

КОРОЛЕВА Марина Владимировна

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА И ФАРМАКОДИНАМИКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ, У БОЛЬНЫХ С ЭКЗОГЕННО-ТОКСИЧЕСКИМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

заслуженный деятель науки Российской Федерации,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Петров Владимир Иванович**

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры.

Венгеровский Александр Исаакович – заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор, кафедра фармакологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой.

Дубина Диляра Шагидуллаевна – доктор медицинских наук, профессор, кафедра фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится "___" _____ 20__ г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Автореферат разослан “_____” _____ 2015 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Экзогенно-токсические поражения печени развиваются вследствие воздействия токсических агентов, чаще всего алкоголя и его суррогатов, лекарственных препаратов, продуктов бытовой химии, пестицидов, профессиональных вредностей. Ключевыми патогенетическими механизмами повреждения печеночных структур при этом являются цитолиз, холестаза, воспаление, нарушения регенерации и метаболических процессов, окислительный стресс (Miller A.M., 2011, Панченко Л.Ф., 2012). Исследования, проводимые в экспериментах на лабораторных животных, в основном проходят в условиях незначительного повреждения печени, в то время как у человека часто наблюдается тяжелый гепатит с циррозом и печеночной недостаточностью. По этой причине, исследования, проводимые в условиях реальной клинической практики, приобретают решающее значение для развития новых терапевтических стратегий (Louvet A., 2015). В современных условиях лечение экзогенно-токсических гепатитов проводится согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации и по-прежнему базируется на исключении повреждающего фактора и кратковременном воздействии кортикостероидов, симптоматических средств, диеты и гепатопротекторов (EASL, 2012, РГА, 2013). Однако, несмотря на попытки улучшить результаты лечения и выживаемость пациентов, применяемые лекарственные средства почти у 40% больных с тяжелыми формами поражения печени не позволяют достичь клинически значимого улучшения (Burra P., 2013, Маевская М.В., 2013). В связи с этим продолжается постоянный поиск методов и средств по повышению эффективности патогенетической терапии экзогенно-токсических поражений печени (Косолапов В.А., 2012, Островский О.В., 2012, Петров В.И., 2014).

В последние годы, как в России, так и за рубежом наблюдается рост распространенности токсических гепатитов (Carrion J.A., 2012, Greenberger N., 2012, Ивашкин В.Т., 2007, Моисеев В.С., 2014). Количество потребляемого алкоголя в нашей стране составляет 13-15 литров в год на душу населения, что в два раза выше, чем в Европе. Заболеваемость алкоголизмом в 2013 г. по Российской Федерации составила 78,28 на 100 тысяч населения, в Волгоградской области 63,63, синдром алкогольной зависимости впервые установлен в 1160 случаях (54,6 на 100 тысяч населения). Согласно Докладам Всемирной организации здравоохранения (2010, 2014), токсическое поражение печени при отравлениях алкоголем и суррогатами алкоголя характеризуется значительной тяжестью, высокой смертностью и занимает ведущее место по количеству смертельных исходов. В России этот показатель составляет более 60% (Лужников Е.А., 2008, Маев И.В., 2012,

Лопаткина Т.Н., 2013). По данным статистической отчетности Центра острых отравлений Волгоградской области за 2014 г. зарегистрировано 2344 случая отравлений из них 419 – алкогольных, 363 – тяжелых, 25 – с летальным исходом. Необходимо отметить, что экономические затраты на лечение патологий, связанных со злоупотреблением алкоголем и его суррогатами, составляют до 12% общей суммы затрат на охрану здоровья (Giurroni G., 2010, Barraco A., 2012, Gilson K.M., 2013).

Следующей по распространенности причиной развития экзогенно-токсического гепатита является лекарственно-индуцированное поражение печени. Сведения об их распространенности противоречивы, и по данным разных авторов составляют от 5,4% до 85,7% (Warskulat U., 2007, Полунина Т.Е., 2013). Наиболее часто гепатотоксическое влияние оказывают препараты, применяемые для специфической противотуберкулезной химиотерапии (Мишин В.Ю., 2012). Несмотря на успехи противотуберкулезной терапии, часто развивающиеся побочные эффекты ограничивают проведение полноценной химиотерапии и являются одной из важнейших причин недостаточной ее эффективности (Борзенко А.С., 2013). Это вызвано тем, что зачастую, приходится не только изменять режим лечения, но и отказываться от применения наиболее эффективных по отношению к микобактерии туберкулеза препаратов. Взаимно отягчающее воздействие туберкулеза и патологии печени, необходимость длительного использования противотуберкулезных препаратов, создают условия для развития в процессе лечения лекарственных осложнений (Полунина Т.Е., 2013). В связи с этим проблема профилактики и лечения лекарственных поражений печени является чрезвычайно важным компонентом терапии заболевания.

Клинико-лабораторные особенности и патогенетические механизмы поражения печени при экзогенно-токсических гепатитах изучены недостаточно. Учитывая, что на решающих этапах патогенеза возникают неспецифические изменения, обусловленные общностью механизмов нарушения метаболических процессов, окислительным стрессом и развитием клеточных повреждений (Рейзис А.Р., 2012, Yamada H., 2012, Доркина Е.Г., 2010), представляется актуальной оптимизация их патогенетической таргетной коррекции с помощью лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

Степень научной разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы патогенетической терапии экзогенно-токсических поражений печени с помощью лекарственных средств, обладающих метаботропным действием, недостаточно высока и основывается в основном на работах зарубежных ученых.

Учитывая масштаб проблемы, Всемирная организация здравоохранения рекомендует проведение мероприятий, направленных на борьбу с туберкулезом и алкоголизацией населения (Доклады 2008, 2009, 2010, 2014 гг.). В Российской Федерации разработана «Концепция развития системы здравоохранения до 2020 г.», предусматривающая меры по повышению эффективности лечения социально-значимых заболеваний. Хроническое потребление алкоголя, отравления суррогатами алкоголя, проведение потенциально гепатотоксичной специфической противотуберкулёзной терапии приводят к изменениям в функциональном состоянии печени, увеличению эндогенной интоксикации и понижению антиоксидантных резервов организма (Yamada H., 2012, Панченко Л.Ф., 2012, Hazel A.S., 2013). Окислительный стресс является одним из ключевых механизмов, который приводит к повреждению печени (Louvet A., 2015). В связи с этим, терапия препаратами с антиоксидантными свойствами является патогенетической, а ее эффективность зависит от правильного выбора препарата с учетом механизмов и этиологических факторов повреждения печени и механизмов действия гепатопротекторов (Yang Y.M., 2009, Das J., 2010).

Используемые в настоящее время гепатопротекторы, часто оказываются недостаточно эффективными, могут способствовать нарастанию холестаза и ферментативной гиперактивности клеток печени (Мишин В.Ю., 2012). Точные механизмы действия препаратов этой группы изучены недостаточно, и, в большинстве случаев, являются лишь предполагаемыми, что обуславливает сложности в определении показаний к их применению (Кучерявый Ю.А., 2012). Всё это диктует необходимость целенаправленного поиска новых мер и средств по защите печени и эффективному лечению ее поражений.

Антиоксидантными и антигипоксантами свойствами при лечении острых отравлений этиловым спиртом и его суррогатами обладает пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (Минушкин О.Н., 2014). В состав препарата входит пиридоксаль, превращающийся в организме в два активных метаболита — пиридоксин и пирролидон карбоксилат. Пиридоксин является предшественником коферментов печеночного метаболизма пиридоксала и пиридоксальфосфата увеличивает скорость утилизации этанола и ацетальдегида до 1,5 раз, уменьшая повреждение печеночной ткани (Yang Y.M., 2009). Пирролидон карбоксилат превращается в глутатион и облегчает синтез АТФ прямой активацией пуринового синтеза и увеличением числа предшественников глицина и глутамина, обладает прямым холинэргическим действием на центральную нервную систему, участвует в метаболических процессах нейромедиаторных систем на уровне синаптической мембраны (Manor I., 2012). Он активирует холин- и ГАМК-эргическую системы, повышая концентрации ГАМК и ацетилхолина в синаптическом пространстве и тормозит выброс дофамина снижая, тем

самым, двигательное возбуждение, вызываемое этанолом (Ливанов Г.А., 2004). Препарату свойственно неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, обусловленное нормализацией окислительно-восстановительных реакций в центральной нервной системе и метаболизма этанола (Мао Y.M., 2009, Евтушенко С.К., 2012).

В последнее время появились сведения о том, что таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) способствует улучшению энергетических и обменных процессов, нормализации функции клеточных мембран, стимулирует репаративные процессы при различных заболеваниях (Абдулмаджид А.К., 2009, Аметов А.С., 2011, Анциферов М.Б., 2012, Крючкова И.В., 2010, Chesney R.W., 2010, Yamori Y., 2010). Отмечено, что таурин обладает терапевтическим потенциалом в отношении ацетаминофен-индуцированного поражения печени (Pacheco G.S., 2009). Есть экспериментальные данные о применении таурина при алкогольном поражении печени у лабораторных животных (Zhuo L., 2012). В работах зарубежных авторов при изучении побочных эффектов противотуберкулезной терапии указывается на снижение уровня таурина в организме больных (Liao Y., 2007, Nagayama N., 2003).

Российскими учеными таурин применялся на фоне противотуберкулезной терапии в эксперименте. На лабораторных животных показано увеличение концентрации таурина в плазме крови и лейкоцитах, повышение уровня глутаминовой кислоты и восстановленного глутатиона, снижение концентрации аргинина в плазме крови, а в лейкоцитах - увеличение. Авторы считают, что применение таурина при туберкулезе повышает антиоксидантные резервы и резистентность организма, эффективность химиотерапии, обладает клиническим потенциалом (Сабадаш Е.В., 2006). Особенно актуально изучение гепатопротекторных свойств оригинального отечественного препарата таурина в современных условиях обеспечения импортозамещения лекарственных средств.

Таким образом, можно говорить о важной роли пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина как модуляторов многих патофизиологических процессов в организме человека, обладающих большим терапевтическим потенциалом. Однако их применение для фармакологической коррекции экзогенно-токсических поражений печени мало изучено, что и определило актуальность нашего исследования в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: Оптимизация фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени на основании изучения гепатопротекторных свойств и фармакодинамики лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы: таурина и пиридоксин -L-2-пирролидон-5-карбоксилата.

Основные задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные особенности экзогенно-токсических поражений печени, развившихся вследствие употребления суррогатов алкоголя, злоупотребления алкоголем и лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне специфической противотуберкулезной терапии.
2. Исследовать состояние Т-клеточного пролиферативного ответа и цитокинового обмена у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени.
3. На основании ретроспективного анализа оценить опыт применения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами, в терапии экзогенно-токсических поражений печени в клинической практике.
4. В проспективном клиническом исследовании изучить гепатопротективные свойства, влияние на динамику показателей иммунного статуса и цитокинового обмена, фармакодинамику и эффективность таурина в сравнении с пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом, урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в терапии токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя.
5. В проспективном клиническом исследовании изучить гепатопротективные свойства, влияние на динамику показателей иммунного статуса и цитокинового обмена, фармакодинамику и эффективность таурина в сравнении с пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом, урсодезоксихолевой кислотой в терапии алкогольного гепатита.
6. В проспективном клиническом исследовании изучить гепатопротективные свойства, влияние на динамику показателей иммунного статуса и цитокинового обмена, фармакодинамику и эффективность таурина в сравнении с урсодезоксихолевой кислотой и их комбинацией в лечении лекарственно-индуцированного поражения печени, развившегося на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии.
7. В проспективном клиническом исследовании изучить гепатопротективные свойства, влияние на динамику показателей иммунного статуса и цитокинового обмена, фармакодинамику и эффективность таурина в сравнении с урсодезоксихолевой кислотой в профилактике лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом.
8. Провести фармакоэкономический анализ и дать экономическую оценку применения таурина, урсодезоксихолевой кислоты, пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата для лечения токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, алкогольной болезни печени, лекарственного поражения печени у больных туберкулезом.

Научная новизна

Впервые в условиях реальной клинической практики изучен иммунологический статус и дана комплексная клинико-лабораторная оценка состояния больных с экзогенно-токсическими поражениями печени.

Впервые в клинической практике выявлены иммуномодулирующие свойства оригинального отечественного препарата таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени.

Впервые обоснована патогенетическая целесообразность включения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с антиоксидантными и атигипоксантами свойствами в комплексную терапию токсического гепатита, развившегося на фоне отравления суррогатами алкоголя, алкогольной болезни печени и лекарственного поражения печени.

Впервые доказано, что таурин является эффективным средством лечения экзогенно-токсических поражений печени. Показано, что на фоне его применения наблюдается клиническое улучшение, уменьшение проявлений поражения печени, снижается интоксикация, нормализуется неспецифическая резистентность организма.

Впервые разработан и научно обоснован эффективный метод профилактики лекарственно-индуцированного поражения у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию, с помощью таурина.

Впервые научно обоснованы с позиций фармакоэкономического анализа наиболее эффективные режимы применения таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата для профилактики и лечения экзогенно-токсических поражений печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование в условиях реальной клинической практики позволило выявить клинико-лабораторные особенности и распространенность экзогенно-токсических поражений печени, развившихся в результате отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем и на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии, в Волгоградской области, что позволяет оптимизировать тактику ведения больных.

По результатам диссертационного исследования разработаны и научно обоснованы эффективные режимы лечения экзогенно-токсических поражений печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата.

Метод патогенетической коррекции токсического гепатита, вследствие отравления суррогатами алкоголя, с помощью пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина внедрены в работу наркологической службы Волгоградской области, ГБУЗ «Волгоградского областного наркологического диспансера», ГУЗ ГKB СМП № 25 г. Волгограда.

Разработаны научно обоснованные практические рекомендации по применению препарата таурина для профилактики лекарственного поражения печени в качестве постоянного сопровождения специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Методы оптимизации профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени с помощью таурина внедрены в практику работы противотуберкулезной службы Волгоградской области.

С помощью предложенных методов предполагается повысить эффективность профилактики и лечения экзогенно-токсических поражений печени и получить экономический эффект за счет сокращения сроков стационарного лечения.

Результаты исследования, включающие, теоретические положения и практические рекомендации включены в лекционные курсы, используются в педагогической, научной и клинической деятельности на кафедрах клинической фармакологии и интенсивной терапии, фтизиопульмонологии, госпитальной терапии, используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Методология и методы исследования

Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области клинической фармакологии, терапии, гастроэнтерологии, фтизиатрии, гепатологии, токсикологии, доказательной медицины, медицинской статистики.

