

На правах рукописи

Кураносов Андрей Юрьевич

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ
ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Воронеж 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Струк Юрий Владимирович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Григоренко Александр Петрович

доктор медицинских наук
Шевцова Ольга Михайловна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 26 октября 2011 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2011 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Глухов А.А.

Актуальность исследования. По данным медицинских и социологических исследований частота цирроза печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, достигает, по разным источникам, от 35% до 80% (Т.В. Кайгородова, 2010). Известно, что цирроз печени (ЦП) – тяжелое и практически неизлечимое заболевание, причина инвалидизации и высокого уровня смертности населения трудоспособного возраста (С.П. Сернов, 2010).

По данным ВОЗ, за последние 20 лет показатель смертности от ЦП возрос с 10 до 20 человек на 100000 населения в год. На сегодняшний день ЦП как причина смерти занимает 10-е место и является одной из основных причин смерти у лиц наиболее трудоспособного возраста 35-55 лет (Н.И. Шибанова, 2009).

Уровень смертности, связанной с алкоголем, в России в период с 1980 по 2001 год вырос на 42% (Ю.Е. Разводовский, 2005). В последнее десятилетие показатель не имеет тенденции к снижению (Р.В. Бисалиев, 2011).

Сложность патогенеза и прогрессиентность течения алкогольного цирроза печени затрудняет его лечение. Имеющийся арсенал лекарственных средств базируется в основном на гепатопротекторах, эффективность которых не превышает 70-80%, ряд из них имеет побочные эффекты и достаточно высокую стоимость (С.Д. Подымова, 2002). Это делает актуальным поиск эффективных альтернативных, недорогих методов детоксикации в общем плане лечения алкогольного цирроза печени (О.П. Алексеева, 2010).

Одним из направлений повышения эффективности детоксикации алкогольного цирроза печени является оценка и своевременная коррекция показателей перекисного окисления липидов. Изменение их уровня в настоящее время рассматривают как одно из звеньев патогенеза алкогольного поражения печени. В подтверждение этому получены убедительные доказательства. В крови больных алкогольным гепатитом и ЦП выявлено значительное повышение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) (А.С. Логинов, 2002). Гепатотоксическое действие конечных продуктов ПОЛ приводит к развитию воспалительно-некротического процесса с синдромом цитолиза (А.Ф. Блюгер 1980). Использование в лечении алкогольной болезни печени детоксикационных экстракорпоральных методик: дискретного плазмафереза, оказывающего дезинтоксикационное действие и низкоинтенсивного лазерного облучения крови, снижающего активность ПОЛ, представляется нам наиболее перспективной научно-практической задачей. В связи с вышеизложенным, разработка эффективных методов детоксикации алкогольной болезни печени с применением

экстракорпоральных методик послужила предметом нашего научного исследования.

Цель исследования. Повышение эффективности методов детоксикации пациентов с алкогольным циррозом печени.

Задачи исследования:

1. Дать оценку общеклинического статуса, биохимических показателей и показателей свертывающей системы крови у пациентов с алкогольным циррозом печени в период декомпенсации.
2. Сравнить действие традиционной и комбинированной детоксикации на динамику восстановления показателей перекисного окисления липидов и биохимического статуса у пациентов с алкогольным циррозом печени.
3. Изучить возможность прогнозирования выживаемости пациентов с алкогольным циррозом печени в зависимости от метода детоксикации.
4. Оценить эффективность и целесообразность использования комбинированной детоксикации с применением дискретного плазмафереза и низкоинтенсивного лазерного облучения крови у больных с алкогольным циррозом печени.

Научная новизна исследования. Предложен комбинированный метод детоксикационной терапии, основанный на патогенетических механизмах развития алкогольного цирроза печени, отличающийся высокой клинической эффективностью, простотой выполнения.

Установлено, что динамика биохимических показателей, показателей перекисного окисления липидов при применении комбинированной детоксикации может использоваться для прогнозирования летальности пациентов с алкогольным циррозом печени.

Практическая значимость. Разработанный комбинированный метод детоксикационной терапии алкогольного цирроза печени позволяет существенно улучшить эффективность лечения, сократить смертность пациентов с данной патологией. Выявленные закономерности взаимосвязей показателей биохимического, коагуляционного статуса, процессов перекисного окисления липидов позволяют спрогнозировать эффективные схемы лечения декомпенсации функций печени, на основании отслеживания динамики исследуемых показателей.

Положения, выносимые на защиту. Эффективность нормализации уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, гидроперекисей в процессе комбинированной детоксикационной терапии алкогольного цирроза печени превышает аналогичные показатели при использовании схем традиционной детоксикации.

Частота летальных исходов, являющихся следствием декомпенсации функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени, значительно снижается при назначении пациентам дополнительно к традиционной детоксикации дискретного плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови.

Использование комбинированной детоксикации позволяет прогнозировать выживаемость пациентов с алкогольным циррозом печени.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследований внедрены в клиническую работу отделения интенсивной терапии МУЗ ГО г. Воронеж ГКБСМП №1.

Материалы диссертации используются на лекциях и практических занятиях кафедры анестезиологии и реаниматологии ИДПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Апробация работы. Основные положения диссертации обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции (Курск, 2009), заседаниях общества анестезиологов и реаниматологов ВГМА им Н.Н.Бурденко 2010-2011г.

Публикации. Основные результаты диссертационной работы изложены в 8 публикациях, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, изложена на 113 страницах. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 18 таблицами. Список литературы содержит 218 источников, из них, 168 отечественных и 50 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на базе ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздравсоцразвития России, МУЗ ГО г. Воронеж ГКБСМП № 1.

В период 2009-2011 годы было обследовано 162 пациента, из числа проходивших стационарное лечение в палате интенсивной терапии терапевтического отделения МУЗ ГО г. Воронеж ГКБСМП № 1 с диагнозом алкогольный цирроз печени (МКБ-10, рубрика К 70.3).

Для формирования групп исследования, решения поставленных в работе целей и задач, из числа обследованных были отобраны 52 человека.

Критериями включения в исследование служили следующие параметры:

1. злоупотребление алкогольсодержащими жидкостями на протяжении более одного года;
2. частота госпитализаций в стационар по поводу заболеваний, связанных с соматическими проявлениями алкогольной болезни более одного раза в год за последние три года;
3. наличие объективных проявлений алкогольного цирроза печени;
4. отсутствие у пациентов противопоказаний для проведения экстракорпоральной детоксикации, включающей в себя дискретный плазмаферез и внутривенное лазерное облучение крови.

