



УДК 616.36-004+615.242.3

## КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

**С.П. СМОЛИНА**  
**М.М. ПЕТРОВА**  
**В.И. ШАРОВА**  
**Г.Н. ФЕДОРОВ**

*Смоленская государственная  
медицинская академия*

*e-mail: st-mous@rambler.ru*

Статья посвящена изучению влияния антиоксидантной терапии на клиническое течение печеночной энцефалопатии при алкогольном циррозе печени. Патогенез печеночной энцефалопатии при алкогольном циррозе печени имеет свои особенности и несколько механизмов развития, в том числе воздействие хронической тканевой гипоксии и оксидативного стресса. Применение антиоксидантов способствует коррекции метаболических нарушений у больных алкогольным циррозом печени, уменьшению клинических проявлений печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, особенности патогенеза при алкогольном циррозе печени, оксидативный стресс, антиоксиданты.

**Введение.** Наиболее значимым осложнением алкогольного цирроза печени (АЦП), ограничивающим социальную адаптацию больных и возможность нахождения их в общесоматическом стационаре, вызывающим раннюю инвалидизацию, является печеночная энцефалопатия (ПЭ) [3, 8]. ПЭ при АЦП имеет свои отличительные клинические и патогенетические особенности, связанные с универсальностью повреждающего воздействия алкоголя и его метаболитов на клеточные мембраны [4, 7]. По современным представлениям, основными механизмами реализации повреждающего действия алкоголя на мозг являются: повышение активности глутаматной системы (эксайтотоксичность) и оксидативный стресс [1, 5, 7]. Алкоголь и его метаболиты активируют N-methyl-D-aspartat (NMDA) рецепторы, что способствует образованию оксида азота и повреждению нейронов. Оксидативный стресс представляет собой несостоятельность антиоксидантной защиты организма, когда гиперпродукция свободных радикалов сочетается с истощением антиоксидантных факторов. Кроме того, развитию мозговой дисфункции при АЦП способствуют другие механизмы: апоптоз, аутоиммунное повреждение и энергодефицит нейронов. Нормальное функционирование мозга в значительной степени зависит от нормального функционирования печени. При АЦП вследствие печеночно-клеточной недостаточности и портосистемного шунтирования в крови повышается уровень таких нейротоксических субстанций, как аммиак и марганец. Нейротоксические эффекты марганца обусловлены повреждением дофаминовых рецепторов. Таким образом, при АЦП сочетание двух взаимоотягощающих факторов (хроническая алкогольная интоксикация и недостаточность детоксикационной функции печени) приводит к более тяжелому поражению мозга, нежели каждый из этих факторов в отдельности [7]. В условиях хронической гипоксии и энергодефицита нарушается утилизация кислорода, что приводит к активации свободнорадикального окисления (СРО). При этом активируется компенсаторный метаболический сукцинатоксидазный путь окисления, особенностью которого является независимость от процессов окислительного фосфорилирования вследствие локализации фермента сукцинатдегидрогеназы на внутренней поверхности мембран митохондрий. Данный механизм позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию клетки в условиях ишемии и гипоксии.

В настоящее время активно изучается действие сукцинатсодержащих препаратов, обладающих антигипоксантными и антиоксидантными свойствами направленного митохондриального действия [1, 5, 6]. Цитофлавин – кмбинированный препарат, содержащий помимо янтарной кислоты инозин, рибофлавин и никотинамид. Антиоксидантное действие цитофлавина проявляется не только в уменьшении продукции свободных радикалов, но и в восстановлении активности ферментов антиоксидантной защиты. Исследовано влияние цитофлавина на течение постгипоксической, ишемической, дисциркуляторной энцефалопатии [1, 6]. Нами предпринята попытка изучения влияния цитофлавина на течение ПЭ при АЦП.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 стационарных больных активным алкогольным циррозом печени (класс В и С по Чайлду) с ПЭ 1-3 ст., 19 мужчин (63,3%) и 11 женщин (36,7%). Диагноз АЦП был верифицирован на основании анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных данных (УЗИ брюшной полости и портальных сосудов на аппарате ультразвуковой диагностики SonoRexMedison). Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и степени тяжести ПЭ. Все больные получали традиционную базисную терапию, состоящую из рас-