В ходе исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.), а также специальные медицинские (фармакоэпидемиологическое исследование, ретроспективный анализ первичной медицинской документации, открытое рандомизированное проспективное контролируемое клиническое исследование, фармакоэкономический анализ).

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие экзогенно-токсического поражения печени сопровождается оксидативным стрессом, гипоксией тканей, дисбалансом цитокинового обмена, нарушением Т-клеточного иммунного ответа.
2. Фармакотерапия токсического поражения печени вследствие отравления суррогатами алкоголя с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата повышает эффективность терапии, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, сокращает сроки стационарного лечения, снижает финансовые затраты на лечение.
3. Фармакологическая коррекция алкогольного поражения печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата повышает эффективность терапии, оказывает

выраженное иммуномодулирующее действие, сокращает сроки стационарного лечения, снижает финансовые затраты на лечение.

4. Манифестация лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом наблюдается в первые недели от начала химиотерапии, что приводит к изменению схемы лечения или отмене противотуберкулезных препаратов, что, в свою очередь, снижает эффективность специфической терапии, удлиняя сроки стационарного лечения.
5. Фармакотерапия лекарственно-индуцированного поражения печени с помощью таурина и его комбинации с урсодезоксихолевой кислотой оказывает выраженное гепатотропное, антицитолитическое и иммуномодулирующее действие, повышает эффективность терапии, сокращает сроки стационарного лечения, снижает финансовые затраты на лечение.
6. Профилактика лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом с помощью таурина оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, повышает эффективность лечения туберкулеза, сокращает сроки госпитализации, снижает финансовые затраты на его лечение и является экономически более целесообразным, чем лечение уже развившегося лекарственного поражения печени.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, отсутствия внутренней противоречивости результатов и их соответствие современному уровню методик оценки и мониторинга лекарственных препаратов, а также требованиям законодательства РФ, регламентирующего применение лекарственных средств.

По теме диссертации опубликовано 28 работ, из них 14 статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования были представлены и доложены на ежегодных открытых научно-практических конференциях молодых ученых и студентов Волгоградского государственного медицинского университета с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (2010 - 2013 гг.); научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 140-летию проф. С.С. Зимницкого, г. Казань, 2013 г.; XVII, XXXIII заочной конференции Research Journal of International Studies, 2013, 2014 гг.; XVIII Конгрессе «Гепатология сегодня», г. Москва, 2013 г., юбилейной XX объединенной Российской гастроэнтерологической недели, 2014, XX, XXII юбилейном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», г. Москва, 2013, 2015 гг., Московском Международном Салоне образования (2014, 2015 гг.).

Материалы и методы исследования.

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (ректор, заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров).

Клинические исследования проводились в клиниках ГБУЗ «Волгоградский областной наркологический диспансер», ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда, ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулёзный диспансер №1» в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Проведение настоящего исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 71-2008 заседания комиссии РНЭК по этической экспертизе диссертационных исследований от 15 марта 2008 г.). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. Все испытуемые подписывали Форму информированного согласия до момента включения в исследование. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации, принятой в 1996 году, и рекомендациями по этике биомедицинских исследований, Правилам проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета. Все протоколы исследования проходили экспертизу и были утверждены в этическом комитете.

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 410 пациентов, на клинических этапах обследовано 360 больных.

Программа обследования: Все пациенты обследовались при поступлении в стационар, затем ежемесячно до окончания курса лечения, при клинической необходимости чаще. При обследовании проводился учет жалоб, анамнеза и осмотр; анкетирование по опросникам CAGE, AUDIT, Мичиганскому алкогольному скрининг-тесту, Миннесотскому опроснику для подтверждения алкоголизации; определение выраженности энцефалопатии по тесту связи чисел, изучение качества жизни по опроснику SF -36. Всем больным проводился клинический и биохимический анализ крови, анализ крови на маркеры сифилиса, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, коагулограмма, группа крови, резус-фактор по стандартам лечения.

Дизайн работы. Исследование состояло из трех частей, дизайн представлен на рисунке 1). Критерии включения: добровольное письменное информированное согласие; возраст старше 18 лет; способность выполнять предписания. Критерии исключения: вирусный гепатит; ВИЧ; беременные и кормящие; хирургическая операция, инфекция в течение 8 недель; клинически значимое заболевание.

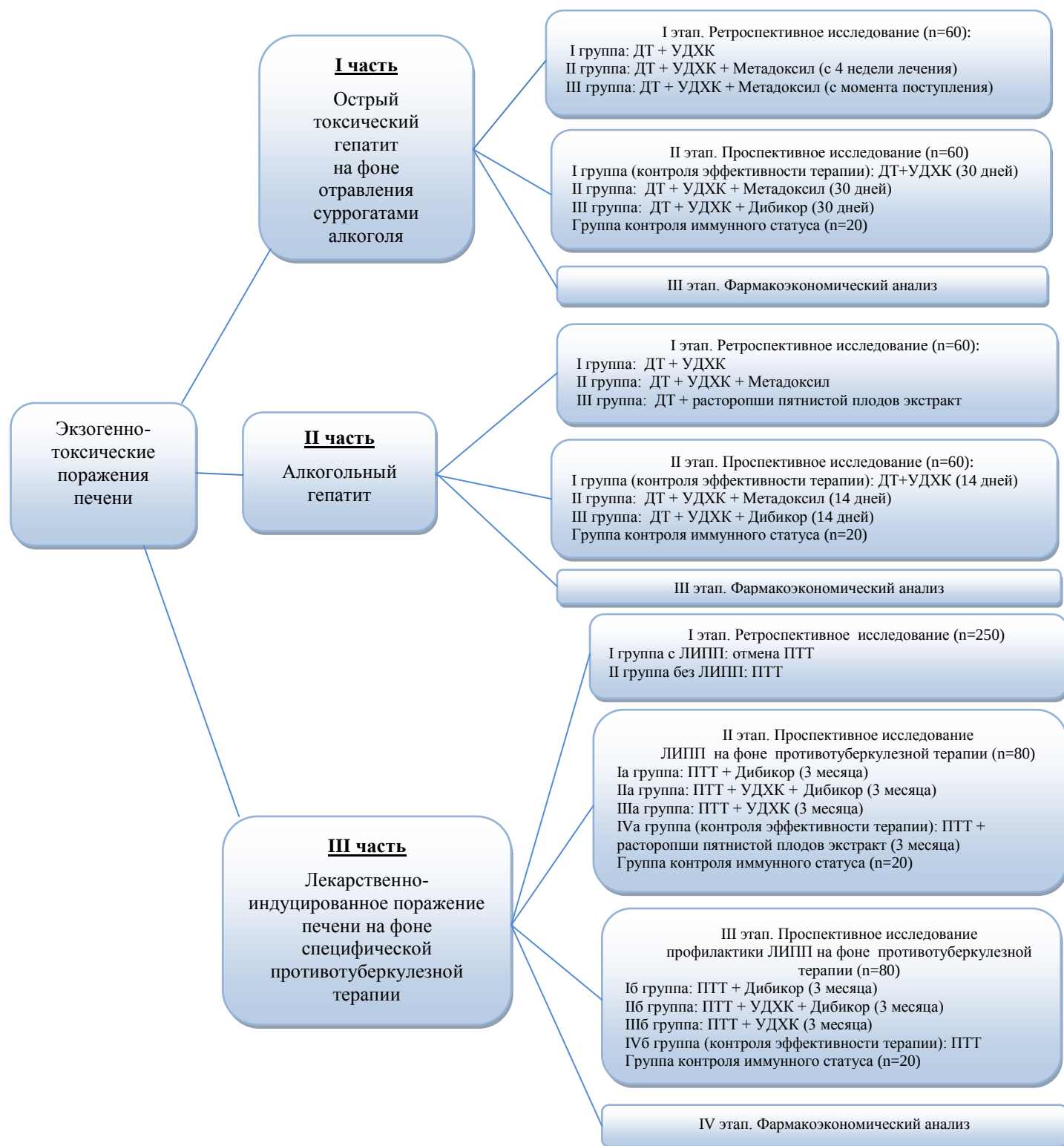


Рис. 1. Дизайн исследования

Результаты клинического обследования заносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента. Оценка степени тяжести токсического гепатита проводилась по дискриминантной функции Maddrey и индексу MELD; тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh; оценка ответа на терапию по рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению печени (European association for the study of the liver) была проведена через 7 дней от начала лечения по индексу Lille.

Диагноз лекарственного поражения печени устанавливали в соответствии с критериями *Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001*. Для оценки вероятности связи поражения печени с приемом противотуберкулезных препаратов использовали критерий *Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)*.

Уровень ФНО- α и ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», РФ) с помощью спектрофотометра «Униплан» и шейкер-инкубатора (Elmi, Латвия).

Фенотипирование циркулирующих лимфоцитов выполняли методом проточной цитофлюорометрии со стандартной панелью антител к мембранным антигенам CD3, CD4, CD8 и CD16 меченных флюорохромами FITC, PE (FACS Count Reagent Kit, США) на проточном цитофлюориметре FACS Count (Becton Dickinson, США).

Был проведен фармакоэкономический анализ эффективности лечения методом «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). Учитывались стоимость курсовой терапии и койко/дня стационарного лечения в рублях по официальным тарифам 2015 года.

Полученные результаты послужили материалом для построения базы данных и были подвергнуты статистическому анализу. Статистическую обработку результатов производили с использованием стандартного пакета компьютерных прикладных программ MS Excel – 2007 и SPSS 10.0, «Biostat, Version 4.03 by Stanton A. Glantz», «Statistica 6.0 для Windows». Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

I часть: острый токсический гепатит

Первый этап: результаты ретроспективного анализа первичной медицинской документации 60 больных острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя. Среди пациентов было 46 мужчин (76,67%) и 14 женщин (23,33%) в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст $42,7 \pm 22,6$ лет), при этом 39 пациентов (65,0%) не работали и лишь 34 (56,67%) подтвердили регулярный прием спиртосодержащих жидкостей. Поводом для обращения у 57 пациентов (95,0%) послужило появление желтухи до 10 дней, тяжесть в правом подреберье, кожный зуд. Объективно у большинства больных (90%) отмечалась гепатомегалия, у 95% - желтуха, у половины из них латентная анемия, у 28,33% лейкоцитоз. У 37 пациентов (61,67%) наблюдался выраженный холестаз, цитолиз. Преобладали больные со средней степенью тяжести токсического гепатита по дискриминантной функции ($24 < \text{индекс Maddrey} < 32$) 29 пациентов (48,33%). Тяжелое течение токсического гепатита статистически значимо чаще развивалось на фоне уже имеющейся алкогольной болезни печени ($\chi^2=19,954$, $p<0,0001$). У большинства больных

выявлен цирроз печени (38 пациентов (63,33%), у 22 больных (36,67%) не выявлено цирроза печени, у 8 пациентов наблюдался цирроз класса А, у 16 больных класса В, у 14 больных класса С. Данные представлены на рисунке 2.

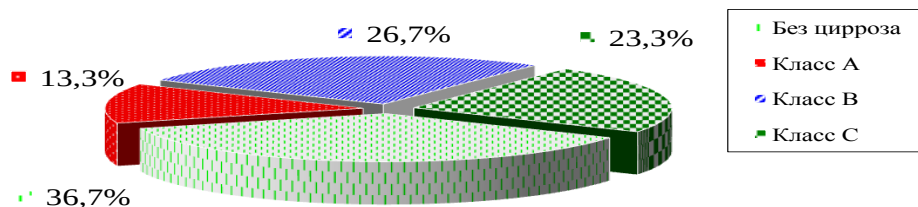


Рисунок 2. Распределение больных согласно шкале Child-Pugh

Согласно листу назначений с момента поступления пациенты получали дезинтоксикационную терапию в объеме 1600 мл в сутки: раствор глюкозы 400 мл, изотонический раствор 200 мл, Адеметионин 400, преднизолон 120 мг внутривенно (40 мг per os) с увеличением дозы в зависимости от тяжести состояния. УДХК назначалась всем в дозировке 500 мг в сутки с последующим дозированием по клиническим показаниям, очистительные клизмы по требованию. Количество сеансов плазмафереза варьировало от одного до семи. При недостаточной эффективности базисной терапии или тяжелом состоянии больных острым токсическим гепатитом при поступлении назначался пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат в/в 10 мл (600 мг) в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки, что сопровождалось положительным клиническим эффектом.

При анализе первичной медицинской документации на основании различий проведенной фармакотерапии нами было выявлено три группы больных.

В I-ю группу (контроля эффективности терапии) отобрали истории болезней 20 пациентов, получавших стандартную дезинтоксикационную терапию + УДХК без применения пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата, исходный уровень общего билирубина в данной группе более чем у 50% пациентов он был ниже 170 мкмоль/л.

Во II-ю группу вошли истории болезни 20 пациентов, которым при недостаточной эффективности стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК, через 4 недели после ее начала, назначался пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, исходный уровень общего билирубина у половины пациентов был выше 240 мкмоль/л.

Различия по уровню общего билирубина были статистически значимыми между I и II группами (* $p < 0,05$ по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони).

III-ю группу составили истории болезни 20 больных, получавших с момента поступления в дополнение к дезинтоксикационной терапии и УДХК, пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат. Исходный уровень общего билирубина был выше 270 мкмоль/л.

Через 7 дней от начала лечения по индексу Lille положительный ответ на терапию был получен, у 14 пациентов (70%) из I группы, у 18 пациентов (90%) из II группы, у 20 пациентов (100%) из III группы. Не ответили на лечение 6 пациентов (30% случаев) из I группы, 2 пациента (10%) из II группы, у 0 пациентов (0%) из III группы. Анализ показал, что включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию с момента поступления (III группа по сравнению с I группой) достоверно повышает частоту ответа на терапию по индексу Lille ($\chi^2=7,059$, $p=0,0079$), во II группе отсроченное подключение препарата привело к статистически не значимым изменениям ($\chi^2=2,5$, $p=0,1138$).

Оценка динамики общего билирубина показала, что в I группе на фоне стандартной терапии динамика (от $173,1 \pm 18,42$ до $121,7 \pm 35,4$ мкмоль/л) была недостоверной ($t=1,29$, $p=0,1$). Во II группе базисная дезинтоксикационная терапия не давала положительного эффекта вне зависимости от повышения дозы преднизолона и увеличения количества сеансов плазмафереза, и лишь после добавления пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата на 4 неделе пребывания появилась недостоверные, но положительные тенденции (от $243,6 \pm 23,33$ до $149,8 \pm 39,7$ мкмоль/л) ($t=2,04$, $p>0,05$). В III группе получена достоверная динамика снижения общего билирубина (от $261,4 \pm 27,45$ до $112,9 \pm 47,1$ мкмоль/л) ($t=2,72$, $p<0,02$). Данные представлены на рисунке 2.