Пациенты были рандомизированы в две группы по 26 человек в каждой. Сопоставимы по соматическому статусу, анамнезу заболевания, клиническим проявлениям, лабораторным и инструментальным показателям алкогольного цирроза печени. В качестве контроля использовались результаты обследования 28 добровольцев из числа проходивших плановое обследование, идентичных по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, находящихся на момент обследования в состоянии ремиссии.

Обследование пациентов включало анамнез, регистрацию результатов физикального обследования и данных лабораторно-инструментального исследования. Из анамнестических данных учету подлежала длительность приема алкогольсодержащих жидкостей, количество принимаемого алкоголя в сутки; расчет алкогольсодержащих продуктов проводился эквивалентно этанолу.

При оценке соматического статуса учитывали пол, рост, вес пациентов. Состояние кожных покровов, окраска и влажность слизистых, наличие маркеров длительного употребления алкоголя: «малиновый язык», асцит, телеангиэктазии на лице и груди, иктеричность склер и кожных покровов. Пациентам измеряли

артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхательных движений в минуту. Проводили пальпаторное исследование передней брюшной стенки, что позволяло оценить состояние печени, селезенки.

Лабораторное исследование включало оценку следующих показателей: у всех пациентов исследовался общий анализ крови – уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, позволяющие выявить сопутствующую железодефицитную анемию. Содержание в венозной крови аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) говорит о степени печеночно-клеточной недостаточности; содержание креатинина и мочевины крови дает возможность оценить степень гепато-ренального синдрома и наличие сопутствующей патологии почек; уровни гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) позволили выявить наличие синдрома холестаза – маркера степени нарушения детоксикационной функции печени.

Изучение показателей коагулограммы – уровня гематокрита, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбина, тромбинового времени необходимо было для оценки системы гемостаза, нарушенной вследствие алкогольного поражения печени.

Кроме перечисленных выше показателей, включенных в стандартное исследование данной категории больных, в нашем исследовании изучены показатели системы перекисного окисления липидов.

Эти показатели были включены в исследование из следующих соображений. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) занимают центральное место в метаболизме клетки, позволяют судить об активности мембраносвязанных ферментов. Активация процессов ПОЛ может способствовать нарушению проницаемости клеточных мембран, пространственной ориентации и каталитической активности ферментных ансамблей. Оценка степени таких нарушений и возможность их коррекции средствами детоксикационной терапии у пациентов с алкогольным циррозом печени послужила причиной включения в исследование некоторых показателей ПОЛ в нашу работу, поскольку интенсивность процессов перекисного окисления липидов является отражением степени эндогенной интоксикации организма. Мы оценивали у пациентов с алкогольным циррозом печени уровень первичных продуктов ПОЛ – диеновых

конъюгат (ДК), гидроперекисей (ГП) и промежуточных или вторичных продуктов, таких, как малоновый диальдегид (МДА).

Обладая высокой реакционной способностью, первичные продукты свободнорадикального окисления оказывают повреждающее действие на различные биомолекулы и, в первую очередь, на белки, способствуют увеличению ионной проницаемости клеточной мембраны.

Повышение уровня диеновых конъюгат (ДК) говорит об активации процессов свободнорадикального окисления. Избыточность этих продуктов негативно сказывается на функциональном состоянии биомембран, с последующей их фрагментацией и разрушением.

Повышение МДА свидетельствует об избыточной активации процессов ПОЛ, снижение – об угнетении липидного обмена. МДА является весьма токсичным для организма человека соединением вследствие своей химической активности, способствует нарушению структурно – функционального состояния биомембран.

Для каждого из пациентов, включенного в исследование, была проведена инструментальная диагностика, включавшая ультразвуковое исследование печени с измерением её размеров, оценкой эхоплотности, контуров, измерение диаметра портальной вены печени. Фиброгастроудоденоскопия использована для оценки состояния пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, портокавальных анастомозов нижней трети пищевода.

Лабораторное обследование производилось дважды: при поступлении в стационар в период декомпенсации функций печени и через две недели после начала курса детоксикации.

Традиционная детоксикационная терапия включала: дезинтоксикационную инфузионную терапию: 10% раствор глюкозы, гепасол А, 0,9% изотонический раствор хлорида натрия внутривенно капельно в объеме 1,5-2 литра в сутки, гепатопротекторы, пребиотики, тиамин хлорид 2,5% раствор 1 мл внутримышечно 1 раз в день № 10; аскорбиновая кислота 5% раствор по 5 мл внутривенно капельно 1 раз в день, №10.

В процессе исследования первая группа пациентов получала детоксикацию, определенную стандартами лечения алкогольного цирроза печени. Во второй

группе традиционная детоксационная терапия была дополнена плазмаферезом и внутривенным лазерным облучением крови.

Плазмаферез устраняет «блокаду» макрофагоцитарной системы. Под его влиянием восстанавливается микроциркуляция, так как из кровеносного русла удаляются вещества, повышающие вязкость крови. При адекватном возмещении удаленной плазмы достигается дилуция крови, уменьшается застой в капиллярах, усиливается поступление свежей плазмы из собственных тканей. Этим проявляется дренирующая роль плазмафереза. Зависимость «блокады» фагоцитарных и других «очищающих» систем организма от содержания в плазме крови иммунных комплексов, патологического парапротеина, антител, эндотоксина объясняет механизм лечебного эффекта даже при небольшом количестве проведенных процедур. Плазмаферез проводился дискретным способом фракционирования на центрифуге «ОС-6М», с профилактикой коагуляции крови путем введения гепарина 30-50 ЕД/кг/час. Объем элиминированной плазмы составлял 1027 ± 210 мл. Плазмаферез проведен трижды с интервалом 48 часов с 3-х суток от момента поступления пациента в стационар и выявления отсутствия противопоказаний для проведения данной процедуры.

Низкоинтенсивное лазерное излучение снижает концентрацию продуктов ПОЛ в крови, активизируя антиоксидантную систему, повышает уровень каталазы сыворотки крови, активизирует клеточные элементы мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), стимулирующих клеточную пролиферацию. В результате ускоряется восстановление морфофункционального состояния клеточных мембран эритроцитов и липидного спектра лимфоцитарных мембран.

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) проводилось на аппарате «Матрикс-ВЛОК» с помощью одноразовых световодов КИВЛ-01, непрерывное излучение, длина волны 0,63 мкм, мощность на конце световода 1,0-2,0 мВт.

