 119 (3). – P. 582–594.
195. Petrasek, J. Interferon regulatory factor 3 and type I interferons are protective in alcoholic liver injury in mice by way of crosstalk of parenchymal and myeloid cells / J. Petrasek, A. Dolganiuc, T. Csak [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53 (2). – P. 649–660.

196. Phillips, M. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis-a randomised clinical trial / M. Phillips, H. Curtis, B. Portmann [et al.] // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (4). – P. 784–790.
197. Pritchard, M.T. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice / M.T. Pritchard, M.R. McMullen, A.B. Stavitsky [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132 (3). – P. 1117–1126.
198. Purohit, V. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium / V. Purohit, D.A. Brenner // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43 (4). – P. 872–878.
199. Purohit, V. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium / V. Purohit, M.F. Abdelmalek, S. Barve [et al.] // *Am. J. Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 86 (1). – P. 14–24.
200. Quentin, M. Anstee S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility / Quentin, M. Anstee, Christopher P. Day // *Journal of Hepatology.* – 2012. – Vol. 57 (5). – P. 1097–1109.
201. Radaeva, S. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners / S. Radaeva, R. Sun, B. Jaruga [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 435–452.
202. Radosavljevic, T. The role of oxidative stress in alcoholic liver injury / T. Radosavljevic, D. Mladenovich, D. Vucevic // *Med. Pregl.* – 2009. – Vol. 62 (11–12). – P. 547–553.
203. Ramadan, L.A. Radioprotective effect of silymarin against radiation induced hepatotoxicity / L.A. Ramadan, H.M. Roushdy, G.M. Abu Senna [et al.] // *Pharmacol Res.* – 2002. – Vol. 45 (6). – P. 447–454.

204. Ramaiah, S.K. Hepatic neutrophil infiltration in the pathogenesis of alcohol-induced liver injury / S.K. Ramaiah, H. Jaeschke // *Toxicol Mech Methods*. – 2007. – Vol. 17 (7). – P. 431–440.
205. Rambaldi, A. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases-a systematic cochrane hepatobiliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials / A. Rambaldi, B.P. Jacobs, G. Iaquinto, C. Gluud // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100 (11). – P. 2583–2591.
206. Rambaldi, A. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases / A. Rambaldi, C. Gluud // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. – Vol. 19 (2). – CD002235.
207. Ramchandani, V.A. Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women / V.A. Ramchandani, P.V. Kwo, T.K. Li // *J. Clin Pharmacol.* – 2001. – Vol. 41 (12). – P. 1345–1350.
208. Ramchandani, V.A. Research advances in ethanol metabolism / V.A. Ramchandani, W.F. Bosron, T.K. Li // *Pathol Biol (Paris)*. – 2001. – Vol. 49 (9). – P. 676–682.
209. Rao, R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease / R. Rao // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50 (2). – P. 638–644.
210. Riveros-Rosas, H. Enzymology of ethanol and acetaldehyde metabolism in mammals / H. Riveros-Rosas, A. Julian-Sanchez, E. Pinã // *Arch Med Res*. – 1997. – Vol. 28 (4). – P. 453–471.
211. Rogers, C.Q. Adiponectin and alcoholic fatty liver disease / C.Q. Rogers, J.M. Ajmo, M. You // *IUBMB Life*. – 2008. – Vol. 60 (12). – P. 790–797.
212. Rolla, R. Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol-induced liver disease / R. Rolla, D. Vay, E. Mottaran [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31 (4). – P. 878–884.
213. Roychowdhury, S. An early complement-dependent and TLR-4-independent phase in the pathogenesis of ethanol-induced liver injury in mice / S. Roychowdhury, M.R. McMullen, M.T. Pritchard [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49 (4). – P. 1326–1334.