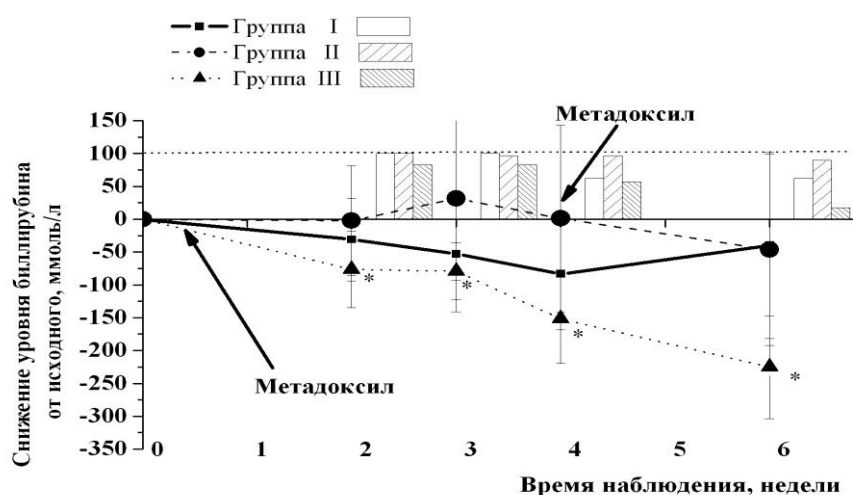


Рисунок 3. Динамика уровня общего билирубина на фоне лечения

По индексу Maddrey наиболее статистически значимая динамика получена в III группе у пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат с момента поступления в стационар от $34,6 \pm 3,7$ до $16,2 \pm 4,5$ ($t=3,16$, $p<0,01$).

Динамика индекса Maddrey в I группе на стандартной терапии была недостоверной (от $24,1 \pm 2,5$ до $16,9 \pm 3,3$ ($t=1,74$, $p>0,05$), во II группе наблюдались позитивные, но недостоверные тенденции (от $32,1 \pm 3,9$ до $20,1 \pm 4,3$ ($t=2,04$, $p>0,05$).

Была проведена оценка длительности пребывания пациентов в стационаре. Средний койко-день среди всех пациентов составил $39,9 \pm 4,1$ суток. Выявлено, что группы достоверно отличались по этому показателю: в I группе – $44,7 \pm 2,4$, во II группе – $37,4 \pm 2,3$ ($t=2,20$, $p=0,05$), в III группе – $31,5 \pm 1,8$ ($t=4,5$, $p=0,001$).

Летальный исход согласно первичной медицинской документации наблюдался в 8,33% случаев (5 пациентов из 60 больных). Из них 4 больных (20%) из I группы, 1 (5%) – из II группы, среди пациентов III группы летальных исходов не наблюдалось. Анализ показал, что дополнение стандартной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом снижало частоту летальных исходов ($\chi^2=5,67$, $p=0,05$).

Второй этап: Результаты открытого контролируемого рандомизированного проспективного клинического исследования гепатопротекторных свойств и фармакодинамики пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина при лечении острого токсического гепатита.

Обследовано 60 больных острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя. Среди них было 44 мужчины (73,33%) и 16 женщин (26,67%) в возрасте от 18 до 62 лет, при этом 32 пациента (53,33%) не работали и лишь 38 (63,33%) подтвердили регулярный прием спиртосодержащих жидкостей. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $42,2 \pm 23,7$ лет.

Больные острым токсическим гепатитом были рандомизированы на три группы по 20 человек. Поводом для обращения за медицинской помощью у 57 пациентов этого этапа исследования (95,0%) послужило появление желтухи. Длительность желтушного синдрома на момент поступления в стационар у большинства больных 32 (53,33%) не превышала 10 дней. Сравнение групп по длительности желтушного периода не выявило достоверных отличий между группами ($\chi^2=5,827$, $p=0,44$). По индексу Maddrey отличия групп были также статистически не значимы ($\chi^2=2,665$, $p=0,615$). Цирроз печени выявлен у большинства пациентов (35 больных (58,33%)). Из них 10 пациентов из I группы (28,57% от всех больных с циррозом печени), 14 (40,0%) из II-ой группы и 11 (31,43%) из III-ей группы. У 25 пациентов не выявлено цирроза печени (41,67%). Из них 10 больных (40% от всех больных без цирроза) из I группы, 6 (24,0%) из II-ой группы и 9 (36,0%) из III-ей группы. Распределение пациентов с

циррозом по группам согласно шкале Child-Pugh было равномерным, группы были сопоставимы по этому показателю и отличались статистически незначимо ($\chi^2=2,594$, $p=0,858$).

Исследование показателей иммунного статуса до начала терапии у больных острым токсическим гепатитом по сравнению с контрольной группой показало: снижение CD3 на 14,9%, CD4 на 17,9%, CD16 на 34,0%, иммуно-регуляторного индекса на 41,1%, увеличение CD8 на 39,7% и повышение синтеза цитокинов ИЛ-4 в 15,9 раз, ИЛ-6 в 11,3 раз и ФНО- α в 11,38 раз ($p<0,01$). Концентрация цитокинов статистически значимо ($r=0,39-0,94$, $p<0,05$) коррелировала с уровнем билирубина, креатинина, лейкоцитоза, наличия и степени цирроза печени, что указывает на роль дисбаланса цитокинов в патогенезе повреждения печени.

Через 7 дней от начала терапии в соответствии с рекомендациями EASL и PГА была проведена оценка ответа на терапию по индексу Lille. Наиболее значимая динамика индекса Lille выявлена на фоне пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (от 0,52 до 0,30) ($t=3,44$, $p<0,01$). На фоне таурина динамика также была статистически значимой (от 0,48 до 0,31) ($t=2,65$, $p<0,02$). В I группе наблюдалась позитивная динамика, но изменения были не достоверны (от 0,45 до 0,31) ($t=2,0$, $p>0,05$). Положительный ответ на терапию был получен у 15 пациентов (75,0%) из I группы, у 19 (95,0%) из II группы, у 18 (90,0%) из III группы. Не ответили на лечение 5 пациентов (25,0% случаев) из I группы, 1 пациент (5,0%) из II группы, 2 пациента (10,0%) из III группы. Отличия по частоте ответа на терапию были недостоверными: II группы от контрольной ($\chi^2=3,14$, $p=0,0765$); III группы ($\chi^2=1,558$, $p=0,21$).

После курса терапии в I группе выраженность нарушений синтетической функции печени уменьшилась, но эти изменения были статистически не значимы ($p>0,05$). Во II группе наблюдалась статистически значимая динамика ПИ от $68,9\pm 3,7$ до $84,1\pm 3,2$ ($t=3,11$, $p<0,01$), МНО от $1,39\pm 0,14$ до $1,04\pm 0,09$ ($t=2,10$, $p<0,05$), АЧТВ от $47,2\pm 2,3$ до $38,5\pm 1,9$ ($t=2,92$, $p<0,01$). На фоне терапии таурином наблюдалась положительная статистически значимая динамика показателей свертываемости крови: ПИ от $69,7\pm 3,8$ до $83,8\pm 3,4$ ($t=2,77$, $p<0,02$), МНО от $1,41\pm 0,15$ до $1,03\pm 0,1$ ($t=2,11$, $p<0,05$), АЧТВ от $46,8\pm 2,1$ до $39,1\pm 2,0$ ($t=2,66$, $p<0,02$).

Динамика дискриминантной функции Maddrey в I-ой группе (от $31,61\pm 3,9$ до $21,6\pm 3,8$) ($t=1,84$, $p>0,05$) и индекса MELD была не достоверной (от $14,2\pm 1,8$ до $9,14\pm 1,9$) ($t=1,93$, $p>0,05$, соответственно). Во II-ой группе (от $33,39\pm 3,8$ до $11,5\pm 4,1$) ($t=3,92$, $p<0,001$); от $16,7\pm 1,8$ до $6,3\pm 1,9$ ($t=3,97$, $p<0,001$) и III-ей наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей (от $32,14\pm 3,8$ до $14,1\pm 4,2$) ($t=3,18$, $p<0,01$); от $14,9\pm 1,9$ до $8,1\pm 1,8$) ($t=2,0$, $p<0,02$). На фоне пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата динамика составила 65,56% по индексу Maddrey и 62,28% индексу MELD, таурин – 56,13% и 45,64%, соответственно.

Летальный исход наблюдался у 7 пациентов (11,67% случаев). Однако, необходимо отметить, что из них 5 человек (71,43%) пациенты I группы, и лишь 2 (28,57%) пациенты из III группы, во II группе летальных исходов не было ($\chi^2=6,15$, $p=0,046$). Длительность пребывания в стационаре составила: I группа – $43,2 \pm 3,1$ дней, II группа – $31,5 \pm 3,8$, III группа – $33,1 \pm 3,0$ суток. Дополнение комплексной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом и таурином статистически значимо сокращало сроки госпитализации: на 11,7 суток (27,08%) ($t=2,38$, $p<0,05$) и 10,1 (23,38%) ($t=2,34$, $p<0,05$).

Применение лекарственных препаратов, влияющих на метаболические процессы, непосредственно с момента поступления в стационар оказывало статистически значимое иммуномодулирующее действие. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика уровня Т-лимфоцитов на фоне лечения токсического гепатита

Показатель	Контрольная группа, n=20	I группа ДТ+УДХК, n=20	II группа ДТ+УДХК+М, n=20	III группа ДТ+УДХК+Д, n=20
Зрелые Т-лимфоциты CD3				
До лечения	1691,7 $\pm$ 40,7	1451,7 $\pm$ 45,6*	1447,8 $\pm$ 39,1*	1454,3 $\pm$ 37,8*
После лечения		1499,1 $\pm$ 43,7	1582,1 $\pm$ 41,3	1597,7 $\pm$ 41,7
Достоверность		$t=0,75$, $p>0,05$	$t=2,36$, $p<0,05$	$t=2,55$, $p<0,02$
Т-хелперы/индукторы CD4				
До лечения	1071,2 $\pm$ 24,8	881,4 $\pm$ 38,2*	879,5 $\pm$ 34,1*	876,9 $\pm$ 39,1*
После лечения		899,7 $\pm$ 37,1	981,7 $\pm$ 31,5	992,8 $\pm$ 38,6
Достоверность		$t=0,34$, $p>0,05$	$t=2,20$, $p<0,05$	$t=2,11$, $p<0,05$
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8				
До лечения	521,9 $\pm$ 21,2	718,3 $\pm$ 34,6*	727,6 $\pm$ 31,9*	731,5 $\pm$ 32,2*
После лечения		692,4 $\pm$ 33,9	629,8 $\pm$ 32,4	625,7 $\pm$ 31,8
Достоверность		$t=0,53$, $p>0,05$	$t=2,15$, $p<0,05$	$t=2,30$, $p<0,05$
Натуральные киллеры CD16				
До лечения	229,7 $\pm$ 15,7	154,7 $\pm$ 15,9*	151,1 $\pm$ 14,7*	149,6 $\pm$ 14,6*
После лечения		171,1 $\pm$ 14,3	199,8 $\pm$ 14,8	201,9 $\pm$ 14,4
Достоверность		$t=0,77$, $p>0,05$	$t=2,33$, $p<0,05$	$t=2,55$, $p<0,02$
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8				
До лечения	2,053 $\pm$ 0,11	1,227 $\pm$ 0,13*	1,209 $\pm$ 0,12*	1,199 $\pm$ 0,12*
После лечения		1,338 $\pm$ 0,1	1,559 $\pm$ 0,11	1,587 $\pm$ 0,13
Достоверность		$t=0,677$, $p>0,05$	$t=2,15$, $p<0,05$	$t=2,19$, $p<0,05$

Примечание: * - отличия с контрольной группой достоверны ($p<0,05$).

Из таблицы видно, что на фоне приема таурина повышение абсолютного количества CD3 составило 9,9% ($t=2,55$, $p<0,02$), CD4 13,2% ($t=2,11$, $p<0,05$), CD16 34,9% ($t=2,55$, $p<0,02$) и иммуно-регуляторного индекса 32,4% ($t=2,19$, $p<0,05$), а количество цитотоксических лимфоцитов CD8 снизилось на 14,46% ($t=2,30$, $p<0,05$) по сравнению с исходными данными. На фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата повышение количества CD3 составило 9,28% ($t=2,36$, $p<0,05$), CD4 11,62% ($t=2,20$, $p<0,05$), CD16 32,23% ($t=2,33$, $p<0,05$) и иммуно-регуляторного индекса 28,95% ($t=2,15$, $p<0,05$), а количество цитотоксических лимфоцитов CD8 снизилось на 13,44% ($t=2,15$, $p<0,05$). В I группе (контроля эффективности терапии) динамика количества Т-лимфоцитов была недостоверной ($p>0,05$).

Концентрация цитокинов на фоне терапии снижалась, однако максимальный эффект наблюдался в группах, получавших препараты, влияющие на метаболические процессы: на фоне таурина снижение ИЛ-4 составило 69,5% ($t=2,98$, $p<0,01$), ИЛ-6 71,8% ($t=2,09$, $p<0,05$), ФНО-а 72,8% ($t=2,29$, $p<0,05$). На фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата снижение ИЛ-4 составило 65,81% ($t=2,72$, $p<0,02$), ИЛ-6 70,03% ($t=2,097$, $p<0,05$), ФНО-а 67,05% ($t=2,09$, $p<0,05$). В группе стандартной терапии наблюдалась позитивная не достоверная динамика ФНО-а, ИЛ-4 и ИЛ-6 ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика уровня цитокинов на фоне лечения токсического гепатита в сравнении со здоровыми лицами

Показатель	Контрольная группа, n=20	I группа ДТ+УДХК, n=20	II группа ДТ+УДХК+М, n=20	III группа ДТ+УДХК+Д, n=20
Интерлейкин 4				
До лечения	16,9±1,8	265,4±45,9*	284,6±49,3*	269,5±43,7*
После лечения		138,6±44,8	97,3±47,9	82,1±45,1
Достоверность		$t=0,677$, $p>0,05$	$t=2,72$, $p<0,02$	$t=2,98$, $p<0,01$
Интерлейкин 6				
До лечения	7,1±0,9	74,2±24,9*	88,1±20,3*	79,9±21,8*
После лечения		51,8±14,8	26,4±21,3	22,5±16,7
Достоверность		$t=0,773$, $p>0,05$	$t=2,097$, $p<0,05$	$t=2,09$, $p<0,05$
Фактор некроза опухолей α				
До лечения	18,3±1,9	208,3±43,1*	217,9±51,8*	210,1±49,3*
После лечения		102,7±47,3	71,8±46,9	57,2±45,2
Достоверность		$t=1,65$, $p>0,05$	$t=2,09$, $p<0,05$	$t=2,29$, $p<0,05$

Примечание: * - отличия с контрольной группой достоверны ($p<0,05$).