Продолжительность процедуры 25-30 мин. Больные получали 10 процедур с интервалом 24 часа.

Общая характеристика групп исследования представлена в таблице 1. Представленные в ней данные свидетельствуют, что группы исследования не имели достоверных различий по возрасту, полу, наличию хронических

заболеваний, имеющих у пациента и находящихся на момент проведения обследования в стадии ремиссии.

Таблица 1

Общая характеристика групп исследования.

Показатель	Группа исследования		Коэффициент достоверности различий между группами
	Традиционная детоксикация	Комбинированная детоксикация	
Возраст (годы)	48,12±2,46	52,85±2,60	0,192056117
Количество мужчин (женщин) от численности группы	65 (35) %	54 (46) %	0,406462487
Среднее число хронических заболеваний на одного пациента (в стадии ремиссии)	2,1	1,85	0,772918204

Статистический анализ материала исследования включал определение параметров описательной статистики для каждого из изученных показателей в группах исследования, доверительных интервалов. Значимость отличий определяли по критерию t Стьюдента, критерию χ^2 и критерию Фишера. Изучение взаимосвязей и взаимозависимостей показателей проводили при помощи множественного корреляционного и регрессионного анализа.

Полученные результаты и их обсуждение.

Сравнительная характеристика общеклинического статуса пациентов с алкогольным циррозом печени (таблица 2) подтверждает сопоставимость групп исследования и позволяет считать выводы, полученные по его результатам, обоснованными и достоверными.

Данные таблицы 2 позволяют заключить, что стаж употребления алкоголя (6,97 года в группе традиционной детоксикации и 9,46 года в группе комбинированной детоксикации), средняя ежедневная доза алкоголя за последний год (239,62 мл и 219,23мл соответственно), частота госпитализаций за последний год (2,58 раза и 3,81 раза) среднее число койко-дней – не имели статистически значимых отличий в группах исследования.

Процент пациентов, умерших вследствие цирроза печени за период наблюдения имел достоверные отличия – в группе традиционной детоксикации он составил 30,8%, в группе комбинированной детоксикации 7,7 %, разница составляет 23,1%, является статистически значимой. Полученные нами данные

согласуются с выводами, полученными в работе Морозовой Т.Г. (2008), утверждающими, что использование плазмафереза снижает летальность у больных с алкогольным циррозом печени в первые 3 месяца после лечения на 30%.

Таблица 2

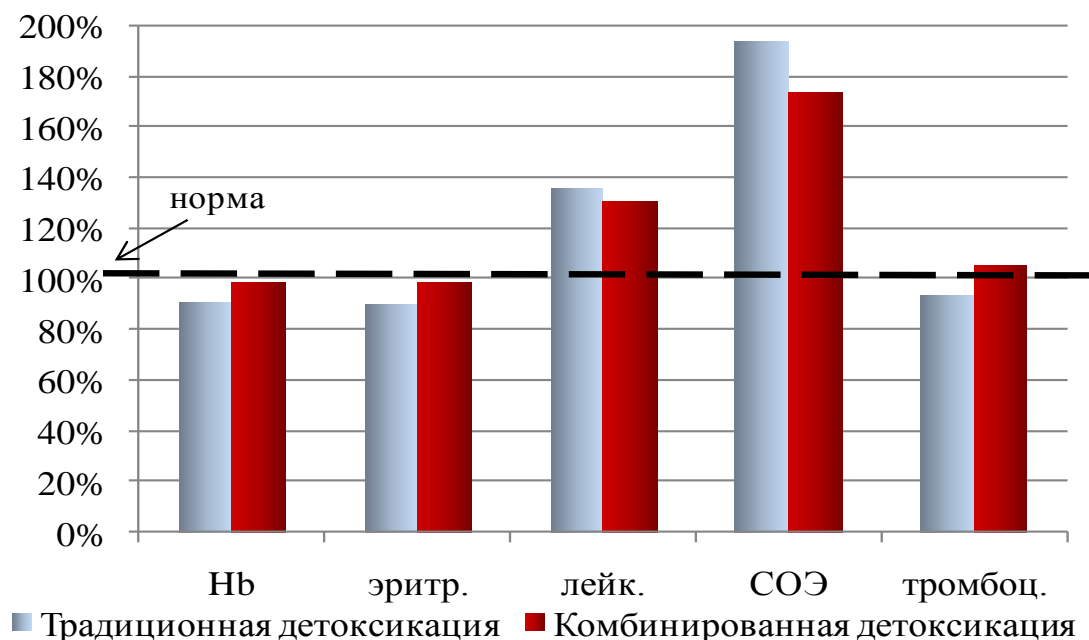
Сравнительная клиническая характеристика групп исследования.

Показатель	Группа исследования		Коэффициент достоверности различий между группами
	Традиционная детоксикация	Комбинированная детоксикация	
Стаж употребления алкоголя (годы)	6,97±1,02	9,46±1,19	0,11961954
Средняя ежедневная доза за последний год (мл)	239,62±26,92	219,23±25,73	0,586564632
Частота госпитализаций в связи с алкогольным циррозом за последний год	2,58±0,14	3,81±0,12	0,21952931
Среднее число койко-дней	16,35±1,54	19,38±1,7	0,191627752
Процент пациентов, умерших вследствие цирроза печени за период наблюдения	30,8%	7,7 % *	0,036405061*