творов глюкозы, диуретиков, витаминного комплекса,  $\beta$ -блокатора, эссенциальных фосфолипидов. Пациенты второй группы (15 человек) дополнительно получали внутривенно капельно 10 мл цитофлавина на 200 мл 5% раствора глюкозы один раз в день в течение 10 дней. Исследовали биохимические показатели: уровни билирубина и печеночных ферментов, общего белка плазмы, протромбиновый индекс. Степень ПЭ оценивали по клинике и методом психометрического тестирования. Применяли батарею тестов: тест связи чисел (ТСЧ), тест копирования линий (ТКЛ) и символично-числовой тест (СЧТ). Исследовали показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС) и напряжение газов из проб артериальной крови микрогазоанализатором RocheOMNISC (США). Оценку показателей СРО в сыворотке крови проводили методом хемилюминесценции на отечественном биохемилюминесцентном приборе БЛМ 3606 М-01 (г. Красноярск, СКТБ «Наука») с помощью специального пакета программ. Для инициации ПОЛ в исследуемый материал (0,1 мл сыворотки крови и 0,2 мл фосфатного буфера, рН 7,4), помещенный в темную камеру люминометра, вводили на 1 цикле 0,05 мл двухвалентного железа и на 7 цикле исследования 0,1 мл 3% раствора  $H_2O_2$  с регистрацией индуцированной хемилюминесценции (ИХЛ) в течение 20 циклов. Измерения проводились при температуре термостата  $37^\circ C$  с учетом фоновой хемилюминесценции. Регистрировали максимальную интенсивность медленной вспышки ( $\Phi_{max}$ , усл.ед.), амплитуда которой пропорциональна уровню ПОЛ, светосумму ( $S$  – площадь под кривой, усл.ед.) свечения пробы, величина которой обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности (АОА). Также регистрировался  $tg \alpha$  – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость реакций обрыва свободнорадикальных процессов и являющийся показателем активности АОС (чем выше значение  $tg \alpha$ , тем напряженней антиоксидантная защита). Кинетику хемилюминесценции регистрировали и обрабатывали с помощью специального компьютерного программного обеспечения. Все исследования проводили в четыре этапа: I-ый этап – до начала лечения, II-ой – 3-и сутки, III-ий – 6-е сутки, IV-ый – 11-е сутки. Статистический анализ проводился с применением пакета анализа «Excel» 7.0 в среде Microsoft Office. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Достоверность различий между группами оценивалась по t-критерию Стьюдента. Для описания результатов применялись следующие символы: n – объем выборки, M-выборочное среднее, m – ошибка среднего, s – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости.

**Результаты и обсуждение.** До начала лечения у всех пациентов отмечается активация ПОЛ и снижение АОА плазмы крови, что свидетельствует о наличии у больных активным АЦП оксидативного стресса (табл. 1). На втором этапе исследования указанные изменения сохранялись. На третьем этапе отмечалась тенденция к уменьшению процессов СРО и увеличению АОА у больных обеих групп, но различия между группами были достоверны только для показателя  $tg \alpha$ . На четвертом этапе исследования у больных 2-ой группы показатели ПОЛ и АОА изменялись в сторону нормализации в большей степени, чем в 1-ой группе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Динамика показателей СРО и АОА плазмы крови**

Показатель	Этапы исследования				
	Группа	I	II	III	IV
$\Phi_{max}$ , усл.ед.	1-ая	3548±235,6	3646±113,7	3213±156,2	3310±133,6*
	2-ая	3350±892,9	3470±685,3	2840±564,2	2430±780,5*
$tg \alpha$	1-ая	103,4±100,1	115,4±76,2	254,7±67,5	313,9±48,2*
	2-ая	93,8±122,2	92,6±113,7	90,7±126,4*	80,3±131,8*
$S_{общ.}$ , усл.ед.	1-ая	2,5±1,6	2,7±1,8	3,1±0,9	3,4±4,0*
	2-ая	2,7±1,4	2,6±1,3	2,8±2,1	2,1±1,8*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

У всех больных до начала исследования отмечались повышенные показатели билирубина, «печеночных» ферментов, гипокоагуляция и гипопротеинемия. К 11-ым суткам лечения биохимические параметры не достигали нормальных значений (табл. 2). У пациентов 2-ой группы на четвертом этапе исследования уменьшение билирубинемии и АСТ было более значительным по сравнению с первым этапом исследования.