Исследование динамики качества жизни по опроснику SF-36 показало, что статистически значимо улучшились показатели влияния физического состояния на повседневную ролевую деятельность: во II группе наблюдалась динамика от $47,4 \pm 8,8$ до $75,3 \pm 9,7$ баллов ($t=2,13$, $p<0,05$), в III группе – от $48,9 \pm 7,2$ до $71,7 \pm 8,0$ ($t=2,12$, $p<0,05$). По показателю общего состояния здоровья динамика составила от $51,3 \pm 5,5$ до $68,1 \pm 5,3$ ($t=2,199$, $p<0,05$) и от $52,1 \pm 5,7$ до $69,3 \pm 5,1$ ($t=2,25$, $p<0,05$), соответственно. По психологическому компоненту здоровья во II группе выявлена достоверная динамика по всем составляющим: по жизненной активности от $50,8 \pm 7,1$ до $72,3 \pm 7,2$ ($t=2,13$, $p<0,05$); социальному функционированию от $71,1 \pm 5,7$ до $91,2 \pm 5,5$ ($t=2,54$, $p=0,02$); эмоциональному состоянию от $71,6 \pm 6,1$ до $89,9 \pm 5,7$ ($t=2,19$, $p<0,05$); психическому здоровью от $54,9 \pm 5,4$ до $78,3 \pm 4,9$ ($t=3,21$, $p<0,01$); психологическому компоненту от $62,1 \pm 6,1$ до $82,9 \pm 5,8$ ($t=2,47$, $p<0,05$). На фоне терапии таурином достоверно улучшились показатели эмоционального состояния от $72,5 \pm 5,5$ до $88,4 \pm 5,2$ ($t=2,10$, $p<0,05$) и в целом психологического компонента здоровья от $63,0 \pm 5,8$ до $79,8 \pm 5,7$ ($t=2,19$, $p<0,05$). В I группе (контроля эффективности терапии) динамика была недостоверной ($p>0,05$).

Третий этап: фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с токсическим поражением печени, вызванным отравлением суррогатами алкоголя

На фоне терапии УДХК эффективность составила 75%; СЕА «затраты-эффективность» 43 005,60 $\pm$ 3 086,05 руб/курс. Результаты расчета показали, что включение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, в схему лечения токсического поражения печени, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, повышает экономическую эффективность терапии. Максимальный процент эффективности терапии наблюдался на фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комбинации с УДХК (95%; 48 375,16 $\pm$ 5 835,73 руб/курс), во II группе. Однако лучшими показателями по критерию СЕА «затраты-эффективность» обладала схема терапии, включавшая прием таурина в комбинации с УДХК, в III группе (90%; 47 591,88 $\pm$ 4 313,46 руб/курс). Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата снижало затраты при лечении токсического гепатита на 17 058,8 руб/курс (26,07%) по сравнению с группой контроля эффективности терапии. Применение таурина обеспечивало уменьшение затрат на 17 842,08 руб/курс (27,27%). Отличия II и III групп между собой были статистически не значимы ($t=0,11$, $p>0,05$).

II часть: Алкогольный гепатит

Первый этап: Результаты ретроспективного анализа клинического опыта применения гепатопротективных препаратов для лечения алкогольного гепатита

Проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 60 больных алкогольным гепатитом. Среди них было 44 мужчины (73,33%) и 16 женщин (26,67%) в возрасте от 21 до 72 лет (средний возраст $42,67 \pm 19,8$), 49 пациентов (81,67%) не работали.

Длительность злоупотребления алкоголем составила от 3 до 30 лет, средняя - $12,4 \pm 9,37$ лет. Длительность запоя составляла от 2 до 90 суток, средняя – $23,85 \pm 18,63$. При первичном обследовании наиболее часто предъявлялись жалобы на общую слабость, тошноту, боль и/или тяжесть в правом подреберье, желтуху, у 96,67% пациентов отмечалась гепатомегалия, у 40% - латентная анемия, у 53,33% - относительный лейкоцитоз, выраженный холестаз. Преобладали больные со средней степенью тяжести по функции Maddrey (32 пациента 53,33%). У большинства наблюдался цирроз печени (41 пациент (68,33%). По шкале Child-Pugh: у 19 больных (31,67%) не выявлено цирроза печени, у 14 пациентов (23,33%) наблюдался цирроз класса А, у 18 больных (30,0%) – класса В, у 9 больных (15,0%) – класса С.

Больные обязаны были соблюдать безалкогольный режим и получали дезинтоксикационную терапию в объеме 1600 мл в сутки: внутривенно вводились раствор глюкозы 400 мл, изотонический раствор 200 мл, преднизолон в дозе 120 мг внутривенно (40 мг per os), при недостаточной эффективности доза увеличивалась. В качестве гепатопротекторов применяли УДХК или экстракт плодов расторопши пятнистой. Части больных терапию дополняли пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом. При анализе первичной медицинской документации на основании различий фармакотерапии было выявлено три группы больных. I-ю (контрольную) группу терапии составили 20 пациентов, получавшие стандартную дезинтоксикационную терапию + УДХК. II-ю группу составили 20 больных алкогольным гепатитом, с момента поступления в стационар получавшие в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат 10 мл (600 мг), растворенный в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки. III-ю группу составили 20 больных алкогольным гепатитом, получавшие стандартную дезинтоксикационную терапию + экстракт плодов расторопши пятнистой в суточной дозе до 420 мг - по 1-4 драже 3 раза/сут.

По дискриминантной функции Maddrey до начала терапии группы отличались статистически не значимо и были сопоставимы. В I группе этот показатель составил $27,1 \pm 3,1$; во II группе – $30,7 \pm 3,8$, в III группе – $26,8 \pm 3,2$ ($t=0,77$, $p>0,1$).

По индексу Lille положительный ответ на 7 сутки терапии был получен у 17 (85,0%) из I группы, у 19 (95,0%) из II группы, у 13 (65,0%) из III группы. Не ответили на лечение 3 (15,0%) из I группы, 1 (5,0%) из II группы и 7 (35,0%) из III группы. Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию алкогольного гепатита достоверно повышало частоту положительного ответа на терапию ($\chi^2=6,234$, $p=0,0443$).

Оценка динамики индексов Maddrey и MELD на фоне лечения показала, что на фоне приема УДХК наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей 37,64% (от $27,1 \pm 3,1$ до $16,9 \pm 2,8$ ($t=2,44$, $p<0,05$)) и 37,86% (от $11,7 \pm 1,6$ до $7,27 \pm 1,3$ ($t=2,14$, $p<0,05$)), соответственно. На фоне терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом динамика составила 47,56% по индексу Maddrey (от $30,7 \pm 3,8$ до $14,6 \pm 3,5$ ($t=3,12$, $p<0,01$)) и 57,14% по индексу MELD (от $11,9 \pm 1,5$ до $6,8 \pm 1,3$ ($t=2,57$, $p<0,02$)). На фоне терапии экстрактом плодов расторопши динамика функции Maddrey 27,99% (от $26,8 \pm 3,2$ до $19,3 \pm 3,6$ ($t=1,56$, $p>0,05$)) и индекса MELD 17,59% (от $10,8 \pm 1,4$ до $8,9 \pm 1,2$ ($t=1,03$, $p>0,05$)) была не достоверной.

Летальный исход наблюдался в 8,33% случаев (5 пациентов из 60 больных алкогольным гепатитом). В I группе на фоне приема УДХК был 1 летальный исход (5,0%). Во II группе среди больных, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, летальных случаев не наблюдалось. В III группе наблюдались 4 летальных случая (20,0%). Анализ летальности в группах терапии показал, что они отличались по этому показателю ($t=5,67$, $p=0,058$).

Средний койко-день среди всех пациентов составил $18,98 \pm 4,3$ суток. В I группе длительность госпитализации составила $20,26 \pm 2,7$ суток, во II группе – $12,52 \pm 2,5$ суток, в III группе – $24,71 \pm 3,0$ суток. Включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию статистически значимо уменьшало длительность пребывания в стационаре ($t=2,10$, $p<0,05$ по сравнению с I группой; $t=3,12$, $p<0,01$ по сравнению с III группой).

Второй этап: Открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата при лечении алкогольного гепатита

Обследовано 60 больных алкогольным гепатитом в возрасте от 22 до 64 лет (средний $39,8 \pm 17,9$), мужчин – 42 (70,0%), женщин – 18 (30,0%), 34 (56,67%) не работали. При первичном обследовании предъявлялись жалобы на общую слабость, тошноту, боль и/или тяжесть в правом подреберье, желтуху. У 96,67% больных отмечалась гепатомегалия, у 46,67% латентная анемия, у 56,67% лейкоцитоз, у 63,33% снижение креатинина. Длительность злоупотребления алкоголем составляла от 3,5 до 25 лет (средняя – $13,7 \pm 6,7$ лет), длительность запоя от 5 до 90 суток (средняя – $18,4 \pm 9,17$).

Больные алкогольным гепатитом были рандомизированы на три группы по 20 человек сопоставимые по полу и возрасту. I группу (контроля эффективности терапии) составили больные, получающие стандартную дезинтоксикационную терапию плюс УДХК без дополнительных лекарственных средств. II группа получала в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК препарат пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата с момента поступления в стационар. III группа получала в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК препарат таурина с момента поступления. Сравнение групп по длительности и тяжести алкогольного анамнеза, тяжести поражения печени по индексам Maddrey и MELD, длительности желтушного периода не выявило статистически значимых отличий ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнение групп по тяжести гепатита и злоупотребления алкоголем

Показатели	I группа ДТ+УДХК, n=20	II группа ДТ+УДХК+М, n=20	III группа ДТ+УДХК+Д, n=20
Длительность алкоголизации (лет)	12,8±3,81	14,16±4,12	16,42±3,92
Количество алкоголя (грамм/сут)	76,8±15,7	87,3±14,9	89,9±17,1
AUDIT (баллы)	15,39±2,1	16,92±2,5	17,23±2,9
ABIC (баллы)	22,83±3,2	23,85±2,9	25,15±3,0
Индекс Маддрей (баллы)	30,71±4,2	31,72±3,7	33,16±3,9
MELD (баллы)	11,9±1,9	14,5±2,1	15,1±2,3

Распределение больных в группах по наличию и классам цирроза печени по шкале Child-Pugh представлено на рисунке 3.

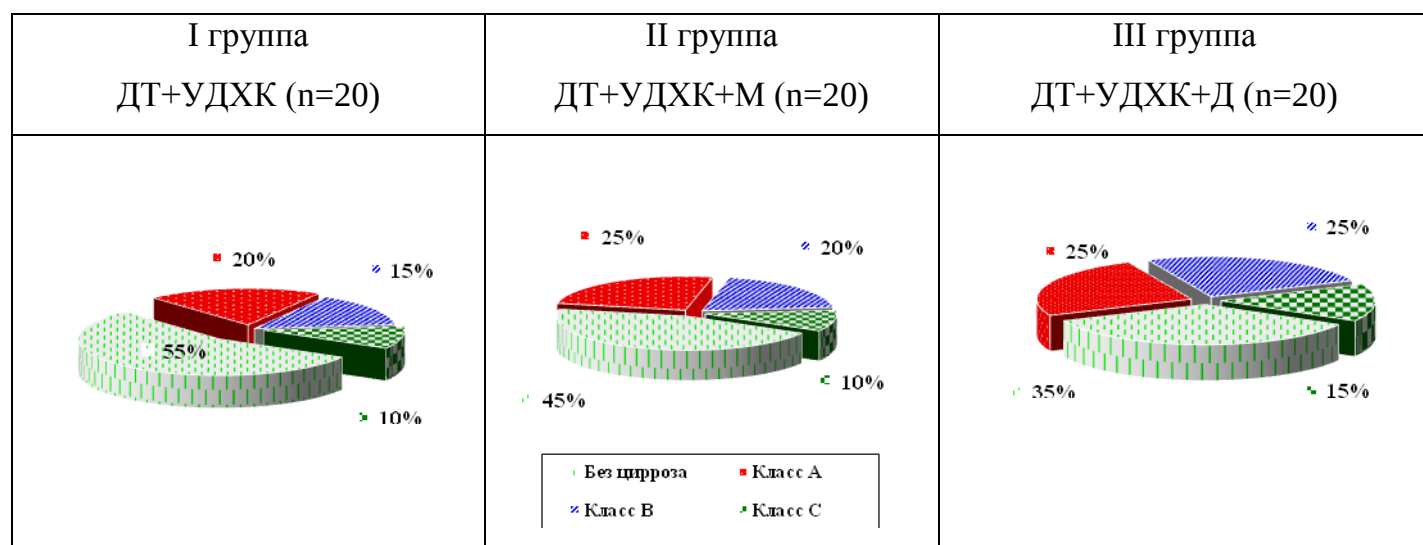


Рисунок 3. Распределение больных в группах по шкале Child-Pugh

Из рисунка видно, что явления цирроза печени были выявлены у 33 пациентов (55,0%). Из них 9 больных из I-ой группы (27,27% от всех больных с циррозом печени), 11 (33,33%) из II-ой группы и 13 (39,39%) из III-ей группы. У 27 пациентов не выявлено цирроза печени (45,0%). Из них 11 больных (40% от всех больных без цирроза) из I группы, 6 (24,0%) из II-ой группы и 9 (36,0%) из III-ей группы. По шкале Child-Pugh группы были сопоставимы и отличались между собой статистически незначимо ($\chi^2=1,817$, $p=0,936$).

По индексу Lille через 7 дней от ее начала положительный ответ был получен лишь у 14 пациентов (70,0%) из I группы, у всех 20 (100,0%) из II группы, у 19 (95,0%) из III группы. Не ответили на лечение 6 больных (30,0%) из I группы и 1 (5,0%) из III группы. Частота ответа на терапию таурином в сравнении с контрольной группой была достоверной ($\chi^2=4,329$, $p=0,0375$), как и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом ($\chi^2=7,059$, $p=0,0079$). Лучший ответ получен на терапию пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом (от $0,5\pm0,04$ до $0,31\pm0,05$ ($t=2,97$, $p<0,01$)). На фоне терапии таурином также отмечалась достоверная динамика (от $0,51\pm0,05$ до $0,36\pm0,05$ ($t=2,12$, $p<0,05$)). В I группе наблюдалась позитивная динамика, но она была статистически не значимой (от $0,48\pm0,04$ до $0,4\pm0,06$ ($t=1,19$, $p>0,1$)).