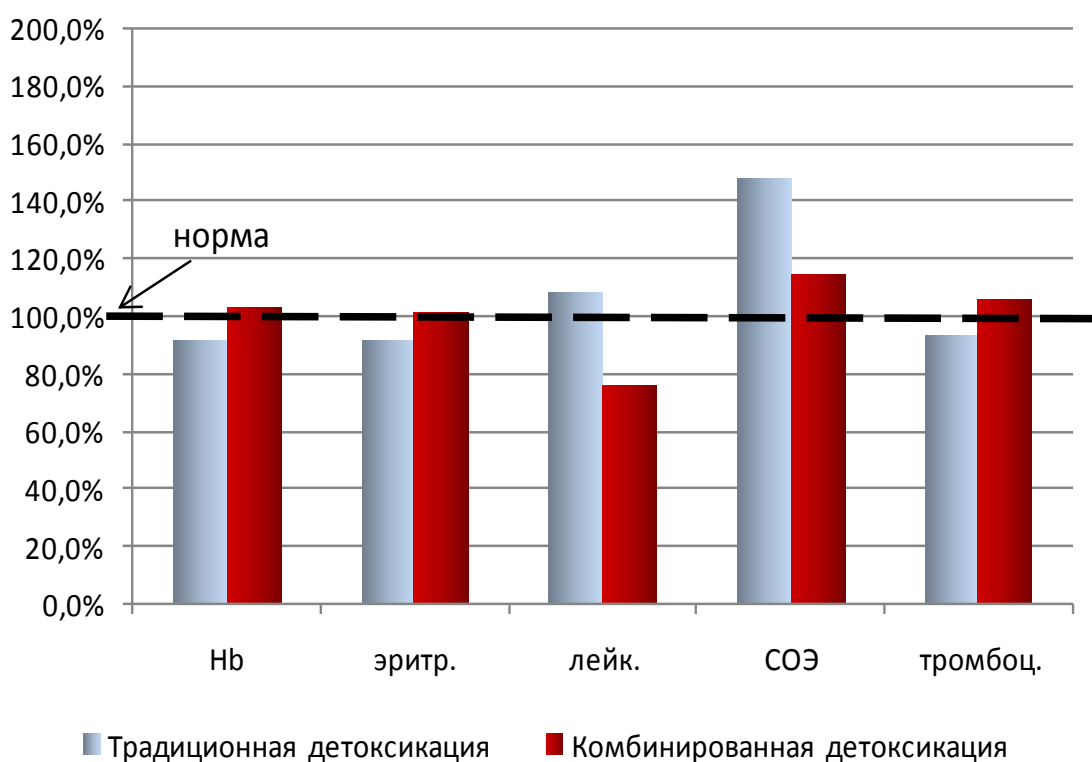
Примечание: коэффициент достоверности между количественными признаками определен по критерию Стьюдента, между качественными – по критерию Фишера. Знаком * отмечена достоверность отличий между группами на уровне не менее 95% значимости.

На рисунке 1 приведены данные о динамике показателей клинического анализа крови в группах исследования в период декомпенсации и после детоксикационной терапии относительно уровня контрольной группы. Это свидетельствует о более существенном снижении количества лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов в группе, получавшей комбинированную детоксикацию, что может служить свидетельством более эффективного устранения воспалительной реакции, вызванной процессом цирроза печени.

Биохимические показатели в период поступления на лечение в стадии декомпенсации, представленные в таблице 3, свидетельствуют о наличии гепаторенального синдрома – уровень креатинина и мочевины у пациентов с алкогольным циррозом печени достоверно повышены в сравнении с уровнем контрольной группы.



А



Б

Рис. 1. Динамика показателей клинического анализа крови относительно уровня практически здоровых лиц: А – в период декомпенсации, Б – после курса детоксикационной терапии.

Повышенные уровни АлАт (254,92 нмоль/л в группе традиционной детоксикации и 246,0 нмоль/л в группе комбинированной детоксикации), АсАт (147,5 нмоль/л и 162,42 нмоль/л соответственно), общего билирубина (163,31

мкмоль/л и $177,88 \pm 32,3$ мкмоль/л соответственно) подтверждают наличие печеночно-клеточной недостаточности.

Повышенные до 4,17 мккат/л в группе традиционной детоксикации и до 3,48 мккат/л в сравнении 1,48 мккат/л в группе контроля уровня γ -глутамилтранспептидазы и до 4,02 и 3,12 мккат/л в сравнении с 1,68 мккат/л соответственно уровня щелочной фосфатазы свидетельствуют о наличии синдрома холестаза.

Таблица 3

Показатели биохимического статуса в период декомпенсации.

Показатель	Традиционная детоксикация	Комбинированная детоксикация	Контрольная группа
Глюкоза (ммоль/л)	$5,28 \pm 0,25$	$5,73 \pm 0,33$	$5,98 \pm 0,29$
Креатинин (ммоль)	$0,25 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,04$ *
Мочевина (моль)	$7,62 \pm 0,34$	$7,45 \pm 0,29$	$6,08 \pm 0,39$ *
Амилаза (мг)	$6,18 \pm 1,03$	$5,53 \pm 0,34$	$5,58 \pm 0,39$
АлАт (нмоль/л)	$254,92 \pm 40,66$	$246,0 \pm 79,65$	$95,32 \pm 8,72$ *
АсАт (нмоль/л)	$147,5 \pm 21,53$	$162,42 \pm 52,58$	$67,14 \pm 8,79$ *
Билирубин общий (мкмоль/л)	$163,31 \pm 24,96$	$177,88 \pm 32,3$	$15,96 \pm 1,66$ *
γ -глутамилтранспептидаза (мккат/л)	$4,17 \pm 0,55$	$3,48 \pm 0,33$	$1,48 \pm 0,16$ *
Щелочная фосфатаза (мккат/л)	$4,02 \pm 0,89$	$3,12 \pm 0,38$	$1,68 \pm 0,09$ *
Белок (гр/л)	$66,5 \pm 1,28$	$69,69 \pm 1,2$	$71,71 \pm 0,88$

Примечание: коэффициент достоверности между количественными признаками определен по критерию Стьюдента, между качественными – по критерию Фишера. Знаком * отмечена достоверность отличий между группами на уровне не менее 95% значимости.

При сравнении результатов изменения показателей относительно периода декомпенсации после традиционной и комбинированной детоксикационной терапии более выраженные, статистически значимые изменения характерны для эффектов комбинированной детоксикации (рис. 2).

Данные рисунка 2 свидетельствуют, что на уровень креатинина и амилазы оба изученные способа детоксикации оказывают равнозначное влияние. Нормализация уровня АлАт, АсАт, билирубина, ГГТП и щелочной фосфатазы при использовании комбинированной детоксикации практически в два раза превышает аналогичные эффекты традиционной схемы детоксикации