214. Rudic, J.S. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis / J.S. Rudic, G. Poropat, M.N. Krstic MN [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 12 (12) – CD000551.
215. Sakaguchi, S. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress / S. Sakaguchi, S. Takahashi, T. Sasaki [et al.] // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2011. – Vol. 26 (1). – P. 30–46.
216. Salaspuro, M.P. Non-uniformity of blood ethanol elimination: its exaggeration after chronic consumption / M.P. Salaspuro, C.S. Lieber // *Ann Clin Res.* – 1978. – Vol. 10 (5). – P. 294–297.
217. Saller, R. updatedsystematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin / R. Saller, R. Brignoli, J. Melzer, R. Meier // *Forsch Komplementmed.* – 2008. – Vol. 15 (1). – P. 9–20.
218. Seki, E. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis / E. Seki, S. De Minicis, C.H. Osterreicher [et al.] // *Nat Med.* – 2007. – Vol. 13 (11). – P. 1324–1332.
219. Setshedi, M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease / M. Setshedi, J.R. Wands, S.M. Monte // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 178–185.
220. Sharma, R. Inosine methabolism in rat / R.J Sharma, A.R Fernando, J.R. Griffiths // *Biochem. J.* – 1982. – V. 208 (3) – P. 839 – 844.
221. Shen, Z. Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines / Z. Shen, J.M. Ajmo, C.Q. Rogers [et al.] // *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 296 (5). –P. 1047–1053.
222. Shpilenya, L.S. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / L.S. Shpilenya, A.P. Muzychenko, G. Gasbarrini [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2002. – Vol. 26 (3). – P. 340–346.

223. Sorrell, M.F. Hypothesis: alcoholic liver injury and the covalent binding of acetaldehyde / M.F. Sorrell, D.J. Tuma // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1985 – Vol. 9 (4). – P. 306–309.
224. Sozio, M. Alcohol and lipid metabolism / M. Sozio, D. W. Crabb // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 295 (1). – P. 10–16.
225. Stewart, S. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis / S. Stewart, M. Prince, M.J. Bassendine [et al.] // *Hepatol.* – 2007. – Vol. 47 (2). – P. 277–283.
226. Sugano, T. Acute and chronic ethanol treatment in vivo increases malate-aspartate shuttle capacity in perfused rat liver / T. Sugano, J.A. Handler, H. Yoshihara [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265(35). – P. 21549–2153.
227. Szuster-Ciesielska, A. Oxidative stress in the blood of patients with alcohol-related liver cirrhosis / A. Szuster-Ciesielska, J. Daniluk, M. Kandefer-Szerszeń // *Med. Sci Monit.* – 2002. – Vol. 8 (6). – P. 419–424.
228. Tabouy, L. Ursodeoxycholate protects against ethanol-induced liver mitochondrial injury / L. Tabouy, A.J. Zamora, L. Oliva [et al.] // *Life Sci.* – 1998. – Vol. 63 (25). – P. 2259–2270.
229. Takahashi, T. Antioxydant roles of cellular ubiquinone and related redox cycles / T. Takahashi, T. Honda, N. Sugimoto // *Biol. Pharm. Bull.* – 1999. – Vol. 22 (11). – P. 1226–1233.
230. Tatsukawa, H. Role of transglutaminase 2 in liver injury via cross-linking and silencing of transcription factor Sp1 / H. Tatsukawa, Y. Fukaya, G. Frampton [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136 (5). – P. 1783–1795.
231. Thiele, G.M. Autoimmune hepatitis induced by syngeneic liver cytosolic proteins biotransformed by alcohol metabolites / G.M. Thiele, M.J. Duryee, M.S. Willis [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol. 34 (12). – P. 2126–2136.
232. Thiele, G.M. Immunologic mechanisms of alcoholic liver injury / G.M. Thiele, T.L. Freeman, L.W. Klassen // *Semin Liver Dis.* – 2004. – Vol. 24 (3). – P. 273–287.