После завершения курса терапии статистически значимые изменения выявлены по динамике уровня лейкоцитов: во II группе от $11,31\pm1,5$ до $7,29\pm1,2 \times 10^9/\text{л}$ ($t=2,09$, $p<0,05$), в III группе от $12,14\pm1,2$ до $7,36\pm1,3$ ($t=2,70$, $p<0,02$). Повышение протромбинового индекса во II группе на 23,5% (от $69,8\pm3,3$ до $86,2\pm3,1$ ($t=3,62$, $p<0,01$)), в III группе на 24,3% (от $69,1\pm3,1$ до $85,9\pm3,0$ ($t=3,89$, $p<0,01$)); снижение МНО на 19,01% (от $1,42\pm0,08$ до $1,15\pm0,1$ ($t=2,11$, $p<0,05$)) и 20,0% (от $1,40\pm0,09$ до $1,12\pm0,09$ ($t=2,19$, $p<0,05$)) и АЧТВ на 21,3% (от $47,4\pm1,8$ до $37,3\pm2,1$ ($t=3,65$, $p<0,01$)) и 16,2% (от $47,5\pm1,7$ до $39,8\pm1,6$ ($t=3,30$, $p<0,01$)), соответственно.

По индексу Maddrey и MELD на фоне дезинтоксикационной терапии и УДХК динамика была не достоверной ($p>0,05$). Наиболее выраженная динамика наблюдалась на фоне пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (по индексу Maddrey – 52,08%, по индексу MELD – 57,93%). На фоне таурина также наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей (49,94% и 52,32%, соответственно). По индексу Maddrey II группа достоверно отличалась от I группы ($t=2,86$ ($p<0,01$)) и III группа $t=2,89$ ($p<0,01$); по индексу MELD: II группа $t=2,96$ ($p<0,01$) и III группа $t=2,58$ ($p<0,02$). Однако отличия II и III групп между собой были статистически не значимыми ($t=0,02$, $p>0,1$ и $t=0,37$, $p>0,1$, соответственно).

Среди больных алкогольным гепатитом наблюдалось 3 летальных случая (15,0%), все произошли в I группе, отличия II и III групп от группы контроля были статистически значимыми ($\chi^2=6,316$, $p<0,04$). Минимальный срок нахождения в стационаре больных

алкогольным гепатитом составил 5 суток, максимальный – 38 суток. Средний койко-день среди всех пациентов составил $14,83 \pm 5,6$ суток. Длительность госпитализации составила: в I группе – $19,1 \pm 6,1$ суток, во II группе – $12,7 \pm 4,6$, в III группе $13,2 \pm 5,2$ суток. Анализ показал, что дополнение дезинтоксикационной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом и таурином достоверно уменьшает длительность стационарного лечения: по сравнению I группы со II-ой сокращение сроков госпитализации составило 6,4 суток (33,51%) ($t=2,26$, $p<0,05$); по сравнению контрольной с III-ей группой 5,9 суток (30,89%) ($t=2,19$, $p<0,05$).

Была исследована динамика уровня Т-лимфоцитов на фоне лечения. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Динамика уровня Т-лимфоцитов на фоне лечения алкогольного гепатита

Показатель	Контрольная группа, n=20	I группа ДТ+УДХК, n=20	II группа ДТ+УДХК+М, n=20	III группа ДТ+УДХК+Д, n=20
Зрелые Т-лимфоциты CD3				
До лечения	$1686,3 \pm 41,2$	$1438,4 \pm 40,6$	$1432,9 \pm 41,7$	$1436,9 \pm 39,8$
После лечения		$1472,9 \pm 43,7$	$1569,7 \pm 42,1$	$1579,4 \pm 40,6$
Достоверность		$t=0,58$, $p>0,05$	$t=2,31$, $p<0,05$	$t=2,51$, $p<0,02$
Т-хелперы/индукторы CD4				
До лечения	$1082,1 \pm 23,1$	$871,6 \pm 31,8$	$869,1 \pm 29,7$	$866,9 \pm 30,3$
После лечения		$893,8 \pm 32,5$	$993,7 \pm 30,9$	$991,9 \pm 29,7$
Достоверность		$t=0,49$, $p>0,05$	$t=2,91$, $p<0,01$	$t=2,95$, $p<0,01$
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8				
До лечения	$531,2 \pm 19,7$	$706,9 \pm 28,1$	$712,5 \pm 30,2$	$711,8 \pm 29,4$
После лечения		$672,9 \pm 24,9$	$609,2 \pm 31,7$	$601,9 \pm 27,8$
Достоверность		$t=0,91$, $p>0,05$	$t=2,36$, $p<0,05$	$t=2,72$, $p<0,02$
Натуральные киллеры CD16				
До лечения	$231,3 \pm 14,3$	$149,1 \pm 13,8$	$141,3 \pm 15,2$	$137,9 \pm 13,7$
После лечения		$158,2 \pm 12,9$	$196,7 \pm 12,7$	$199,8 \pm 15,2$
Достоверность		$t=0,48$, $p>0,05$	$t=2,80$, $p<0,02$	$t=3,02$, $p<0,01$
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8				
До лечения	$2,037 \pm 0,12$	$1,233 \pm 0,14$	$1,220 \pm 0,13$	$1,218 \pm 0,11$
После лечения		$1,328 \pm 0,13$	$1,631 \pm 0,12$	$1,648 \pm 0,10$
Достоверность		$t=0,49$, $p>0,05$	$t=2,32$, $p<0,05$	$t=2,89$, $p<0,01$

Из таблицы видно, что применение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с момента поступления в стационар позволяет повысить абсолютное количество CD3, CD4 и CD16 лимфоцитов и иммуно-регуляторный индекс, а

уровень цитотоксических лимфоцитов CD8 снизить по сравнению с исходными данными ($p<0,05$). В группе, получавшей только УДХК, недостаточность клеточного звена иммунитета также уменьшалась, но динамика изученных показателей была статистически не значимой ($p>0,05$). Сравнение II и III групп показало, что препараты обладали сопоставимым действием на уровень Т-лимфоцитов, отличия групп статистически незначимы ($p>0,05$).

Анализ динамики уровня цитокинов у больных алкогольным гепатитом на фоне терапии показал, уменьшение нарушений цитокинового обмена. Данные представлены в таблице 5. Однако статистически значимая динамика уровня ФНО-а, ИЛ-4 и ИЛ-6 наблюдалась только во II и III группах, получавших лекарственные средства, влияющие на метаболические процессы. В I группе на фоне УДХК также наблюдалась позитивная динамика цитокинов, но она была не достоверной ($p>0,05$).

Таблица 5. Динамика уровня цитокинов на фоне лечения алкогольного гепатита

Показатель	Контрольная группа, n=20	I группа ДТ+УДХК, n=20	II группа ДТ+УДХК+М, n=20	III группа ДТ+УДХК+Д, n=20
Интерлейкин 4				
До лечения	17,6±3,1	154,9±32,9	162,7±27,5	169,2±35,2
После лечения		117,4±30,3	72,7±29,6	68,1±29,4
Достоверность		t=0,84, p>0,05	t=2,23, p<0,05	t=2,20, p<0,05
Интерлейкин 6				
До лечения	8,3±2,3	49,1±14,3	51,7±12,4	58,3±11,9
После лечения		31,6±10,7	16,5±11,5	18,8±14,3
Достоверность		t=0,98, p>0,05	t=2,08, p<0,05	t=2,12, p<0,05
Фактор некроза опухолей α				
До лечения	17,9±2,3	79,3±19,7	92,6±20,5	89,4±19,1
После лечения		49,1±17,5	33,7±18,7	29,8±16,7
Достоверность		t=1,15, p>0,05	t=2,12, p<0,05	t=2,35, p<0,05

В ходе исследования была изучена динамика показателей качества жизни больных алкогольным гепатитом на фоне лечения по опроснику SF-36. Выявлено, что статистически значимо улучшились показатели физического функционирования: во II группе наблюдалась динамика от 54,3±4,8 до 81,9±5,9 баллов (t=3,63, p<0,01), в III группе – от 51,2±5,2 до 82,2±6,3 (t=3,79, p<0,05). Влияния физического состояния на повседневную ролевую деятельность: во II группе наблюдалась динамика от 46,3±5,7 до 72,6±6,4 баллов (t=3,07, p<0,01), в III группе – от 45,7±6,2 до 70,9±6,1 (t=2,89, p<0,01). По показателю общего состояния здоровья динамика

составила во II группе от $50,2 \pm 5,1$ до $67,5 \pm 5,4$ ($t=2,33$, $p<0,05$) и в III группе от $51,9 \pm 5,4$ до $69,7 \pm 5,2$ ($t=2,37$, $p<0,05$), соответственно.

По психологическому компоненту здоровья во II группе на фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата выявлена достоверная динамика по всем составляющим: по жизненной активности от $52,7 \pm 4,8$ до $71,7 \pm 5,3$ ($t=2,66$, $p<0,05$), в III группе на фоне приема таурина от $51,8 \pm 5,1$ до $69,8 \pm 4,9$ ($t=2,55$, $p<0,05$). Социальному функционированию во II группе от $60,3 \pm 5,6$ до $89,3 \pm 5,1$ ($t=3,83$, $p<0,01$), в III группе от $63,5 \pm 5,7$ до $87,6 \pm 5,4$ ($t=3,07$, $p<0,01$). По эмоциональному состоянию во II группе от $68,3 \pm 4,9$ до $88,5 \pm 5,1$ ($t=3,86$, $p<0,01$), в III группе от $67,8 \pm 5,9$ до $86,7 \pm 5,2$ ($t=2,40$, $p<0,05$). По психическому здоровью во II группе от $50,8 \pm 5,2$ до $79,4 \pm 5,8$ ($t=3,67$, $p<0,01$), в III группе от $49,9 \pm 5,1$ до $78,3 \pm 5,9$ ($t=3,64$, $p<0,01$). По психологическому компоненту во II группе от $58,0 \pm 5,1$ до $82,2 \pm 5,3$ ($t=3,29$, $p<0,01$), в III группе от $58,3 \pm 5,8$ до $80,6 \pm 5,4$ ($t=2,89$, $p<0,01$). В I группе (контроля эффективности терапии) динамика качества жизни была недостоверной по всем компонентам ($p>0,05$).

Таким образом, для алкогольного гепатита характерно развитие стойкого холестатического и цитолитического синдрома, дисбаланс Т-клеточного иммунитета со снижением иммуно-регуляторного индекса и выраженной гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6. Высокая корреляция уровня цитокинов с клинико-лабораторными показателями поражения печени позволяет использовать их в качестве дополнительных диагностических критериев тяжести алкогольного гепатита, прогноза степени поражения печени и длительности стационарного лечения. Включение в схему терапии таурина 1000 мг/сут или пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата 10 мл в/в с момента поступления в стационар повышает эффективность стандартной терапии, способствует сокращению сроков госпитализации, оказывает иммуно-модулирующее влияние, повышает качество жизни пациентов. Таурин и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат обладают сопоставимой клинической эффективностью при лечении алкогольного гепатита.

Третий этап: Фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с алкогольным поражением печени

Методом анализа «затраты-эффективность» выявлено, что включение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, в схему лечения алкогольного поражения печени повышает экономическую эффективность терапии. Максимальный процент эффективности терапии наблюдался на фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комбинации с УДХК (100%; СЕА $11\,904,98 \pm 3\,843,34$ руб/курс), во II группе.

Однако лучшими показателями по критерию «затраты-эффективность» обладала схема терапии, включавшая прием таурина в комбинации с УДХК, в III группе (95%; СЕА 11 250,44±4 091,07 руб/курс). В I группе на фоне терапии УДХК эффективность составила 70%; СЕА 19 774,61±6 108,39 руб/курс. Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата снижало затраты при лечении алкогольного поражения печени на 7 869,63 руб/курс (39,80%). Применение таурина обеспечивало уменьшение затрат на 8 524,17 руб/курс (43,11%). Отличия групп, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат и таурин, между собой были статистически не значимы ($t=0,12$, $p>0,05$).

Таким образом, фармакоэкономический анализ разных схем лечения доказывает, что с экономической точки зрения назначение таурина в комбинации с УДХК для лечения алкогольного поражения печени обеспечивает уменьшение затрат и является экономически наиболее оправданным.

III часть исследования

Первый этап. Результаты фармакоэпидемиологического исследования методом ретроспективного анализа первичной документации больных туберкулезом легких

Проанализированы истории болезней 165 мужчин (66%) и 85 женщин (34%) в возрасте от 18 до 67 лет больных туберкулезом. Средний возраст больных ($M\pm\sigma$) составил $39,9\pm 21,6$ лет. Согласно листу назначений они получали лечение по стандартным режимам химиотерапии: 1-й режим – 112 человек, 2а - 12, 2б – 52, 3-й – 62, 4-й – 12 человек. Преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких (231 (92,4%) со средней степенью тяжести заболевания (38,8%), ранее не получавшие противотуберкулезные препараты.

До начала химиотерапии у больных туберкулезом биохимические показатели были в пределах референтных интервалов, но выше, чем у здоровых лиц. На фоне специфической терапии достоверным изменениям подвергались только уровни трансаминаз: уровень АсАТ повысился в 2,43 раза, АлАТ – 2,58 раза. Повышенные уровни трансаминаз к третьему месяцу активной фазы лечения туберкулеза были выявлены у 170 пациентов, что составило 68%. ЛИПП диагностировано у 67 пациентов, что составило 26,8% от всех больных туберкулезом. Из них поражение печени наблюдалось у 31 женщины (36,47% от всех женщин больных туберкулезом, наблюдаемых на первом этапе) и 36 мужчин (21,82% соответственно). Из чего следует, что частота развития ЛИПП у женщин была статистически значимо, в 1,67 раза выше, чем у мужчин ($\chi^2=6,14$, $p=0,0132$). Выявлено, что факторами, повышающими риск развития поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии, являются женский пол ($\chi^2=6,14$, $p=0,0132$) и возраст старше 50 лет ($\chi^2=14,902$, $p=0,0001$).