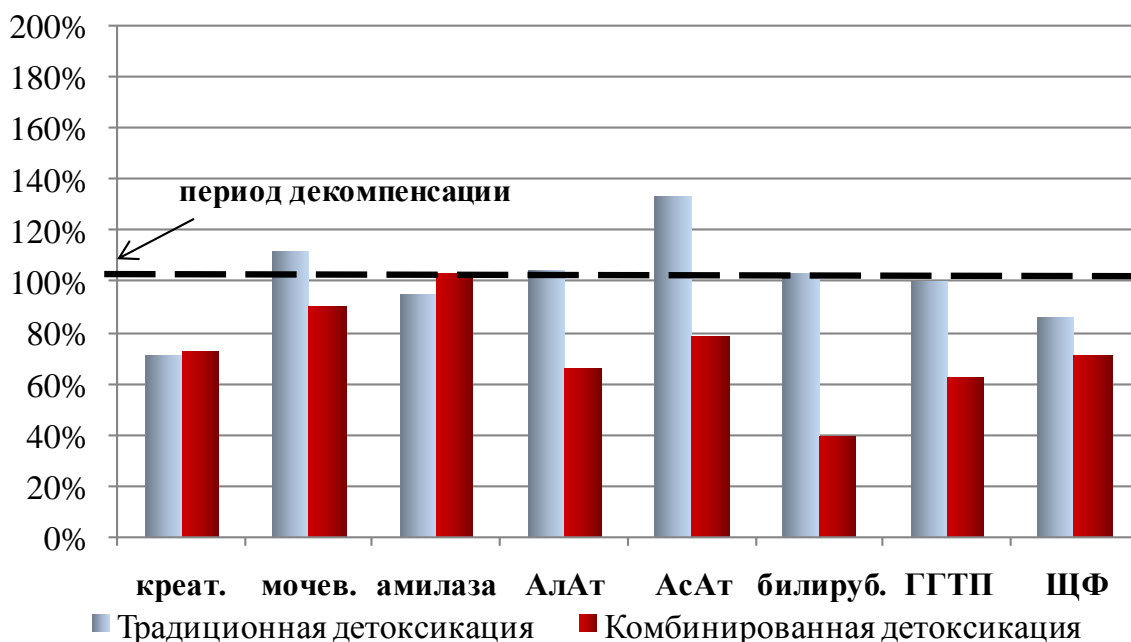


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей биохимического статуса после курса детоксикационной терапии.

Показатели свертывающей системы крови в период декомпенсации у пациентов с алкогольным циррозом печени изменены в соответствии с патогенетическими механизмами хронической алкогольной интоксикации (табл. 4).

Таблица 4

Показатели свертывающей системы крови в период декомпенсации.

Показатель	Традиционная детоксикация	Комбинированная детоксикация	Контрольная группа
АЧТВ (сек)	42,23±1,53	43,58±1,23	39,86±0,81 *
Гематокрит %	39±1,37	40,19±0,94	42±0,78 *
Протромбин %	79,31±2,15	81,77±2,17	83,93±1,25
Тромбиновое время (сек)	16,58±0,37	16,19±0,31	14,61±0,39

Примечание: коэффициент достоверности между количественными признаками определен по критерию Стьюдента, между качественными – по критерию Фишера. Знаком * отмечена достоверность отличий между группами на уровне не менее 95% значимости.

Активированное частичное тромбопластиновое время достоверно увеличено относительно нормы по средним данным – 42,23 секунды в группе традиционной детоксикации и до 43,58 в группе комбинированной детоксикации в сравнении с 39,86 в группе контроля. Причем отличий между группами исследования в этот срок наблюдения нет. Гематокрит снижен в группах со стандартной и комбинированной терапией до 39% и 40,19% соответственно, и до 42% в группе контроля. Процентное содержание протромбина у пациентов с алкогольным циррозом печени имеет тенденцию к понижению, протромбиновое время – к

повышению. Динамику показателей этого блока каждый из изученных нами способов детоксикации оказывает равнозначное влияние (рис. 3).

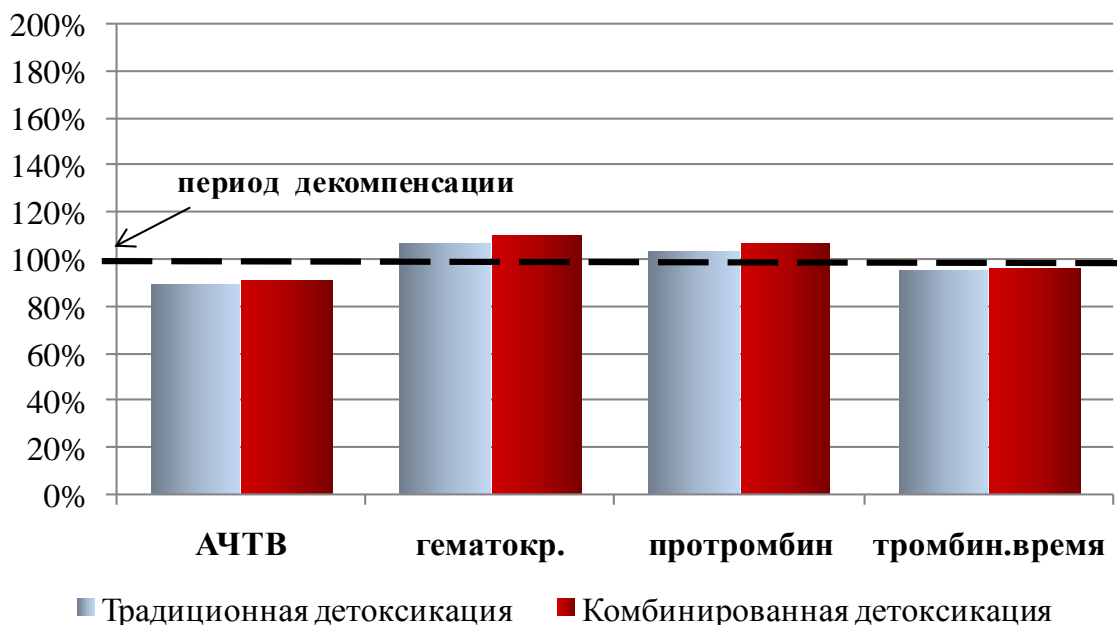


Рис. 3. Динамика показателей коагуляционного гемостаза после проведения детоксикационной терапии

Особый интерес представляет исследование изменений показателей системы ПОЛ при алкогольном циррозе печени и динамика этих показателей в ответ на различные схемы детоксикационной терапии, взаимосвязь их с динамикой показателей биохимического и коагуляционного гемостаза (табл. 5).

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют, что в период декомпенсации все исследуемые показатели этого блока в два-три раза превышают аналогичные показатели группы контроля, эти изменения являются статистически значимыми.

Таблица 5

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в период декомпенсации в крови пациентов с алкогольным циррозом печени.