233. Thiermermann, C. Inhibition of activity of poly-ADP-ribose synthetase reduces ischemia-reperfusion injury in the heart nad skeletal muscle / C. Thiermermann, J. Bowes, F.P. Myint // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – V. 124 (2). – P. 679–683.
234. Trauner, M. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases \ M. Trauner, I.W. Graziadei // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13 (8). – P. 979–996.
235. Tuma, D.J Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury / D.J. Tuma // *Free Radic Biol Med.* – 2002. – Vol. 32 (4). – P. 303–308.
236. Uchiyama, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Michara // *Anal. Biochem.* – 1978. – Vol. 86 (1). – P. 271–278.
237. Ujike, H. Molecular genetics of alcohol dependence / H. Ujike // *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* – 2008. – Vol. 43 (2). – P. 87–96.
238. Váli, L. The therapeutic effect of metadoxine on alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis / L. Váli, A. Blázovics, J. Fehér // *Orv Hetil.* – 2005. – Vol. 146 (47). – P. 2409–2414.
239. Veech, R.L. The time-course of the effects of ethanol on the redox and phosphorylation states of rat liver / R.L. Veech, R. Guynn, D. Veloso // *Biochem J.* – 1972 – Vol. 127 (2). – P. 387–397.
240. Vendemiale, G. Effects of oralS-adenosyl-L-methionine on hepaticglutathione in patients with liverdisease / G. Vendemiale, E. Altomare, T. Trizio [et al.] // *Scand J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24 (4). – P. 407–415.
241. Volkow N.D. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbit frontal involvement / N.D. Volkow, G.J. Wang, F. Telang [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27 (46). – P. 12700–12706.
242. Wagner, M. Nuclear receptors in liver disease / M. Wagner, G. Zollner, M. Trauner // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53 (3). – P. 1023–1034.

243. Weksler, B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease / *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26 (Suppl. 1). – P. 13–19.
244. Werner, J. Alcoholic pancreatitis in rats: injury from nonoxidative metabolites of ethanol / J. Werner, M. Saghir, A.L. Warshaw [et al.] // *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 283 (1). – P. 65–73.
245. Wondergem, R. Ethanol increases hepatocyte water volume / R. Wondergem, J. Davis // *J. Alcohol ClinExp Res.* – 1994. – Vol. 18 (5). – P. 1230–1236.
246. Worrall, S. Antibodies against acetaldehyde-modified epitopes: presence in alcoholic, non-alcoholic liver disease and control subjects / S. Worrall, J. De Jersey, B.C. Shanley, P.A. Wilce // *Alcohol Alcohol.* – 1990. – Vol. 25 (5). – P. 509–517.
247. Wu, D. CYP2E1 enhances ethanol-induced lipid accumulation but impairs autophagy in HepG2 E47 cells / D. Wu, X. Wang, R. Zhou, A. Cederbaum // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2010. – Vol. 402 (1). – P. 116–122.
248. Xia, Y. Adenosine deaminase inhibitions prevents free radical-mediated in the postischemic heart / Y. Xia, G. Khatchician, J.R. Zweil // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V.271 (17) – P. 10096–10102.
249. Yan, A.W. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease / A.W. Yan, D.E. Fouts, J. Brandl [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53 (1). – P. 96–105.
250. You, M. Adiponectin: a key adipokine in alcoholic fatty liver / M. You, C.Q. Rogers // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2009. – Vol. 234 (8). – P. 850–859.
251. You, M. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP) / M. You, M. Fischer, M.A. Deeg, D.W. Crabb // *Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277 (32). – P. 29342–29347.
252. You, M. Involvement of mammalian sirtuin 1 in the action of ethanol in the liver / M. You, X. Liang, J.M. Ajmo, G.C. Ness // *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (4). – P. 892–898.

253. Zakhari, S. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease / S. Zakhari, T.K. Li // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46 (6). – P. 2032–2039.
254. Zakhari, S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? / S. Zakhari // *Alcohol Res Health*. – 2006. – Vol. 29 (4). – P. 245–254.
255. Zhao, X.J. TRIF and IRF-3 binding to the TNF promoter results in macrophage TNF dysregulation and steatosis induced by chronic ethanol / X.J. Zhao, Q. Dong, J. Bindas [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181 (5). – P. 3049–3056.
256. Zima, T. Oxidative stress and signal transduction pathways in alcoholic liver disease / T. Zima, M. Kalousova // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – P. 110–115.
257. Zimatkin, S.M. Acetate-dependent mechanisms of inborn tolerance to ethanol / S.M. Zimatkin, N.A. Oganessian, Y.V. Kiselevski, R.A. Deitrich // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46 (3). – P. 233–238.
258. Zimatkin, S.M. Distribution of catalase in rat brain: aminergic neurons as possible targets for ethanol effects / S.M. Zimatkin, K.O. Lindros // *Alcohol Alcohol.* – 1996. – Vol. 31 (2). – P. 167–174.
259. Zucchi, R. Variations in purine metabolism of reperfused heart / R. Zucchi, S. Ronca-Testoni // *Cardiologia*. – 1992. – Vol. 37 (10). – P. 713–714.