В ходе исследования было изучено влияние тяжести клинического течения туберкулеза на риск развития поражения печени. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Взаимосвязь поражения печени с клиническими формами туберкулеза

Клинические формы туберкулеза	Инфильтративный n (%)	Диссеминированный n (%)	Достоверность	Всего n (%)
	30 (16,67%) 150 (83,33%)	37 (52,86%) 33 (47,14%)	$\chi^2=33,649$, $p<0,0001$	67 (26,8%) 183 (73,2%)
Деструктивные изменения				
с распадом	26 (20,96%) 98 (79,03%)	31 (60,78%) 20 (39,22%)	$\chi^2=26,086$, $p<0,0001$	57 (32,57%) 118 (67,43%)
без распада	4 (7,14%) 52 (92,86%)	6 (31,58%) 13 (68,42%)	$\chi^2=7,331$, $p=0,0068$	10 (13,33%) 65 (86,67%)
Бактериовыделение				
МБТ +	38 (32,20%) 80 (67,80%)	23 (62,16%) 14 (37,84%)	$\chi^2=10,593$, $p=0,001$	61 (39,36%) 94 (60,65%)
МБТ –	2 (3,23%) 60 (96,77%)	4 (12,12%) 29 (87,88%)	$\chi^2=2,88$, $p=0,08$	6 (6,32%) 89 (93,68%)

Примечание: 1 строка – количество больных с ЛИПП,

2 строка – количество больных без поражения печени

Из таблицы видно, что ЛИПП статистически значимо чаще развивалось у больных с высокой степенью тяжести заболевания ($\chi^2=66,903$, $p<0,0001$), при диссеминированной форме туберкулеза с распадом легочной ткани и бактериовыделением ($p<0,001$). Для изучения значимости динамики биохимических показателей была разработана регрессионная модель, благодаря которой установлено, что АлАТ и АсАТ отражают цитолитические изменения гепатоцитов уже в первые два месяца от начала терапии независимо от применяемого режима. Показатели тимоловой пробы не информативны, общий билирубин максимально повышается к пятому, щелочная фосфатаза к четвертому месяцу, но их динамика статистически не значима. Таким образом, для лабораторного контроля влияния противотуберкулезной химиотерапии на состояние печени в динамике из рутинных биохимических тестов с удовлетворительной точностью можно использовать только показатели АлАТ и АсАТ, которые раньше других отражают развитие гепатотоксических реакций.

Частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени составила: 1-й режим – 30 человек (26,79%), 2а – 3 (25,0%), 2б – 14 (26,92%), 3-й – 17 (27,42%), 4-й – 3 (25,0%). Независимо от режима химиотерапии частота ЛИПП была сопоставимой и отличия

групп терапии были статистически не значимыми ($\chi^2=0,052$, $p=0,9997$). Клинические проявления поражения печени: диспепсический синдром выявлен у 11 больных (16,42%), астеновегетативный у 9 (13,43%), гепатомегалия у 12 (17,91%), сочетание синдромов наблюдалось у 14 пациентов (20,90%), бессимптомное течение у 21 (31,34%). Статистически значимо чаще поражение печени протекало бессимптомно ($\chi^2=36,10$, $p<0,0001$).

Режимы противотуберкулезной терапии оказывали влияние на тип поражения печени: при 1-ом, 2-ом и 3-ем режимах преобладал цитолитический гепатоцеллюлярный тип, при 2б – смешанный, 4-ом – холестатический. Ретроспективный анализ показал, что в условиях реальной клиники противотуберкулезная терапия отменяется даже при умеренном превышении верхней границы нормы уровня трансаминаз. Хотя ЛИПП диагностировано у 67 (26,8%) пациентов, химиотерапия прерывалась у всех 170 (68,0%) больных с повышенным уровнем трансаминаз ($\chi^2=85,102$, $p<0,0001$). Временная отмена и коррекция специфической терапии привела к замедленной рентгенологической динамике и увеличению сроков пребывания в стационаре ($261,7\pm 19,8$ дней и $203,1\pm 17,3$, соответственно ($t=2,23$, $p<0,05$)).

Отмена специфической противотуберкулезной терапии способствовала уменьшению клинических проявлений поражения печени и снижению активности ферментов у большинства больных в течение 8-ми – 14-ти дней у 57 пациентов (85,07%) ($\chi^2=88,54$, $p<0,0001$), однако абсолютные значения трансаминаз оставались выше референтных значений. Повторное назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 63 пациентов (94,03%) привело к повторному развитию гепатотоксических реакций ($\chi^2=79,303$, $p<0,0001$).

Второй этап: Открытое рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и УДХК при лечении ЛИПП у больных туберкулезом

Больные получали лечение по 1-му режиму химиотерапии (в соответствии с приказом МЗ РФ №109): изониазид – 0,6 г/сут; рифампицин – 0,45 г/сут; этамбутол – 1,2 г/сут и пиразинамид – 1,5 г/сут. На этом этапе работы в исследование включались пациенты с уже развившимся ЛИПП на фоне специфической терапии. 80 больных с туберкулезом с ЛИПП были рандомизированны на четыре группы по 20 человек. Несмотря на развитие ЛИПП, старались сохранить интенсивность химиотерапии, с помощью таурина, УДХК, их комбинации или экстракта расторопши. Уровень щелочной фосфатазы изменялся не достоверно ($p>0,05$), наблюдалась тенденция к повышению билирубина ($p>0,05$), статистически значимой динамике были подвержены уровни АлАТ и АсАТ, данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Эффективность разных схем терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом легких

Ia группа (противотуберкулезная терапия + таурин) (n=20)		
	АсАТ (М±m)	АлАТ (М±m)
До лечения	114,1±17,7	121,8±19,8
После лечения	43,8±6,8	44,2±7,9
Достоверность	t=3,71, p<0,01	t=3,64, p<0,02
IIa группа (противотуберкулезная терапия + таурин + УДХК) (n=20)		
До лечения	117,7±14,9	134,6±15,9
После лечения	36,0±8,1	38,2±9,2
Достоверность	t=4,82, p<0,001	t=5,25, p<0,001
IIIa группа (противотуберкулезная терапия + УДХК) (n=20)		
До лечения	103,9±18,1	123,8±17,2
После лечения	46,4±6,3	48,7±6,8
Достоверность	t=3,00, p<0,01	t=4,06, p<0,01
IVa группа (противотуберкулезная терапия+экстракт расторопши) (n=20)		
До лечения	101,8±18,6	109,2±18,9
После лечения	59,3±8,6	64,9±10,1
Достоверность	t=2,07, p>0,05	t=2,07, p>0,05

Из таблицы видно, что на фоне лечения во IIa группе удалось добиться нормализации состояния печени и достоверного снижения уровня АлАТ и АсАТ до нормальных значений ($p<0,001$), терапия была сохранена у 95% больных этой группы ($\chi^2=1,026$, $p=0,311$). В Ia группе наблюдалось достоверное снижение уровня трансаминаз ($p<0,01$), но показатели оставались выше нормы и вынужденная отмена противотуберкулезных препаратов была у 15% больных ($\chi^2=3,243$, $p=0,0717$). В IIIa группе достоверно снизился уровень трансаминаз ($p<0,01$), но оставался выше нормы у 16 пациентов (80%), у 4 больных (20%) наблюдалось их дальнейшее повышение, что привело к отмене химиотерапии ($\chi^2=3,75$, $p=0,05$). В IVa группе наблюдалось статистически не значимое снижение уровня ферментов ($p>0,05$), противотуберкулезная терапия была отменена у 75% пациентов этой группы ($\chi^2=24,0$, $p=0,0001$).

У больных туберкулезом с ЛИПП наблюдалась дислипидемия с повышенным уровнем холестерина ($5,8\pm0,1$ ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности ($4,53\pm0,27$ ммоль/л) и статистически значимо сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности ($1,03\pm0,06$ ммоль/л). При лечении поражения печени таурином и УДХК выявлено достоверное снижение уровня триглицеридов (от $1,57\pm0,08$ до $1,33\pm0,08$), холестерина (от $5,8\pm0,08$ до $5,4\pm0,07$) и

повышение липопротеинов высокой плотности (от $1,03 \pm 0,06$ до $1,22 \pm 0,06$) ($p < 0,05$). В IIIa и IVa группах отмечалась не достоверная динамика этих показателей ($p > 0,05$).

Были выявлены нарушения свертываемости крови у больных туберкулезом с поражением печени: снижение протромбинового индекса до $93,4 \pm 2,6\%$, повышение АЧТВ до $43,7 \pm 2,4$ сек. Через три месяца на фоне таурина и УДХК наблюдалась достоверная нормализация протромбинового индекса до $96,4 \pm 2,1\%$, МНО до $1,13 \pm 0,04$, АЧТВ до $36,1 \pm 2,1$ сек ($p < 0,05$). Монотерапия таурином, УДХК или экстрактом расторопши снижала выраженность нарушений в системе свертывания, но динамика была не достоверной ($p > 0,05$).

Гепатопротекторы эффективно купировали диспептический, астеновегетативный синдромы и гепатомегалию. Наиболее эффективна была комбинация таурина и УДХК, достоверно быстрее купировавшая клинические синдромы ЛИПП, чем в контрольной группе: диспептический на 1,4 суток (30,43%), астеновегетативный на 2,3 (30,67%), гепатомегалию на 1,7 суток (80,68%) и снижала сроки стационарного лечения на 20,1 суток (7,68%).

Применение таурина и УДХК при лечении ЛИПП у больных туберкулезом, возникших на фоне специфической терапии, позволяло достоверно снизить частоту отмены химиотерапии в I группе до 3 пациентов (15%) ($\chi^2 = 3,243$, $p = 0,0717$), во II группе до 1 (5%) ($\chi^2 = 1,026$, $p = 0,311$), в III группе до 4 (20%) ($\chi^2 = 4,44$, $p = 0,035$), по сравнению с группой контроля эффективности терапии 15 (75%) ($p < 0,05$). На фоне комплексной терапии наблюдалось более раннее закрытие полостей деструкции: у 75% пациентов IIa группы к концу третьего месяца полости деструкции перестали определяться, в то время как в IVa группе лишь у 45%, соответственно ($\chi^2 = 3,75$, $p = 0,05$). Кроме того, на фоне комплексной терапии наблюдалась более ранняя негитивация мокроты: к концу первого месяца – у 20% и 25% пациентов Ia и IIa групп, соответственно, второго – у 35% и 45%, к концу третьего месяца – у 70,0% и 80,0%; в группе сравнения – у 15%, 25% и 55%, соответственно ($\chi^2 = 3,956$, $p = 0,0467$).

У больных туберкулезом с ЛИПП наблюдалась лейкопения ($4,71 \pm 0,46 \times 10^9/\text{л}$), что статистически значимо ниже показателей как по сравнению с больными без поражения печени ($6,55 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$) ($t = 3,11$, $p < 0,01$), так и по сравнению со здоровыми лицами ($7,26 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$) ($t = 4,59$, $p < 0,01$). Наблюдался слабый Т-клеточный пролиферативный ответ и недостаточность клеточного звена иммунитета. Выраженность иммунных нарушений зависела от биохимической активности печени. Максимальный статистически значимый иммуномодулирующий эффект наблюдался во IIa группе: снижение количества CD8 составило 10,42%, повышение CD3 – 7,55%, CD4 – 10,93%, CD16 – 29,52%, иммуно-регуляторного индекса – 24,39%. На

фоне монотерапии таурином и УДХК отмечалась позитивная, но недостоверная динамика. В IV группе на фоне лечения недостаточность клеточного звена иммунитета сохранялась.

Из литературы известно, что туберкулез является интерлейкин-зависимым иммунодефицитным заболеванием с дисбалансом регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и изменениями уровня цитокинов (Рейзис А.Р., 2012). При ЛИПП чувствительность ее ткани к агрессивному воздействию активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов повышена (Полунина Т.Е., 2013). Нами у больных с ЛИПП выявлено статистически значимое повышение синтеза ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$) и больными туберкулезом без повреждения печени ($p < 0,01$). Обнаружена достоверная зависимость уровня цитокинов от выраженности биохимической активности печени при ее лекарственно-индуцированном поражении ($p < 0,01$). Данные представлены на рисунке 4.

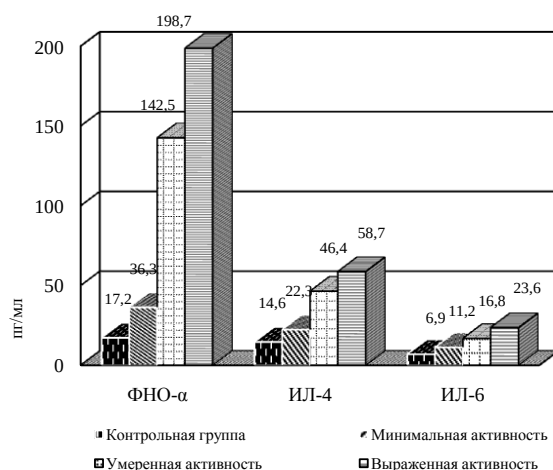


Рисунок 4. Уровень цитокинов у больных туберкулезом с ЛИПП

На фоне терапии ЛИПП наблюдалось снижение уровня цитокинов во всех группах. Однако в группах монотерапии таурином, УДХК изменения цитокинового профиля были статистически не значимы ($p > 0,05$). В IVa группе на фоне экстракта плодов расторопши наблюдалась минимальная динамика цитокинов, что определяло его низкую клиническую эффективность. Максимальный эффект со статистически значимой динамикой наблюдался во IIa группе на фоне комбинации таурина и УДХК: снижение концентрации ИЛ-4 составило 30,05%, ИЛ-6 – 36,61% и ФНО- α – 49,19% ($p < 0,05$).

Позитивные результаты применения гепатопротекторов у больных туберкулезом с ЛИПП указали дальнейшее направление исследования. Представлялось интересным изучить перспективы назначения больным туберкулезом лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих гепатопротективными свойствами, с целью профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени.

Третий этап: Открытое рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и УДХК для профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени при туберкулезе

Обследовано 80 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавших противотуберкулезные препараты, среди них было 52 мужчины (65,0%) и 28 женщин (35,0%) в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст $38,7 \pm 20,3$) и был сопоставим с группой контроля ($t=0,14$, $p>0,05$). В фазе интенсивной терапии была назначена химиотерапия по 1-му стандартному режиму: изониазид – 0,6 г/сут; рифампицин – 0,45 г/сут; этамбутол – 1,2 г/сут и пиразинамид – 1,5 г/сут в течение трех месяцев. Пациенты были рандомизированы на четыре группы по 20 человек: Iб группа дополнительно получала в течение 3-х месяцев таурин 500 мг 2 раза в день. IIб группа – комбинацию таурина 500 мг 2 раза в день и УДХК 250 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев. IIIб группа получала в течение 3-х месяцев УДХК 250 мг 2 раза в день. IVб группа не получала гепатопротективных средств.