Показатель	Традиционная детоксикация	Комбинированная детоксикация	Контрольная группа
Малоновый диальдегид (Нмоль/л)	26,66±3,14	23,37±3,4	9,98±0,29 *
Гидроперекиси (Нмоль/л)	5,34±0,55	5,9±0,41	2,55±0,04 *
Диеновые конъюгаты (Мкмоль/л)	10,85±0,97	9,22±0,91	4,86±0,39*

Примечание: коэффициент достоверности между количественными признаками определен по критерию Стьюдента, между качественными – по критерию Фишера. Знаком * отмечена достоверность отличий между группами на уровне не менее 95% значимости.

Результаты нормализации показателей перекисного окисления липидов после курса детоксикационной терапии представлены на рисунке 4.

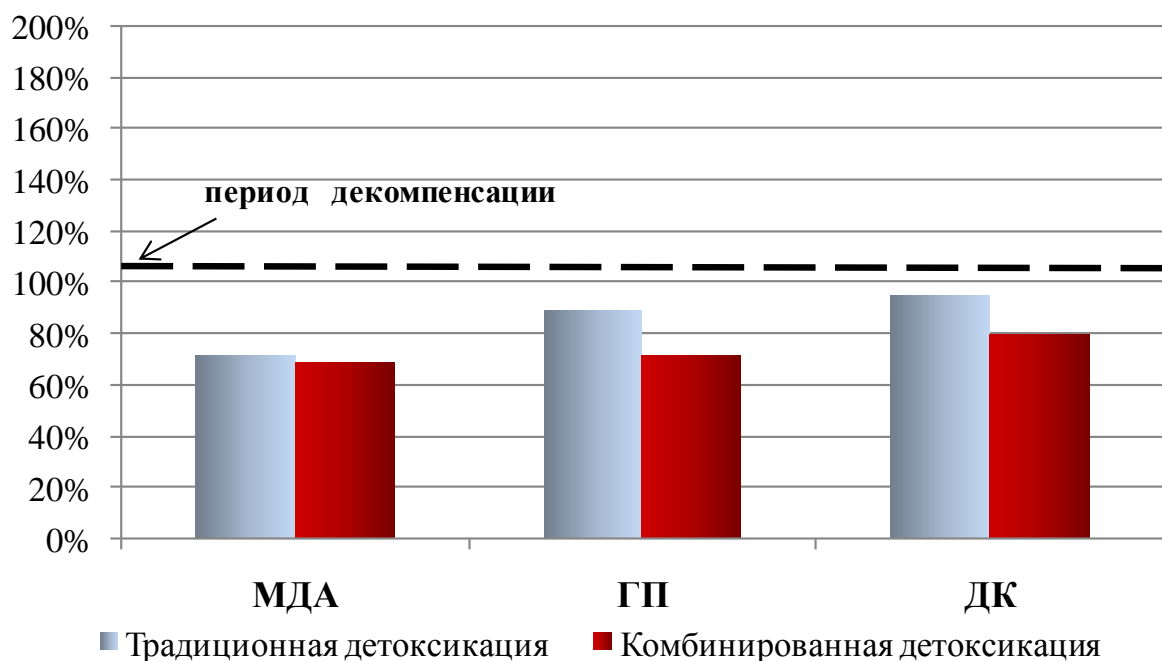


Рис. 4. Динамика показателей перекисного окисления липидов после проведения детоксикационной терапии

Предложенная нами комбинированная схема имеет более выраженный детоксикационный эффект, поскольку снижение от исходного уровня гидроперекисей составляет 29 % при комбинированной детоксикации против 11% при традиционной детоксикации. Уровень диеновых конъюгат снизился на 20% относительно периода декомпенсации при использовании комбинированной терапии против 5% снижения при традиционной. Изменения уровня малонового диальдегида равнозначно при обоих видах детоксикационной терапии.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что разработанная нами схема комбинированной детоксикации пациентов с алкогольным циррозом печени, включающая дискретный плазмаферез и внутривенное лазерное облучение крови обладает более мощным эффектом нормализации большинства из изученных показателей, в сравнении с традиционной схемой детоксикации. В частности более эффективно восстанавливаются уровни креатинина и мочевины, что свидетельствует о нивелировании проявлений гепаторенального синдрома. Компенсируются проявления синдрома холестаза – уровни ГГТП и ЩФ сокращаются более чем на 200% в сравнении с 70-80% изменений при использовании традиционной детоксикации. Проявления печеночно-клеточной

недостаточности также устраняются в 1,5-2 раза эффективнее при использовании комбинированной детоксикации. На изменения уровня общего белка крови, глюкозы, показатели коагуляционного гемостаза оба вида детоксикации оказывают равнозначное действие.

Помимо выявленных эффектов действия предложенного способа детоксикации на отдельные клинико-лабораторные показатели, характеризующие состояние пациентов с алкогольным циррозом печени, мы изучали влияние предложенных схем на эффективность терапии в целом и уровень летальности. Эффективность терапии в целом определена путем выявления числа пациентов в каждой группе исследования у которых, в результате проведения детоксикационных мероприятий, показатели отличались от уровня здоровых не более чем на 15%.

Уровень летальности оценивали путем подсчета числа пациентов, получавших традиционную или комбинированную детоксикацию умерших в палате интенсивной терапии или в течение 3-х месяцев после прохождения курса лечения. Для выявления зависимостей процента летальности, в качестве инструмента мы использовали множественную линейную регрессию, где в качестве зависимого показателя выбран факт наступления смерти, в качестве влияющих – данные клинико-биохимического статуса, показавшие наибольшую динамику в ответ на детоксикационную терапию по данным представленного выше анализа средних величин. Исследовано влияние исходного уровня показателей (АлАт, АсАт, билирубин общий, креатинин, малоновый диальдегид, гидроперекиси, диеновые конъюгаты), на вероятность наступления летальности и величины их динамики, вычисленных для каждого пациента как процентное соотношение уровня показателя после курса детоксикации и до его начала в период декомпенсации.

Влияние величины данных показателей (АлАт, АсАт, билирубин общий, креатинин, малоновый диальдегид, гидроперекиси, диеновые конъюгаты), в периоде декомпенсации на выживаемость пациентов представлено в таблице 6.

Из данных таблицы следует, что исходный уровень только некоторых показателей достоверно влияет на выживаемость пациентов, а именно АлАт и общий билирубин – р-значение этих показателей меньше 0,05.