Исходные показатели КЩС у пациентов обеих групп характеризовались у 67,6% пациентов как хронический субкомпенсированный однонаправленный смешанный (метаболический и респираторный) алкалоз. У 32,4% больных выявлялись разнонаправленные нарушения КЩС – сочетание хронического субкомпенсированного респираторного алкалоза с метаболическим ацидозом. В обеих группах процентное соотношение видов нарушений КЩС было сопоставимо (табл. 3). У всех пациентов отмечалась артериальная гипоксемия, связанная, вероятно, с развитием гепато-пюльмонального синдрома.



Таблица 2

## Биохимические показатели плазмы крови

Показатель	Группа	Этапы исследования			
		I	II	III	IV
Билирубин, мкм/л	1-ая	312,5±343,2	330,8±243,5	289,4±354,1	406,3±349,1*
	2-я	298,2±255,6	406,2±134,7	336,9±99,6	257,1±172,4*
Протромбиновый индекс, %	1-ая	53±4,6	51,2±7,8	54,7±4,3	55±17,3
	2-я	57,2±15,9	63,2±5,8	56,8±2,3	54,1±10,7
АЛТ, ЕД/л	1-ая	66,7±18,5	76,3±43,8	54,3±65,3	41,7±29,2
	2-я	62,4±20,7	58,8±32,5	46,3±54,2	37,9±32,3
АСТ, ЕД/л	1-ая	208,1±14,8	172,5±23,8	168,2±76,5	151,8±5,8*
	2-я	261,2±25,7	182,4±56,4	143,8±65,8	131,8±63,2*
Общий белок, г/л	1-ая	57,8±4,7	54,7±3,9	58,2±7,5	61,5±3,8
	1-я	59,1±11,3	63,1±23,1	59,7±17,3	57,2±6,6

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3

## Виды нарушений КЩС, выявленные у больных АЦП

Виды нарушения КЩС, %	1-ая группа	2-я группа
хронический субкомпенсированный однонаправленный смешанный алкалоз	64,7	70
сочетание хронического субкомпенсированного респираторного алкалоза с метаболическим ацидозом	35,3	30

К 11-ым суткам показатели оксигенации артериальной крови не достигали нормальных значений в обеих группах (табл. 4).

Таблица 4

## Изменения показателей кислородного режима больных АЦП в процессе лечения

показатель	Группа	Этапы исследования			
		I	II	III	IV
pO <sub>2</sub>	1-ая	72,1±12,2	81,2±65,2	73,8±21,4	78,4±12,5
	2-я	64,4±11,4	83,2±22,1	81,3±14,5	78,6±13,7
pCO <sub>2</sub>	1-ая	33,2±6,3	29,4±7,3	31,3±8,9	30,3±3,6*
	2-я	29,7±7,6	33,5±8,3	34,2±9,2	33,7±8,7*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

До начала исследования у пациентов обеих групп определялась гипокапния, которая продолжала выявляться в 1-ой группе к четвертому этапу, во 2-ой группе больных во всех случаях определялась нормакапния. Нормализация pH и BE к 11-ым суткам происходила у 55% пациентов 2-ой группы, и только у 22% 1-ой группы.

По результатам психометрического тестирования отмечалось более выраженное снижение времени, затраченного на выполнение теста связи чисел и теста символ-число у больных 2-ой группы, что свидетельствовало об уменьшении клинических проявлений ПЭ (табл. 5).

Таблица 5

## Динамика показателей психометрического тестирования

Название теста	Группа	Этапы исследования			
		I	II	III	IV
Тест связи чисел, сек.	1-ая	128,9±65,4	126,5±43,2	117,0±76,2	93,6±43,5*
	2-я	133,2±45,6	123,7±65,2	100,5±36,7	67,3±23,9*
Тест копирования линий, сек.	1-ая	146,8±36,5	154,2±36,7	123,8±45,6	90,8±32,8
	2-я	152,3±54,2	148,7±32,8	113,6±22,6	88,4±42,1
Символьно-числовой тест, сек.	1-ая	465,8±32,8	587,2±22,1	543,2±56,3	313,8±71,1*
	2-я	532,2±21,9	487,2±54,1	398,1±41,2	255,4±33,7

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .



Таким образом, применение антиоксидантов при активном АЦП, который по своей сути является хронической мультиорганный патологией, обусловленной хронической алкогольной интоксикацией, приводит к уменьшению тканевой гипоксии, повышению утилизацию кислорода клетками и нормализации высших корковых функций. Указанный механизм коррекции ПЭ позволяет значительно улучшить психометрические показатели у больных АЦП на фоне сохраняющейся печеночно-клеточной недостаточности. В нашем исследовании инфузии цитофлавина удовлетворительно переносились всеми пациентами, ни в одном случае не наблюдалось каких-либо осложнений и патологических реакций ни во время, ни после инфузии препарата.

**Выводы:**

1. Цитофлавин повышает активность АОА, способствует снижению интенсивности СРО и ПОЛ.
2. К 11-ым суткам исследования биохимические показатели больных активным АЦП не достигают нормальных величин, но на фоне применения цитофлавина отмечается достоверно более выраженная тенденция к их нормализации.
3. Применение цитофлавина у больных активным АЦП способствует улучшению показателей КЩС.
4. На фоне лечения цитофлавином у больных АЦП уменьшаются клинические проявления ПЭ, несмотря на сохранение маркеров печеночно-клеточной недостаточности.
5. Учитывая антигипоксантные и антиоксидантные свойства препарата, цитофлавин можно рекомендовать для использования в терапии ПЭ у больных АЦП.

**Литература**

- 1.Афанасьев, В.В. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике / В.В.Афанасьев, И.Ю.Лукьянова // С-Пб.-2010.-80С.
2. Владимиров, Ю.А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции / Ю.А.Владимиров // Соросовский образовательный журнал.-1999.-№6.-С.25-32.
3. Дамулин, И.В. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение (обзор) / И.В. Дамулин // Атмосфера.- Нервные болезни.-2008.-№ 1.- С.8-14.
4. Костюкевич, О.И. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические последствия и аспекты патогенетической терапии / О.И.Костюкевич // Русский медицинский журнал.-2007.-№2.- С.62-67.
5. Моргунов, С.С. Коррекция реамберином тканевой гипоксии и состояния про- и антиоксидантной систем у хирургических больных с гастродуоденальными кровотечениями / С.С.Моргунов // Вестник интенсивной терапии, 2006.-№ 3.-С.58-62.
6. Почепень, О.Н. Оценка эффективности цитофлавина при лечении токсикогипоксической энцефалопатии после тяжелой термической травмы / О.Н. Почепень // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова.-2010.-№ 10.-С.23-29.
- 7.Разводовский, Ю.Е. Алкогольное поражение мозга/ Ю.Е. Разводовский // Медицинские новости.-2006.-№1.-С.13-17.
8. Романова, Н.В. Клинико-лабораторные особенности, психологические аспекты личности и уровень качества жизни у пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне хронических заболеваний печени. / Н.В.Романова : дисс. ... канд. мед. наук.-СПб, 2007.- 193С.
9. Butterworth, R.F. Hepatic Encephalopathy / R.F. Butterworth // Alcohol Research & Health. -2003. - Vol.27. №.3. – P. 240-246.
10. Kevin, L. Preliminary Evidence of Low Cortical GABA Levels in Localized 1H-MR Spectra of Alcohol-Dependent and Hepatic Encephalopathy Patients / L. Kevin, Ph.D Behar et al. // Am. J Psychiatry. -1999. -№ 156. - P. 952-954.

**CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN ALCOHOLIC CIRRHOSIS PATIENTS WITH HEPATIC ENCEPHALOPATHY**

**S.P. SMOLINA  
M.M. PETROVA  
V.I. SHAROBARO  
G.N. FEDOROV**

*Smolensk State Medical Academy*

*e-mail: st-mous@rambler.ru*

The paper studies the effect of antioxidant therapy on the clinical course of hepatic encephalopathy in alcoholic liver cirrhosis. The pathogenesis of hepatic encephalopathy in alcoholic liver cirrhosis has the features and the development of several mechanisms, including the effects of chronic tissue hypoxia and oxidative stress. Antioxidants helps correction of metabolic disorders in patients with alcoholic cirrhosis, reduce clinical signs of hepatic encephalopathy.

Keywords: hepatic encephalopathy, especially the pathogenesis of alcoholic liver disease, oxidative stress and antioxidants.