Статистически значимой динамике были подвержены только уровни АлАТ и АсАТ. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Эффективность разных схем профилактики ЛИПП у больных туберкулезом

Iб группа (противотуберкулезная терапия + таурин) (n=20)		
	АсАТ (M±m)	АлАТ (M±m)
До лечения	25,7±1,5	28,8±1,9
После лечения	20,3±1,6	22,7±1,8
Достоверность	$t=2,46$, $p<0,05$	$t=2,33$, $p<0,05$
IIб группа (противотуберкулезная терапия + таурин + УДХК) (n=20)		
До лечения	25,3±1,9	27,9±2,0
После лечения	18,4±1,8	18,3±2,4
Достоверность	$t=2,64$, $p<0,01$	$t=3,07$, $p<0,01$
IIIб группа (противотуберкулезная терапия + УДХК) (n=20)		
До лечения	25,9±1,7	27,1±2,1
После лечения	23,2±1,8	25,1±1,9
Достоверность	$t=1,09$, $p>0,05$	$t=0,71$, $p>0,05$
IVб группа (противотуберкулезная терапия) (n=20)		
До лечения	24,8±2,0	26,6±3,1
После лечения	68,4±4,9	73,2±5,4
Достоверность	$t=8,24$, $p<0,001$	$t=8,04$, $p<0,001$

Со второй недели химиотерапии в IVб группе без гепатопротекции наблюдалась тенденция к повышению концентрации билирубина, однако изменения носили недостоверный характер ($p > 0,05$). Уровень щелочной фосфатазы оставался в пределах нормы в течение всего срока наблюдения во всех группах ($p > 0,05$). В IVб группе выявлено достоверное повышение уровня АлАТ и АсАТ ($p < 0,001$). В группах профилактики, получающих препараты таурина, УДХК или их комбинацию ЛИПП удалось предупредить: уровень АлАТ и АсАТ оставался в пределах нормы. Применение УДХК стабилизировало его у 16 пациентов (80%), у 2 больных (10%) наблюдалось умеренное превышение границ нормы и еще у 2 больных (10%) значительное. На фоне терапии таурином и его комбинацией с УДХК уровень трансаминаз достоверно снижался ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно).

Выявлено, что в IVб группе без гепатопротекции на фоне специфической терапии наблюдалось повышение уровня трансаминаз у 13 пациентов (65%) в связи с чем противотуберкулезная терапия была отменена и/или снижалась ее интенсивность ($\chi^2 = 32,727$, $p < 0,0001$), у 6 из них (30%) зарегистрировано развитие поражения печени. В группе, получавшей УДХК, противотуберкулезная терапия была отменена у 2 пациентов (10%) ($\chi^2 = 32,727$, $p < 0,0001$). Применение таурина и его комбинации с УДХК позволило сохранить противотуберкулезную терапию у всех больных Ib и IIб групп ($\chi^2 = 40,0$; $p < 0,0001$).

Профилактическое назначение таурина и/или УДХК повышало клиническую эффективность химиотерапии: через три месяца у 90% больных IIб группы наблюдалась позитивная рентгенологическая динамика, в группе сравнения без гепатопротекторов 55% ($\chi^2 = 6,144$, $p = 0,0132$). Кроме того здесь наблюдалась более ранняя негативация мокроты: к концу первого месяца – у 25% и 30% пациентов Ib и IIб групп, второго – у 45% и 55%, к концу третьего месяца – у 80,0% и 90,0%; в группе сравнения – у 15%, 35% и 65%, соответственно.

Выявлено, что при туберкулезе нарушения липидного обмена выражены статистически не значимо ($p > 0,05$). В динамике наблюдалось снижение уровня триглицеридов от $1,52 \pm 0,09$ до $1,19 \pm 0,08$ ммоль/л, холестерина от $5,6 \pm 0,11$ до $5,2 \pm 0,12$ ммоль/л и липопротеинов низкой плотности от $4,31 \pm 0,39$ до $3,02 \pm 0,31$ ммоль/л и повышение липопротеинов высокой плотности от $1,12 \pm 0,09$ до $1,44 \pm 0,09$ ммоль/л, но эти изменения были достоверными только в группах, принимавших таурин ($p < 0,05$). На фоне УДХК наблюдалась стабилизация липидного профиля. В IVб группе дисбаланс липидного обмена нарастал в ходе лечения, достоверно повысились концентрации триглицеридов от $1,31 \pm 0,07$ до $1,52 \pm 0,07$ ммоль/л и холестерина от $5,5 \pm 0,08$ до $5,8 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), кроме того уровни липопротеинов низкой плотности ($4,49 \pm 0,28$ ммоль/л) и холестерина ($5,8 \pm 0,1$ ммоль/л) превысили верхнюю границу нормы.

По показателям коагулограммы до начала терапии отличия больных туберкулезом от здоровых лиц наблюдались только по уровню АЧТВ ($35,3 \pm 1,4$ и $30,6 \pm 1,3$ сек. ($t=2,46$, $p<0,05$). Через три месяца химиотерапии без гепатопротекции отмечалась негативная динамика МНО (от $1,07 \pm 0,05$ до $1,21 \pm 0,04$ ($t=2,19$, $p<0,05$) и АЧТВ (от $36,0 \pm 1,3$ до $40,6 \pm 1,5$ сек.) ($t=2,32$, $p<0,05$), коагулопатия выявлена у 6 больных с поражением печени (30%). Применение таурина и УДХК помогало предотвратить нарушения в системе свертывания крови.

У больных туберкулезом до начала специфического лечения наблюдалась выраженная Т-лимфоцитопения у 59% пациентов, снижение количества CD4 у 69%, умеренное повышение уровня CD8 у 48%, снижение CD16 в 57% случаев и иммуно-регуляторного индекса CD4/CD8 – у 58% больных туберкулезом. Исходное количество Т-хелперов CD4 и NK-клеток-эффекторов CD16 у больных туберкулезом статистически значимо ниже, а цитотоксических лимфоцитов CD8 выше, чем у здоровых лиц ($p<0,05$). Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9. Динамика уровня Т-лимфоцитов у больных туберкулезом

Показатель	Группа контроля n=20	Iб группа n=20	IIб группа n=20	IIIб группа n=20	IVб группа n=20
Зрелые Т-лимфоциты CD3					
До лечения:	$1687,8 \pm 42,3$	$1534,7 \pm 44,6$	$1547,9 \pm 39,7$	$1589,3 \pm 36,2$	$1575,6 \pm 38,4$
После лечения:		$1663,9 \pm 39,2^*$	$1672,8 \pm 38,6^*$	$1647,8 \pm 39,4$	$1463,7 \pm 33,9$
Т-хелперы/индукторы CD4					
До лечения:	$1068,3 \pm 27,9$	$943,8 \pm 25,7$	$951,6 \pm 28,6$	$942,7 \pm 27,3$	$960,9 \pm 26,7$
После лечения:		$1027,7 \pm 29,4^*$	$1048,3 \pm 24,2^*$	$998,1 \pm 25,9$	$867,6 \pm 28,8^*$
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8					
До лечения:	$525,6 \pm 24,9$	$667,3 \pm 23,7$	$673,6 \pm 26,3$	$651,4 \pm 26,3$	$621,3 \pm 25,2$
После лечения:		$561,4 \pm 28,5^*$	$543,7 \pm 28,6^*$	$573,8 \pm 28,2$	$698,7 \pm 24,3^*$
Натуральные киллеры CD16					
До лечения:	$225,3 \pm 14,1$	$184,2 \pm 12,7$	$179,4 \pm 14,5$	$178,9 \pm 13,7$	$189,6 \pm 11,5$
После лечения:		$219,8 \pm 10,5^*$	$220,4 \pm 12,9^*$	$196,7 \pm 11,9$	$152,5 \pm 12,7^*$
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8					
До лечения:	$2,033 \pm 0,14$	$1,414 \pm 0,11$	$1,413 \pm 0,14$	$1,447 \pm 0,15$	$1,547 \pm 0,10$
После лечения:		$1,831 \pm 0,15^*$	$1,928 \pm 0,17^*$	$1,739 \pm 0,17$	$1,242 \pm 0,10^*$

Примечание: * - изменения в динамике достоверны ($p<0,05$).

Из таблицы видно, что в IVб группе без гепатопротекции наблюдалось дальнейшее усугубление негативных изменений: продолжало снижаться количество CD3 на 7,1%, CD4 на 9,71% и CD16 на 19,57% ($p<0,05$), а значение CD8 достоверно увеличилось на 12,46% ($p<0,05$). Через три месяца приема таурина статистически значимо повысилось количество CD3 на 8,1%, CD4 на 10,2%, CD16 на 22,9%, количество CD8 достоверно снизилось на 19,3% ($p<0,05$) по сравнению с исходными данными, с максимально значимым эффектом в IIа группе. Повышение уровня CD4 и снижение содержания CD8 Т-лимфоцитов привело к повышению иммунорегуляторного индекса на 36,4% ($p<0,05$). Также отмечена позитивная динамика относительного количества NK-клеток в Ib группе у 65,0% больных, во IIб группе – у 75,0%, а в группе стандартной терапии - у 35% больных. В IVб группе стандартной химиотерапии нарушения иммунного статуса сохраняются, но они менее выражены, чем до лечения. Однако у больных с поражением печени из этой группы иммунные нарушения усугубились.

Проведенные исследования выявили выраженный дисбаланс цитокинового профиля в сыворотке крови больных туберкулезом, по сравнению со здоровыми лицами. На фоне профилактики ЛИПП наблюдалось достоверное снижение уровней исследуемых цитокинов во всех группах, с максимально значимым эффектом в Ib и IIб группах. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Динамика уровня цитокинов у больных туберкулезом на фоне гепатопротекции и специфической терапии в сравнении со здоровыми лицами

Показатель	Группа контроля n=20	Iб группа n=20	IIб группа n=20	IIIб группа n=20	IVб группа n=20
ИЛ-4					
До лечения	14,6±1,3	24,6±2,1	27,1±2,3	25,8±2,4	24,9±2,6
После лечения		18,1±1,7*	16,3±2,1*	20,2±2,0	36,8±3,7*
ИЛ-6					
До лечения	6,9±1,1	13,7±1,2	14,2±1,3	13,8±1,1	13,3±1,1
После лечения		10,3±1,0*	8,1±1,1*	11,7±1,0	16,9±1,2*
ФНО-α					
До лечения	17,2±1,6	35,2±3,3	38,6±3,7	35,1±3,1	34,8±3,7
После лечения		22,9±2,8*	20,1±3,3*	29,3±3,0	52,7±4,9*

Примечание: * - изменения в динамике достоверны ($p<0,05$).

Из таблицы видно, что применение таурина оказывает иммуномодулирующее влияние с тенденцией к нормализации иммунного статуса и снижению уровня цитокинов до

концентраций близких к значениям здоровых лиц: ИЛ-4 на 39,9%; ИЛ-6 на 42,9% и ФНО- α на 47,9%. На фоне приема УДХК также наблюдалось снижение уровня цитокинов, но оно было менее выражено и статистически не значимо ($p>0,05$). В группе без гепатопротекции концентрации цитокинов достоверно продолжали нарастать, с максимальными значениями у больных с поражением печени ($p<0,05$).

Четвертый этап: фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина и УДХК у больных туберкулезом

В ходе исследования выявлено, что развитие на фоне противотуберкулезной терапии приводит к удлинению на 28,85% сроков стационарного лечения больных туберкулезом (с $203,1\pm 17,3$ до $261,7\pm 19,8$ суток). Кроме того, фармакоэкономический анализ показал, что развитие ЛИПП у больных туберкулезом повышает стоимость курсовой терапии и затраты с $182808,58\pm 15571,58$ до $266756,7\pm 20182,59$ руб/курс.

Выявлено, что любой профилактический гепатопротективный курс повышает эффективность противотуберкулезной терапии, позволяет сохранить ее интенсивность не менее чем у 80% больных и экономически более оправдан, чем лечение ЛИПП. Максимальный процент эффективности терапии наблюдался на фоне приема таурина и его комбинации с УДХК (от 85% при лечении поражения печени до 100% при профилактическом применении). Лучшими показателями по критерию «затраты-эффективность» также обладала комбинация таурина с УДХК, что обеспечивало уменьшение затрат при профилактике ЛИПП на 160 703 руб/курс (60%), и на 117 382 руб/курс (44%) при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени. Профилактика ЛИПП таурином снижала затраты на 76 755,63 руб/курс (41,99%), при терапии ЛИПП на 104 744,12 руб/курс (39,27%). Профилактическое применение УДХК уменьшало затраты на 61 494,01 руб/курс (33,64%), при лечении ЛИПП – на 92 501,42 руб/курс (33,68%).

Таким образом, применение таурина или его комбинации с УДХК для профилактики ЛИПП способствует сохранению интенсивности противотуберкулезной терапии и сокращению сроков стационарного лечения, стабилизирует липидный профиль и систему свертывания крови, оказывает гепатопротективное и иммуномодулирующее действие. При развитии ЛИПП на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени.

Выводы

1. Экзогенно-токсическое поражение печени вследствие отравления алкоголем и суррогатами алкоголя, характеризуется выраженным холестатическим синдромом (у 68,33% и 61,67% пациентов, соответственно), преимущественно средней степенью тяжести по индексу Maddrey (53,33% и 48,33%), наличием цирроза (68,33% и 63,33%) и высокой летальностью (8,33%). Лекарственно-индуцированное поражение печени развивается у 26,8% больных туберкулезом в течение 2-8 недель интенсивной фазы специфической терапии с преобладанием цитолитического синдрома (70,15%) бессимптомного течения (31,34%).
2. Развитие токсического поражения печени сопровождается выраженным дисбалансом регуляторных и цитотоксических субпопуляций Т-лимфоцитов: снижением CD3 при токсическом гепатите на 14,9%, алкогольном гепатите на 14,8%, лекарственном на 13,4%; CD4 на 17,9%, 19,7%, 18,8%; CD16 на 34,0%, 38,9%, 32,2%; иммуно-регуляторного индекса на 41,1%, 40,1%, 39,3%; увеличением количества CD8 на 39,7%, 33,9%, 34,5% и повышением синтеза цитокинов ИЛ-4 в 15,9, 9,2, 2,6 раз, ИЛ-6 в 11,3, 6,2, 2,6 раз и ФНО- α в 11,38, 4,9, 3,1 раз, соответственно.
3. Степень тяжести поражения печени коррелирует с выраженностью дисбаланса регуляторных ($r=0,47$, $p=0,037$) и цитотоксических ($r=0,53$, $p=0,031$) субпопуляций Т-лимфоцитов и цитокинов ($r=0,64$, $p=0,024$).
4. Фармакотерапия токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, с помощью оригинального отечественного препарата таурина в дозе 1000 мг/сут продемонстрировала высокую эффективность препарата по индексу Lille (90%), что сопоставимо с гепатопротективной активностью пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (95%) и превышает ее у урсодезоксихолевой кислоты (75%). Таурин сокращает сроки стационарного лечения на 10,1 суток (23,38%), пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат - на 11,7 суток (27,1%). Таурин оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, увеличивая количество Т-лимфоцитов CD3 на 9,9%, CD4 на 13,2%, CD16 на 34,9%, повышая иммуно-регуляторный индекс на 32,4% и снижая уровень цитотоксических лимфоцитов CD8 на 14,46%, а концентрацию цитокинов ИЛ-4 на 69,5%, ИЛ-6 на 71,8%, и ФНО- α на 72,8%.
5. Фармакоэкономический анализ показал, что включение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, в схему терапии токсического поражения печени на фоне отравления суррогатами алкоголя является экономически целесообразным и обеспечивает уменьшение расходов. Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата) снижало

затраты на 17 058,8 руб/курс (26,07%), таурина обеспечивало уменьшение затрат на 17 842,08 руб/курс (27,27%).