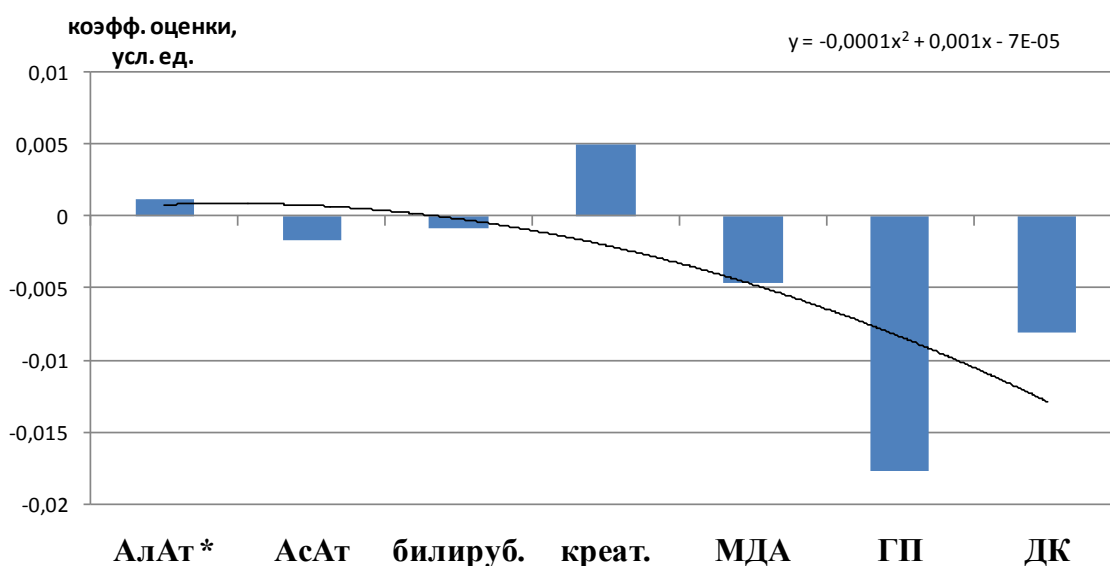
**Зависимость вероятности наступления летальности
от уровня исходных показателей**

Параметры	Оценка	Стандартная ошибка	T-статистика	P-значение
Константа	0,520569	1,13366	0,459192	0,6485
АлАт	0,0012433	0,000652594	1,90517	0,0638 *
АсАт	-0,00165406	0,00102407	-1,61519	0,1139
Билирубин общий	-0,000884474	0,000516225	-1,71335	0,0942 *
Креатинин	0,00501551	0,010684	0,469443	0,6412
МДА	-0,0046825	0,00508989	-0,91996	0,3630
Гидроперекиси	-0,0177898	0,0444411	-0,4003	0,6910
Диеновые конъюгаты	-0,0081282	0,0218511	-0,371981	0,7118

Примечание: знаком * отмечены показатели, влияющие на летальность при $p < 0,1$

Коэффициент детерминации, показывающий связь между зависимой и независимыми переменными, для этого блока показателей составляет $R^2 = 36,52\%$.

Влияние других показателей статистически не значимо. Коэффициент детерминации всего использованного блока также не велик, лишь на 36,52% вариабельность вероятности наступления летальности определяется использованным набором показателей. Данные показаны на рисунке 5.



$$R^2 = 36,52\%$$

**Рис. 5. Зависимость вероятности наступления летальности у пациентов с
алкогольным циррозом печени от уровня исходных показателей.**

Динамика показателей, влияющая на выживаемость пациентов после проведения традиционной детоксикации представлена в таблице 7.

Таблица 7
Зависимость вероятности наступления летальности от величины изменений показателей при традиционной детоксикации

Параметры	Оценка	Стандартная ошибка	Т-статистика	Р-значение
Константа	13,8674	7,73462	1,7929	0,0773
АлАт	-6,60603	8,10124	-0,815434	0,4176
АсАт	3,63473	6,23009	0,583416	0,5615
Билирубин общий	-1,70695	0,999154	-1,7084	0,0920
Креатинин	-0,964345	0,90992	-1,05981	0,2929
МДА	0,912427	2,85126	0,320008	0,7499
Гидроперекиси	3,81419	3,60675	1,05751	0,2939
Диеновые конъюгаты	0,600011	0,80661	0,743868	0,4594

Примечание: знаком * отмечены показатели, влияющие на летальность при $p < 0,1$.

Коэффициент детерминации для этого блока показателей также не высок и составляет $R^2 = 37,66\%$.

Как видно из таблицы 7, при традиционной детоксикации значимость влияния скорости восстановления исследуемых показателей на выживаемость пациентов статистически не значима, коэффициент детерминации не велик – 37,66%. Динамика показателей, влияющая на выживаемость пациентов после проведения комбинированной детоксикации представлена в таблице 8.

Таблица 8.
Зависимость вероятности наступления летальности от величины изменений показателей при комбинированной детоксикации

Параметры	Оценка	Стандартная ошибка	Т-статистика	Р-значение
Константа	-0,649917	0,379609	-1,71207	0,041*
АлАт	-0,104948	0,0602488	-1,74192	0,0887 *
АсАт	0,061873	0,0384976	1,60719	0,01153*
Билирубин общий	-0,262917	0,087781	-2,99515	0,0045 *
Креатинин	0,352095	0,235144	1,49736	0,01416*
МДА	0,709022	0,225697	3,14148	0,0030*
Гидроперекиси	2,32402	0,266997	8,70431	0,0000*
Диеновые конъюгаты	-1,47096	0,182208	-8,07297	0,0000*

Примечание: знаком * отмечены показатели, влияющие на летальность при $p < 0,1$.

Из данных таблицы следует, что динамика всех изученных показателей на выживаемость пациентов имеет статистически значимое влияние. Коэффициент

детерминации возрос до 77,66 % – то есть набор исследуемых показателей в значительной мере определяет вероятность выживаемости пациентов. Коэффициент детерминации для этого блока показателей описывает большую часть вариабельности вероятности наступления летальности, он составляет $R^2=77,66\%$. (рис.6).

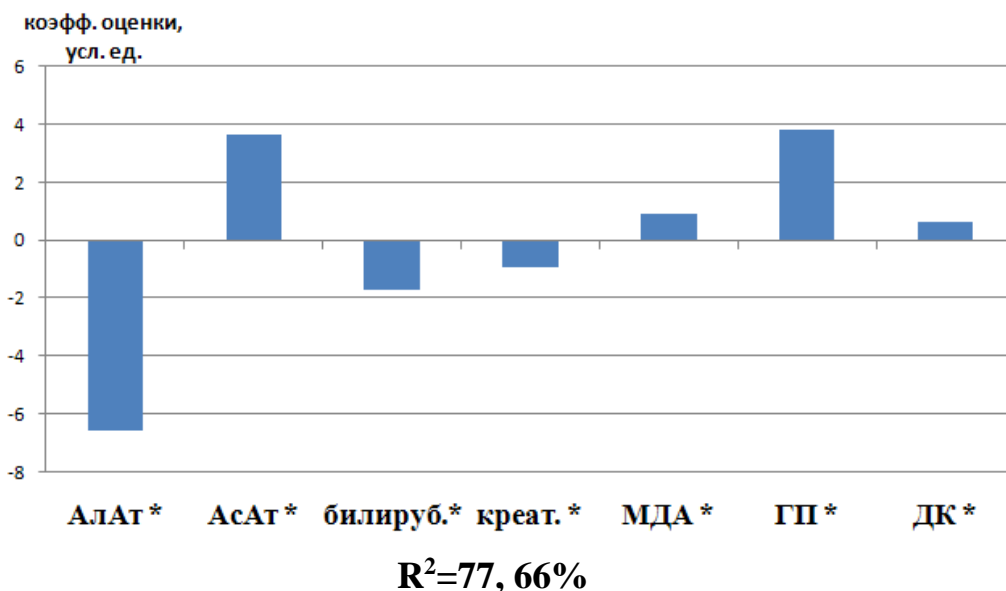


Рис. 6. Зависимость вероятности наступления летальности у пациентов с алкогольным циррозом печени от динамики показателей в процессе комбинированной детоксикации

Таким образом, значительное сокращение процента летальности пациентов с алкогольным циррозом печени при использовании комбинированной детоксикации находит подтверждение при различных методах статистического анализа результатов исследования. Данные регрессионного анализа подтверждают, что более выраженная динамика восстановления изученных показателей, определяющих проявления печеночно-клеточной недостаточности, нарушений в системе антиоксидантной защиты характерна для комбинированной детоксикации.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с алкогольным циррозом печени в период декомпенсации повышаются уровни АлАт, АсАт, общего билирубина, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, мочевины и креатинина, что является проявлением синдрома печеночно-клеточной недостаточности, холестаза и гепаторенального синдрома.

2. Метод комбинированной детоксикации, включающий дискретный плазмаферез и внутривенное лазерное облучение крови, оказывает более выраженное, в сравнении с традиционной детоксикацией, влияние на восстановление биохимического статуса и показателей перекисного окисления липидов. Уровень гидроперекисей снизился на 29% при комбинированной детоксикации, против 11% при традиционной. Уровень диеновых конъюгат снизился на 20% при комбинированной терапии против 5% снижения при традиционном методе детоксикации.
3. По данным множественного регрессионного анализа динамика изучаемых показателей при использовании комбинированной детоксикации позволяет прогнозировать выживаемость пациентов с алкогольным циррозом печени.
4. Снижения уровня летальности пациентов с алкогольным циррозом печени при использовании комбинированной детоксикационной терапии на 23,1% показывает эффективность и целесообразность данного метода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная детоксикация с использованием дискретного плазмафереза и внутривенного низкоинтенсивного лазерного облучения крови в период декомпенсации алкогольного цирроза печени позволила снизить летальность на 23,1%, что обосновывает целесообразность ее применения у данной категории больных.
2. Наблюдение динамики показателей перекисного окисления липидов, таких, как МДА, ГП, ДК, у больных с алкогольным циррозом печени в процессе детоксикационной терапии позволяет более точно, в сравнении с традиционным набором биохимических показателей, оценить степень эффективности лечения и прогнозировать его результаты.
3. Значимым фактором эффективности терапии является выбранный врачом метод детоксикации.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Струк Ю.В. Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов для оценки тяжести течения острого алкогольного гепатита / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов, Н.В. Лобеева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- 2010. – Т. 9, №2. – С. 353-357

2. Струк Ю.В. Клинико - биохимическая эффективность дискретного плазмафереза и низкоинтенсивного лазерного облучения крови в терапии алкогольной болезни печени / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- 2011. – Т.10, №1. – С.162-164.
3. Струк Ю.В. Комбинированные методики терапии алкогольной болезни печени / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- 2011. – Т. 10, №1. – С.47-50.
4. Струк Ю.В. Обзор современных подходов к лечению алкогольного цирроза печени / Ю.В.Струк, А.Ю.Кураносов // Электронный сборник тезисов научно-практической конференции «Инновации в анестезиологии и медицине критических состояний». Курск, 2009 г. [электронный ресурс] www.ksmu.kursk.ru
5. Струк Ю.В. Современные методы диагностики фиброза печени / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2009. №37. – С. 12-15.
6. Струк Ю.В. Показатели перекисного окисления липидов как высокоинформативные критерии контроля эффективности лечения больных с алкогольной болезнью печени / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов, Н.Д. Ерина //Прикладные информационные аспекты медицины.- 2009. – Т. 12, №2.– С. 203-207.
7. Струк Ю.В. Современный взгляд на проблему диагностики, прогноза и лечения алкогольной болезни печени / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов // Система жизнеобеспечения и управления в чрезвычайных ситуациях. Межвузовский сборник научных трудов. Воронеж: ВГТУ, 2011. С. 32-34.
8. Струк Ю.В. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические проявления и аспекты патогенетической терапии / Ю.В. Струк, А.Ю. Кураносов // Система жизнеобеспечения и управления в чрезвычайных ситуациях. Межвузовский сборник научных трудов. Воронеж: ВГТУ, 2011. С. 52-55.

Рационализаторское предложение.

Применение дискретного плазмафереза и низкоинтенсивного лазерного облучения крови в терапии алкогольной болезни печени /А.Ю.Кураносов, Ю.В. Струк: удостоверение на рационализаторское предложение №1016 от 27 декабря 2010г.

Список сокращений.

ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ЩФ	щелочная фосфотаза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
АлАТ	аланинаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ДК	диеновые конъюгаты
ГП	гидроперекиси
МДА	малоновый диальдегид
Нь	гемоглобин
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
эритр.	эритроциты
лейк.	лейкоциты
тромбоц.	тромбоциты
креат.	креатинин
мочев.	мочевина
билируб.	билирубин
гематокр.	гематокрит
тромбин.время	тромбиновое время

© Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, 2011 г.

Формат 60x84^{1/16} Бумага офсетная

Объем 1,0 усл.печ.листов – Тираж 100 экз, Заказ № 8678

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии ИПЦ ВГУ
394000, г. Воронеж, ул. Пушкинская, 3