6. Фармакологическая коррекция алкогольного гепатита с помощью препаратов, влияющих на метаболические процессы, показала высокую гепатопротективную активность таурина в дозе 1000 мг/сут (95%), что сопоставимо с пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом 600 мг/сут в/в (100%) и выше, чем у урсодезоксихолевой кислоты (70%). Включение таурина в схему сокращает сроки госпитализации на 5,9 суток (30,89%), пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата на 6,4 суток (33,5%). Таурин нормализует дисбаланс иммунного статуса, увеличивая количество CD3 на 9,9%, CD4 на 14,4%, CD16 на 44,9%, иммуно-регуляторный индекс на 35,3%, снижая уровень CD8 на 15,4% и концентрацию ИЛ-4 на 40,2%, ИЛ-6 на 32,2% и ФНО- α на 33,3%.

7. Фармакоэкономический анализ показал, что фармакотерапия алкогольного поражения печени с помощью пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата обеспечивает снижение затрат на 7 869,63 руб/курс (39,80%), таурина на 8 524,17 руб/курс (43,11%), по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой.

8. Применение таурина в дозе 1000 мг/сут для фармакологической коррекции лекарственно-индуцированного поражения печени показало высокую эффективность препарата в монотерапии (85%) и в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (95%), что выше, чем у урсодезоксихолевой кислоты (80%) и значительно эффективнее экстракта расторопши (25%). Включение таурина в схему терапии сокращает сроки госпитализации на 10,5 суток (4,01%) и 20,1 (7,68%), соответственно. Таурин оказывает иммуно-модулирующее действие у больных туберкулезом, повышая CD3 на 7,5%; CD4 на 10,9%; CD16 на 29,5%; иммуно-регуляторный индекс на 23,9% и снижая CD8 на 10,4%, уровень цитокинов ИЛ-4 на 30,1%; ИЛ-6 на 36,6% и ФНО- α на 44,2%.

9. Профилактика лекарственно-индуцированного поражения печени с помощью таурина в дозе 1000 мг/сут обеспечивает высокую эффективность лечения туберкулеза как в монотерапии (100%), так и в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (100%), что выше, чем у урсодезоксихолевой кислоты (90%). Включение таурина в схему профилактики сокращает сроки госпитализации на 14 суток (6,89%) и 22,2 суток (10,9%), соответственно. Таурин при использовании с целью гепатопротекции оказывает статистически значимое иммуномодулирующее действие: увеличивая CD3 на 8,1%, CD4 на 10,2%, CD16 на 22,9%, иммуно-регуляторный индекс на 36,4% и снижая CD8 на 19,3% и концентрацию цитокинов ИЛ-4 на 39,9%, ИЛ-6 на 42,9% и ФНО- α на 47,9%.

10. Развитие поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии приводит к удлинению на 28,85% сроков стационарного лечения больных туберкулезом (с $203,1 \pm 17,3$ до $261,7 \pm 19,8$ суток) и повышает стоимость курсовой терапии и затраты, приходящиеся на единицу эффективности с $182808,58 \pm 15571,58$ до $266756,7 \pm 20182,59$ руб/курс. Профилактика лекарственно-индуцированного поражения печени повышает эффективность противотуберкулезной терапии, позволяет сохранить ее интенсивность не менее чем у 80% больных и экономически более оправдан, чем его лечение. По критерию «затраты-эффективность» лучшие показатели продемонстрировала комбинация таурина с урсодезоксихолевой кислотой, что обеспечивало уменьшение затрат при профилактике на 160 703 руб/курс (60%), и на 117 382 руб/курс (44%) при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени.

Практические рекомендации

1. В качестве ранних маркеров тяжелого течения экзогенно-токсических поражений печени и контроля эффективности их фармакологической коррекции рекомендовать включение в регулярный лабораторный контроль определение состояния Т-клеточного иммунитета: CD3, CD4, CD8, CD16, иммуно-регуляторного индекса и концентрации цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α .
2. В схемы терапии экзогенно-токсических поражений печени, развившихся вследствие употребления суррогатов алкоголя, злоупотребления алкоголем, рекомендуется назначать оригинальный отечественный препарат таурина в дозе 500 мг 2 раза в день в комбинации с УДХК по 250 мг 2 раза в день ежедневно, а также пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат 600 мг/сут в/в с момента поступления и на весь срок стационарного лечения.
3. Для лечения лекарственно-индуцированного поражения печени, развившегося на фоне приема гепатотоксичных лекарственных препаратов, рекомендуется назначать таурин в дозе 500 мг 2 раза в день в комбинации с УДХК по 250 мг 2 раза в день ежедневно с момента поступления и на срок стационарного лечения.
4. Для профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулёзом рекомендуется применять таурин в дозе 500 мг 2 раза в день или его комбинацию с УДХК по 250 мг 2 раза в день ежедневно в качестве постоянного гепатопротективного сопровождения противотуберкулезной терапии. Рекомендовать включить данный метод профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени в Стандарты и рекомендации по лечению больных туберкулёзом.
5. Рекомендовать включить в инструкцию по применению таурина в качестве показания – экзогенно-токсические поражения печени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ

В последние годы отмечается рост распространенности экзогенно-токсических поражений печени в связи с высоким уровнем потребления населением алкоголя, его суррогатов и лекарственных препаратов. Несмотря на многочисленные попытки повысить эффективность терапии и выживаемость пациентов, до 40% больных с тяжелыми формами поражения печени не достигают клинически значимого улучшения. Учитывая роль нарушения метаболических процессов и окислительного стресса в патогенезе повреждения печени, представляется актуальной оптимизация их таргетной коррекции с помощью лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами. Наше исследование выявило, что введение в комплексную терапию токсического поражения печени таурина или пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата приводит к выраженному гепатопротективному эффекту, нормализации дисбаланса CD-лимфоцитов и цитокинов, повышению эффективности терапии и краткосрочной выживаемости.

Таким образом, представляется перспективным дальнейшее изучение гепатотропных свойств и фармакодинамики средств таргетной терапии, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени на большей выборке и наблюдение отдаленных результатов. Перспективным так же является изучение комбинаций диагностических критериев (в том числе, показателей иммунного дисбаланса и цитокинового профиля) в качестве ранних маркеров тяжелого течения поражения печени и контроля эффективности их фармакологической коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Абрамова (Королева) М.В. Клиническая эффективность двух режимов противовирусной терапии при лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [Текст] / М.В. Абрамова (Королева), П.А. Бакумов, В.Е.Веровский // Вестн. Волгогр. гос. мед. ун-та. - 2006. - №4. - С. 65-69.
2. Абрамова (Королева) М.В. Особенности течения и оптимизация фармакотерапии токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя [Текст] М.В. Абрамова (Королева), В.Е.Веровский // Вестн. Волгогр. гос. мед. ун - та. - 2008. -№2. - С. 27-30.
3. Королева М.В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе [Текст] / М.В. Королева // Журн. инфектологии. – 2014. - Т.6, №3. - С. 56-61.
4. Королева М.В. Динамика качества жизни больных алкогольным гепатитом на фоне комплексной терапии с применением антиоксидантов [Текст] / М.В. Королева // Врач-аспирант: науч. – практич. журн. – 2014. – Т.67, №6.2. – С.294-300.

5. Королева М.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в терапии экзогенно-токсического поражения печени [Текст] / М.В. Королева // Вестн. Волгогр. гос. мед. ун - та. – 2015. – вып.2 (54). – С. 94-97.
6. Королева М.В. Клиническая эффективность антиоксидантов в комплексной терапии острого алкогольного гепатита [Текст] / М.В. Королева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/120-16837>.
7. Королева М.В. Экономическая оценка эффективности включения таурина в схему лечения экзогенно-токсического поражения печени [Текст] / М.В. Королева // Врач-аспирант: науч. – практич. журн. – 2015. – Т.68, №1.1 – С.136-142.
8. Королева М.В. Гепатопротекторные и иммунно-модулирующие эффекты пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в терапии токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя [Текст] / М.В. Королева, С.А. Меркулов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №2. – [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/116-12700>
9. Королева М.В. Использование таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких [Текст] / М.В. Королева, С.А. Меркулов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №2. – С. 56-66.
10. Королева М.В. Особенности лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких [Текст] / М.В. Королева, С.А. Меркулов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2013. - №1. – С.46-49.
11. Меркулов С.А. Особенности лекарственного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую терапию [Текст] / С.А. Меркулов, М.В. Королева // Врач-аспирант: науч. – практич. журн. – 2012. – Т.55, №6.1 – С.217-222.
12. Меркулов С.А. Применение таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких [Текст] / С.А. Меркулов, М.В. Королева // Врач-аспирант: науч. – практич. журн. – 2013. – Т.57, №2.1. – С.196-173.
13. Меркулов С.А. Современная оценка особенностей лекарственного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую терапию [Текст] / С.А.Меркулов, М.В.Королева // Вестн. Волгогр. гос. мед. ун - та. – 2012. - №2. – С.19-22.
14. Петров В.И. Инвазивные и неинвазивные методы диагностики в оценке состояния печени при хронических гепатитах в Волгограде и Волгоградской области [Текст] / В.И. Петров, М.В. Абрамова (Королева), Н.В.Григорьева // Вестн. Волгогр. гос. мед. ун - та.- 2007. - №2. - С. 23-25.

Другие работы, опубликованные по теме диссертации

15. Королева М.В. Исследование эффективности пиридоксин-l-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина при лечении токсического гепатита [Текст] / М.В. Королева: заочная конференция //Research J. of Int. Studies. – 2014. – Т.30, №11. - С. 71-72.

16. Королева М.В. Особенности течения и место метаботропных препаратов в фармакотерапии экзогенно-токсического гепатита [Текст] / М.В. Королева // Наука и мир. – Т.22, №6. – С.100-104.
17. Королева М.В. Особенности течения и современные методы оптимизации фармакотерапии экзогенно-токсического гепатита [Текст] / М.В. Королева // Лекарствен. вестн. – 2015 - № 2(58). – т.9. – С. 18-22.
18. Королева М.В. Фармакоэкономический анализ эффективности таурина и урсодеоксихолевой кислоты у больных с лекарственно-индуцированным поражением печени [Текст] / М.В. Королева: заочная конф. // Research Journal of International Studies. – 2014. – Т.30, №11. - С. 71.
19. Королева М.В. Оптимизация фармакотерапии алкогольного гепатита с помощью антиоксидантов [Текст] / М.В. Королева, М.Б. Варгин // Человек и лекарство: тез. докл. XXII Рос. нац. конгр., г. Москва, 6-10 апреля 2015 г. - Москва, 2015.- С. 55-56.
20. Королева М.В. Оценка целесообразности применения таурина при токсическом поражении печени [Текст] / М.В. Королева, М.Б. Варгин // Человек и лекарство: тез. докл. XXII Рос. нац. конгр., г. Москва, 6-10 апреля 2015 г. - Москва, 2015. - С. 130-131.
21. Королева М.В. Гепатопротекторные свойства пиридоксин-1-2-пирролидон-5-карбоксилата [Текст] / М.В. Королева, Г.П.Королева: Материалы юбилейной XX объединен. Рос. гастроэнтерологич. недели // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. .– 2014.- Т. XXIV, №5.- прил. №44. – С. 70.
22. Королева М.В. Дисбаланс иммунного статуса у больных токсическим гепатитом [Текст] / М.В. Королева, Г.П.Королева: Материалы юбилейной XX объединен. Рос. гастроэнтерологич. недели // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. XXIV, № 5.-прил. №44,-С.70.
23. Королева М.В. Токсическое поражение печени и оптимизация его фармакотерапии [Текст] / М.В. Королева, С.А. Меркулов: Гепатология сегодня: материалы XVIII ежегодного конгр. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №1 – прил.40.- С. 16 (Р.102).
24. Королева М.В. Эффективность использования метадоксила при токсическом гепатите, вызванном отравлением суррогатами алкоголя [Текст] / М.В. Королева, С.А. Меркулов : сб. работ XVII заочной науч. конф. // Research J. of Int. Studies.. – 2013. – Т.13, №6 .- ч.3. – С.56-58.
25. Королева М.В., Меркулов С.А. Эффективность таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулёза лёгких [Текст] / М.В. Королева, С.А. Меркулов: Казанская шк. терапевтов: Материалы науч. –практич. конф., посв. 140-летию проф. С.С. Зимницкого // Дневник казанской .мед. шк. – 2013. –Т.1, №1. – С.109.
26. Меркулов С.А., Королева М.В. Лекарственное поражение печени при специфической терапии туберкулеза легких [Текст] / С.А.Меркулов, М.В.Королева // Человек и лекарство: тез. докл. XX юбилейного Рос. нац. конгр., Москва, 15-19 апреля 2013 г. – Москва, 2013. – С.106-107.

27. Меркулов С.А., Королева М.В. Особенности лекарственного поражения печени при специфической терапии туберкулёза лёгких [Текст] / С.А.Меркулов, М.В.Королева: Гепатология сегодня: Тез. докл. XVIII ежегодного конгр. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2013.-Т.23,№1. –прил. 40. – С. 51 (Р.135).

28. Меркулов С.А., Королева М.В. Особенности течения токсического гепатита и оптимизация его фармакотерапии [Текст] / С.А.Меркулов, М.В.Королева: Человек и лекарство: тез. докл. XX юбилейного Рос. нац. конгр., г. Москва, 15-19 апреля 2013 г. – Москва, 2013. – С.106.

Перечень используемых сокращений

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза

Д – дибикор (таурин)

ДТ – дезинтоксикационная терапия

ИЛ – интерлейкин

ЛИПП – лекарственно-индуцированные поражения печени

М – метадоксил (пиридоксин-1-2-пирролидон-5-карбоксилат)

МКБ – международная классификация болезней

МНО – международное нормализованное отношение

ПТТ – противотуберкулезная терапия

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ФНО – фактор некроза опухолей

ЭТПП - экзогенно-токсические поражения печени

CD – cluster designation – кластер дифференцировки лимфоцитов

EASL – Европейская ассоциация по изучению печени

Королева Марина Владимировна

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА И ФАРМАКОДИНАМИКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ, У БОЛЬНЫХ С ЭКЗОГЕННО-ТОКСИЧЕСКИМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук