

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, д. м. н., профессор
Петров Владимир Иванович

Волгоград – 2015

Оглавление

Оглавление.....	2
Введение.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1. Современный взгляд на этиопатогенез экзогенно-токсических поражений печени	20
1.1.1. Этиопатогенез алкогольного поражения печени	21
1.1.2. Этиопатогенез токсического поражения печени, вследствие отравления суррогатами алкоголя	29
1.1.3. Этиопатогенез лекарственно-индуцированного поражения печени	36
1.2. Современные методы фармакологической коррекции экзогенно-токсических поражений печени	54
1.3. Биологическая роль и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы	62
1.3.1. Фармакодинамика и клинико-фармакологические свойства пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата	63
1.3.2. Биологическая роль и фармакодинамика таурина	67
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	85
2.1. Дизайн исследования	85
2.1.1. Условия проведения исследования	86
1.2. Этапы и методы исследования.....	87
1.2.1. I часть. Острое токсическое поражение печени, развившееся вследствие отравления суррогатами алкоголя.....	87
1.2.1.1. Первый этап. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации	88
1.2.1.2. Второй этап. Клиническое проспективное контролируемое исследование в параллельных группах	89
1.2.1.3. Третий этап. Фармакоэкономический анализ	90
1.2.2. II часть. Алкогольное поражение печени.....	90
1.2.2.1. Первый этап. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ	90
1.2.2.2. Второй этап. Клиническое проспективное исследование в параллельных группах	91
1.2.2.3. Третий этап. Фармакоэкономический анализ	93

2.2.3. III часть. Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии	93
2.2.3.1. Первый этап. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации	93
2.2.3.2. Второй этап. Клиническое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах больных с ЛИПП	94
2.2.3.3. Третий этап. Клиническое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах с целью профилактики ЛИПП	96
2.2.3.4. Четвертый этап. Фармакоэкономический анализ	97
2.3. Методы исследования.....	98
2.3.1. Программа обследования.....	98
2.3.2. Методы диагностики	98
2.3.2.1. Диагностика острого токсического поражения печени	98
2.3.2.2. Диагностика алкогольного гепатита	100
2.3.2.3. Диагностика лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом	102
2.3.3. Оценка качества жизни пациентов	103
2.3.4. Методы исследования цитокинового профиля	106
2.3.4.1. Методика определения концентрации ФНО- α	106
2.3.4.2. Методика определения концентрации ИЛ-4	108
2.3.4.3. Методика определения ИЛ-6	110
2.3.5. Иммунофенотипирование лимфоцитов.....	111
2.3.6. Фармакоэкономическое исследование. Анализ «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis).....	112
2.3.7. Статистическая обработка результатов	113
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	115
3.1. I часть: результаты исследования гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в терапии острого токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя	115
3.1.1. Первый этап: результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа первичной медицинской документации больных острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя	115
3.1.2. Второй этап: результаты сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования в	

параллельных группах больных с острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя.....	127
3.1.3. Третий этап: результаты фармакоэкономического анализа эффективности таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с токсическим поражением печени, вызванным отравлением суррогатами алкоголя.....	147
3.2. II часть: результаты исследования гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в терапии алкогольного поражения печени	151
3.2.1. Первый этап: результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа первичной медицинской документации больных алкогольным гепатитом	151
3.2.2. Второй этап: результаты сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования в параллельных группах больных алкогольным гепатитом	161
3.2.3. Третий этап: результаты фармакоэкономического анализа эффективности таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с алкогольным поражением печени.....	182
3.3. III часть: результаты исследования гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и УДХК в терапии лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне специфической противотуберкулезной терапии	185
3.3.1. Первый этап: результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа первичной медицинской документации больных туберкулезом лёгких	185
3.3.2. Второй этап: результаты клинического сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне специфической химиотерапии	202
3.3.3. Третий этап: результаты сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования таурина, УДХК и их комбинации с целью профилактики осложнений специфической противотуберкулезной терапии.....	221
3.3.4. Четвертый этап: результаты фармакоэкономического анализа эффективности таурина и УДХК у больных туберкулезом легких с	

лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне специфической терапии	238
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	242
ВЫВОДЫ	274
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	277
Перечень используемых сокращений.....	279
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	280
Приложения	342

Введение

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 многочисленные 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 и применению лекарственных средств с антиоксидантной и антигипоксантной активностью (Петров В.И., 2014, Островский О.В., 2013, Косолапов В.А., 2015).

В последние годы, как в России, так и за рубежом наблюдается рост распространенности токсических гепатитов (Greenberger N., 2012, Carrion J.A., 2012, Ивашкин В.Т., 2007, Моисеев В.С., 2014). 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 среди бытовых отравлений по количеству смертельных исходов. В России этот показатель составляет более 60% (Лужников Е.А., 2008, Маев И.В., 2012). 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 (Giurponi G., 2010, Barraco A., 2012, Gilson K.M., 2013).

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). Несмотря на то, что за последние пять лет показатели снизилась на 30%, регион занимает 63 место из 85 по стране. За последнее десятилетие по причинам, связанным со злоупотреблением алкоголем, в России зарегистрировано более 600 тысяч смертей мужчин и 200 тысяч женщин, их доля в структуре общей смертности взрослого населения составляет 18% у мужчин и 8,5% у женщин. Эти показатели значительно выше, чем в развитых странах: 29 мужчин и 5 женщин на 100 тысяч в России по сравнению с 2,7 и 0,5 в Швеции, 3,7 и 1,3 в Великобритании, 7,5 и 1,8 во Франции (Моисеев В.С., 2014). Однако преимущественно преждевременная смерть обусловлена острыми алкогольными

отравлениями. Число больных с отравлениями алкоголем и его суррогатами составляет до 25% от общего объема госпитализаций в областные центры лечения отравлений Российской Федерации (Бонитенко Ю.Ю., 2005, Лопаткина Т.Н, 2013). Кроме того, по данным 2008 г., в России алкогольные отравления стали причиной смерти в 62,2% случаев у девушек и 68% случаев у юношей в возрасте до 20 лет (Моисеев В.С., 2014).

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). Учитывая, что согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2008, 2009), численность больных туберкулезом в мире составляет более двадцати миллионов человек, можно оценить масштабы проблемы. В России, благодаря реализации Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)», наметился перелом в эпидемической ситуации по туберкулезу (Махмудова А.А., 2011). В 2013 году выявлено более 226 тысяч больных туберкулезом, 34,8 тысячи из них – с множественной лекарственной устойчивостью, на «закупку противотуберкулезных лекарственных препаратов и диагностических средств для выявления и мониторинга лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» в России выделено 3,4 млрд рублей (Корецкая Н.М., 2012). После пика роста заболеваемости туберкулезом в 2008 году (85,1 на 100 тысяч населения), этот показатель сократился до 73 в 2011 году, число рецидивов уменьшилось с 12,0 до 11,1, распространенность туберкулеза с 190,6 до 168,1, инвалидизация с 59,9 до 47,8. Главным результатом стало

снижение смертности от туберкулеза с 22,5 в 2005 году до 12,1 на 100 тысяч населения в 2012 году (Межебовский В.Р., 2012).

В Волгоградской области эпидемиологическая обстановка по туберкулезу остается напряженной, однако наблюдается тенденция по ее улучшению. Так с 2007 по 2011 год отмечается снижение уровня заболеваемости туберкулезом с 87,6 до 74,1, смертности с 19,5 до 17,9 на 100 тысяч населения (Борзенко А.С., 2013). Однако, не смотря на успехи противотуберкулёзной терапии, часто развивающиеся побочные эффекты ограничивают проведение полноценной химиотерапии и являются одной из важнейших причин недостаточной ее эффективности. Это вызвано тем, что зачастую, приходится не только изменять режим лечения, но и отказываться от применения наиболее эффективных по отношению к микобактерии туберкулёза препаратов. Особенно часто осложнения терапии развиваются при наличии сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта и, в частности, печени (Полунина Т.Е., 2013). Взаимно отягчающее воздействие туберкулёза и патологии печени различной этиологии, необходимость длительного использования противотуберкулёзных препаратов, создают условия для развития в процессе лечения лекарственных осложнений. 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.

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 и антигипоксантами 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 пиридоксаля 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 активизирует 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, например, что таурин обладает терапевтическим потенциалом в

отношении острого 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 проведения нашего исследования в условиях реальной клинической практики.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью настоящего исследования является 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 клиничко-лабораторная оценка состояния больных с экзогенно-токсическими поражениями печени.

Впервые в клинической практике выявлены иммуномодулирующие свойства 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 лекарственно-индуцированных поражений 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 комплексной терапии острого токсического гепатита, развившегося в результате отравления суррогатами алкоголя, с помощью пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и оригинального отечественного препарата таурина внедрены в практику работы наркологической службы Волгоградской области, в работу 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, в работу ГКУЗ «Волгоградского областного клинического противотуберкулезного диспансера №1».

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, клиническое открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование, фармакоэкономический анализ и др.).

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.

б. 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.); XX юбилейном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», г. Москва, 2013 г.; научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 140-летию проф. С.С. Зимницкого, г. Казань, 2013 г.; XVII научной конференции Research Journal of International Studies, 2013 г.; XVIII Конгрессе «Гепатология сегодня», г. Москва, 2013 г., юбилейной XX объединенной Российской гастроэнтерологической недели, 2014, XXXIII заочной конференции Международного научно-исследовательского журнала, 2014,

XXII юбилейном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», г. Москва, 2015 г., Московском Международном Салоне образования (Москва, 2014, 2015 гг.).

Первичная экспертиза диссертации была проведена на заседании кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на этиопатогенез экзогенно-токсических поражений печени

Экзогенно-токсическое поражение печени объединяет большую группу заболеваний, развивающихся вследствие гепатотоксического воздействия различных химических веществ и физических факторов, поступивших в организм извне. Чаще всего этими агентами являются алкоголь и его суррогаты, лекарственные препараты, продукты бытовой химии, токсины грибов, профессиональные вредности, радиация [264,117,124]. В настоящее время токсические гепатиты представляет собой одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и существенными экономическими затратами на диагностический поиск и лечебный процесс. Кроме того, как в России, так и за рубежом, не смотря на предпринимаемые усилия со стороны органов здравоохранения и государственные программы, отмечается рост распространенности токсических гепатитов [78,115,177,313,564].

Выделяют три формы экзогенно-токсического поражения печеночных клеток: непосредственную, иммунную и холестатическую. Непосредственная форма поражения характеризуется острым разрушением митохондрий, а также, как правило, гистологическими признаками жировой инфильтрации гепатоцитов. Эту форму непосредственного повреждения печени можно наблюдать у больных хроническим алкоголизмом, при медикаментозном поражении (например, при интоксикации тетрациклином), а также при жировой инфильтрации печени у беременных. Непосредственная форма поражения клеток печени может быть также связана с действием метаболитов лекарственных препаратов, отравлением соединениями металлов и гипоксией. Иммунная форма поражения печени гистологически характеризуется повреждением

мембраны клетки с некрозом перипортальной зоны (зоны 1) печеночной дольки. Такой механизм гепатотоксичного влияния бывает, например, при действии галотана. При холестатической форме поражения печени (например, при лечении половыми гормонами, воздействии алкоголя и его суррогатов) нарушается отток желчи из гепатоцитов [77,117,124].

1.1.1. Этиопатогенез алкогольного поражения печени

Одной из главных причин токсического поражения печени и связанной с ним смертности населения является избыточное потребление алкоголя. Согласно Докладу Всемирной организации здравоохранения, в европейских странах 6,5% всех смертей и 11,6% по показателю DALYs (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) связаны с алкоголем. Европа также демонстрирует гендерные различия: смертность, связанная с алкоголем, составляет 11,0% для мужчин и 1,8% для женщин. Среди молодежи данная пропорция несколько иная: смертность от алкоголь-ассоциированных заболеваний для женщин 10% и для мужчин 25% [564,565].

За 2000-2008 гг. вследствие алкоголизма Россия потеряла 606 708 мужчин и 209 636 женщин, доля преждевременной смерти вследствие злоупотребления алкоголем в структуре общей смертности трудоспособного населения составила 18% у мужчин и 8,5% у женщин, что значительно выше, чем в развитых странах [13,151]. По данным Росстат от 2014 года, количество страдающих алкоголизмом составляет около 5 млн. человек, ежегодная летальность от причин, связанных с употреблением алкоголя – 500000 человек, что больше всех эпидемий, стихийных бедствий и войн вместе взятых [51].

В Докладе министра здравоохранения «О демографической ситуации» от 2014 г. указано, что среди причин смерти у мужчин на первое место вышли внешние причины, прежде всего связанные с употреблением алкоголя. Показатель заболеваемости синдромом зависимости от алкоголя

составил 77,31 случай на 100 тыс. взрослого населения. В динамике по сравнению с 2010 г. отмечено снижение этого показателя в 1,4 раза. В Волгоградской области в 2013 году синдром зависимости от алкоголя впервые установлен в 1160 случаях (54,6 на 100 тыс. взрослого населения). Снижение показателя в 2012-2013 гг. составило 7%, а за последние пять лет – 30% [81]. Большой объем потребления алкоголя в России ведет к росту количества лиц, страдающих алкогольной болезнью печени и другими заболеваниями [77].

В мета-анализе было выявлено, что пациенты, принимавшие 25 г. этанола в день, имеют более высокий риск развития цирроза печени, чем трезвенники [335]. Другой мета-анализ обнаружил повышение риска смертности от цирроза печени среди употреблявших 12-24 г. этанола в день. Среди женщин существенное увеличение вышеуказанного показателя было у тех, кто пьет до 12 г/сут [501]. Эти уровни потребления менее 25 г в сутки заметно ниже, чем безопасные дозы, упоминающиеся ранее во многих рекомендациях. Однако, согласно последним исследованиям не существует безопасных доз алкоголя [551].

Несмотря на то, что большинство употребляющих более 60 г. этанола в сутки имеют алкогольный стеатоз, всего лишь у 10–20% из них развивается алкогольный гепатит, приводящий к циррозу печени в течение 10–20 лет. Однако этот процесс может ускоряться в результате длительного (от 3 до 12 недель), частого (возможно, ежедневного) приема алкоголя [349]. Возникает особая форма поражения печени – острый алкогольный гепатит, который занимает особое место в ряду нозологических вариантов алкогольной болезни печени в связи с высоким риском летального исхода и вследствие вклада в прогрессирование хронического поражения печени [370].

Болезни печени, связанные с употреблением алкоголя, протекают по трем клинико-морфологическим вариантам (стадиям): жировая дистрофия печени (стеатоз), алкогольный гепатит с фиброзом (стеатогепатит) и

цирроз печени. Согласно классификации МКБ-10, алкогольная болезнь печени подразделяется на:

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени

K70.1 Алкогольный гепатит

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени

K70.3 Алкогольный цирроз печени

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Основными звеньями патогенеза алкогольной болезни печени являются: непосредственное токсическое воздействие алкоголя и его метаболитов, оксидативный стресс, иммунное воспаление, фиброз печени [91]. Стеатогепатит, развивающийся при регулярном приеме большого количества алкоголя, как правило, при условии обязательной абстиненции, обратим. Острый алкогольный гепатит, возникающий при алкогольных эксцессах, может протекать от бессимптомного расстройства, незаметного для больного, до молниеносной печеночной недостаточности и смерти. Цирроз печени в исходе стеатоза/стеатогепатита предусматривает патологическую трансформацию структуры нормальной печеночной паренхимы, что приводит к клиническим проявлениям портальной гипертензии и печеночной недостаточности [115,91]. Показатели госпитализации и смертности от цирроза печени за последние 30 лет выросли во многих странах мира [12,161,171,313,290,501,580,576]. Тем не менее, не возможно надежно отделить смертность от алкогольного и неалкогольного цирроза, поэтому изменения в распространенности алкогольной болезни печени, основанные на смертности от цирроза в целом, необходимо интерпретировать с осторожностью.

Печень представляет собой основной орган, где осуществляется метаболизм этанола, в котором участвует несколько ферментативных систем, превращающих этанол в ацетальдегид: желудочная фракция алкогольдегидрогеназы (АДГ), ее печеночная фракция и система

этанолового микросомального окисления, локализованная в области цитохрома P450 2E1 [42,297]. Первый этап метаболизма алкоголя осуществляется в слизистой оболочке желудка при участии желудочной фракции АДГ (она относится к IV классу АДГ, которого нет в печени). Генетическая информация об этом классе локализована на 4 хромосоме. Печеночная АДГ — цитоплазматический цинксодержащий димерный фермент, метаболизирующий этанол, если его тканевая концентрация не превышает 10 ммоль/л. Кодируют АДГ три гена: АДГ1, АДГ2, АДГ3, передающиеся пептидными субъединицами: α , β и γ , которые образуют гомодимеры и гетеродимеры, что объясняет различную переносимость алкоголя разными этническими группами. АДГ2-1 наиболее распространен в мировой популяции (~90%). АДГ2-2 является преобладающим аллелем в азиатской популяции (~70%), АДГ2-2 – в африканской популяции; аллель АДГ3-1 – в Западной Азии и Африке (~90%). Аллели β_1 и γ_1 кодируют ферменты, быстро метаболизирующие алкоголь [527]. Среди незлоупотребляющих алкоголем китайцев и японцев данные аллели найдены в достоверно более низких концентрациях в сравнении с алкоголиками в этих же популяциях. Люди, имеющие эти аллели, гораздо быстрее продуцируют ацетальдегид по сравнению с другими [575]. Это объясняет их меньшую толерантность к алкоголю, особенно при дефиците АДГ. Для людей белой расы вышеназванные особенности нехарактерны. При тканевой концентрации этанола выше 10 ммоль/л основную роль в его метаболизме принимает на себя система этанолового микросомального окисления. Она является компонентом цитохрома P450 2E1 (CYP 2E1) и обладает способностью влиять на метаболизм ацетаминофена, нитрозамина [297].

Длительное употребление алкоголя стимулирует продукцию CYP 2E1, что приводит к быстрой элиминации этанола у хронических алкоголиков и прогрессированию поражения печени. АДГ имеет два изофермента: АДГ1 (цитозольный) и АДГ2 (митохондриальный).

Аллельный вариант АДГ2 характеризуется высокой каталитической способностью (АДГ2-1), и, напротив, изоформа ацетальдегиддегидрогеназы-2 (АДГ2-2) — низкой. Такие изоэнзимы принято называть «аномальными». При поступлении экзогенного этанола они ведут к накоплению в организме наиболее токсичного ацетальдегида [13,195,527].

До конца представляется неясным патогенез воспаления в печени при остром алкогольном гепатите. Известно, что алкоголь выступает как прямой цитотоксический агент, нарушающий целостность гепатоцитов и приводящий к формированию фиброзной ткани в печени. Другой механизм действия этанола, иммунный, изучен недостаточно. Подтверждением иммунного механизма острого алкогольного гепатита служит тот факт, что после прекращения употребления алкоголя острый алкогольный гепатит продолжает персистировать до 3 лет у 55% пациентов, а прогрессирование в цирроз печени наблюдается у таких пациентов в 18% случаев [115,31,261,545].

Наиболее точно отражает современные представления об иммунном механизме алкогольного поражения печени теория В.Гао и R. Bataller [370], представленная на рисунке 1.

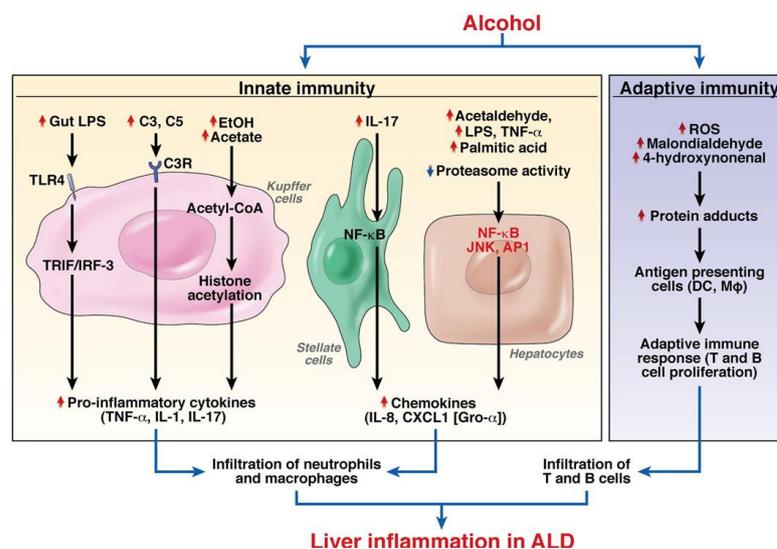


Рисунок 1. Алкогольное поражение печени: патогенез и новые терапевтические цели

Согласно этой теории, в основе патогенеза алкогольного поражения печени лежат следующие механизмы: активация врожденного иммунитета, инфильтрация паренхимы нейтрофилами и макрофагами и последующая индукция провоспалительных цитокинов и хемокинов. Поступление алкоголя активирует клетки Купфера, звездчатые клетки, гепатоциты и стимулирует синтез цитокинов и хемокинов, снижает активность протеасом и повышает синтез IL-8. Затем включается активация адаптивного иммунитета с инфильтрацией CD4 и CD8 Т-клеток в печени. Кроме того, потребление алкоголя стимулирует образование активных форм кислорода и развитие окислительного стресса, что приводит к образованию белковых аддуктов, которые могут служить в качестве антигенов адаптивного иммунного ответа, в результате чего наблюдается накопление Т- и В-клеток в печени [370]. Неоспоримым преимуществом этой теории является указание на новые цели таргетной терапии.

Участие адаптивной иммунной системы в развитии алкогольной болезни печени связывают с обнаружением циркулирующих антител к собственным гепатоцитам, измененным под действием алкоголя, поликлональной гиперпродукцией γ -глобулинов, выявлением в тканях печени CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, продукцией интерферона гамма и туморнекротизирующего фактора опухоли альфа (ФНО α) в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов и другие авторы [350,545].

Развитие оксидативного стресса заключается в деградации полиненасыщенных жирных кислот под действием реактивных форм кислорода, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, которые могут соединяться с ацетальдегидом и протеинами с образованием неоантигенов, способных стимулировать аутоиммунный ответ [37,184,399]. Наиболее полно роль оксидативного стресса в алкогольном повреждении печени разработана A.Louvet и P.Mathurin, 2015 и представлена на рисунке 2 [444].

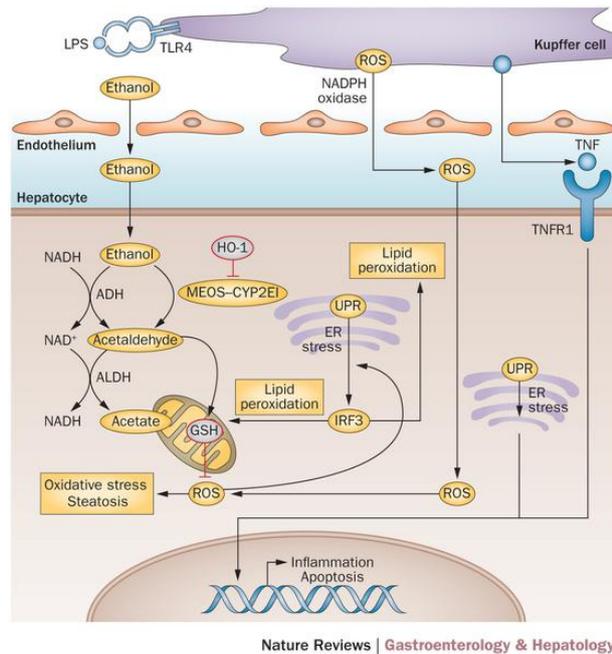


Рисунок 2. Метаболизм этанола и механизм повреждения клеток

Этанол относится к наркотическим веществам жирного ряда. Отравление происходит при приеме внутрь, в полости рта всасывается небольшое количество, в желудке – около 20%, остальное количество в начальном отделе тонкого кишечника. Смертельную дозу составляет 250–300 мл 96% этанола или 6-8 мл этанола на 1 кг массы тела. Разрушается он в организме под действием алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, являющегося очень токсичным для организма. Затем под действием альдегиддегидрогеназы происходит дальнейшее расщепление ацетальдегида до углекислого газа и воды. Максимальная активность этих ферментов в печени и почках [117].

Метаболизм этанола приводит к накоплению активных форм кислорода, главным образом, перекиси водорода (H_2O_2) и супероксид аниона O_2^- , что еще более усугубляется гипоксией, бактериальной транслокацией и продукцией провоспалительных цитокинов. Учитывая их короткий период полувыведения и высокую реакционную способность, эти радикалы быстро связываются с этанолом или атомами железа с образованием реактивных метаболитов, таких как гидроксильные радикалы (OH), оксид железа (FeO) или гидроксиперил радикал

(CH_3CHOH), ответственных за перекисное окисление липидов клеточных мембран. Основными источниками активных форм кислорода являются митохондрии (через дыхательную цепь), эндоплазматическая сеть (через CYP2E1) и клетки Купфера (через НАДФН-оксидазы). Цитотоксические эффекты метаболизма этанола и активных форм кислорода ведут к гибели клеток; существуют доказательства апоптоза и некроза при алкогольном поражении печени [447]. Продукты повреждения клетки освобождаются после гибели клетки, главным образом вследствие некроза, и активизируют макрофаги и нейтрофилы, которые в свою очередь запускают фиброгенез и регенеративные процессы в печени [418,419].

Кроме того, установлено, что в ответ на поступление этанола отмечается избыточный бактериальный рост бактерий в кишечнике (преимущественно за счет грамотрицательной флоры), увеличивается проницаемость кишечной стенки, в результате чего, в систему воротной вены поступает значительное количество липополисахаридов, способного активировать ядерный фактор NF- κ B. Клетки Купфера через NF- κ B вызывают увеличение продукции ФНО α , а он в свою очередь, индуцирует нейтрофильную инфильтрацию и стимулирует продукцию митохондриями активных форм кислорода в гепатоцитах, что ведет к развитию апоптоза [250,304,346]. Апоптоз и повреждение гепатоцитов стимулирует фиброгенетическую активность миофибробластов печени, клетки воспаления (лимфоциты, полиморфно-ядерные клетки) активизируют продукцию коллагена звездчатыми клетками [252,261].

Естественные киллеры (NK-клетки, CD16) и аутофаги являются регуляторами процесса воспаления в печени после гибели ее клеток, освобождаясь от поврежденных структур гепатоцитов, которые могут инициировать и закреплять иммунную реакцию [313,341]. Хроническое воздействие этанола ведет к истощению запасов глутатиона (не за счет окисления глутатиона), что делает гепатоциты более чувствительными к окислительному стрессу [490].

1.1.2. Этиопатогенез токсического поражения печени, вследствие отравления суррогатами алкоголя

Высокий уровень алкоголизации населения является причиной большого количества острых отравлений, регистрируемых в последнее десятилетие, не только алкоголем, но и его суррогатами [22,60,62,175]. Острые химические отравления, являются одним из основных факторов заболеваемости населения Российской Федерации и в настоящее время по распространенности находятся на четвертом месте среди нозологических форм, а по числу смертельных исходов – на первом месте, опережая показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний на 13%, от новообразований – в 2 раза, инфаркта миокарда – в 3 раза [174]. За последние пять лет причиной более половины летальных исходов послужили острые алкогольные отравления. Следует подчеркнуть, что, по экспертной оценке, в стационары поступает не более 40—60% от общего числа пострадавших. Следовательно, реальная заболеваемость этой этиологии в стране составляет, по крайней мере, 600—700 тысяч человек ежегодно [176]. Следует отметить изменение структуры отравлений в сторону преобладания данной патологии у лиц среднего и молодого возраста, в том числе и у детей [78,118]. Наряду со значительной смертностью при невозможности оказания своевременной медицинской помощи, серьёзным последствием перенесённого острого тяжёлого отравления являются нарушения функций различных тканей и органов, проявляющиеся на поздней, соматогенной стадии интоксикации [117,177].

Одно из первых мест по статистике бытовых отравлений занимают отравления некачественным алкоголем или его суррогатами [174]. Так по данным Всероссийского центра медицины катастроф «Защита», в период с 1 августа 2006 по 31 июля 2007 г. зарегистрировано 13 994 пострадавших с признаками острых отравлений некачественным алкоголем и спиртосодержащими жидкостями, 652 (4,6%) из которых умерли. Массовые отравления суррогатными алкогольными напитками отмечены в

Белгородской, Тверской, Свердловской, Волгоградской и других областях неустановленным ядом, содержавшимся в спиртосодержащих жидкостях, сбываемых населению под видом алкогольных напитков и вызывающих тяжелое токсическое поражение печени (токсический гепатит) [168].

Клинически все больные токсическим гепатитом предъявляют жалобы на появление желтухи (склер, кожи, слизистых), изменение цвета мочи (от тёмножёлтого до тёмнокоричневого), снижение аппетита, тошноту, кожный зуд и озноб через 2–5 дней даже после однократного приёма 30–500 мл содержащей алкоголь жидкости или многократного приёма до 1000 мл в день. Для токсического гепатита характерно развитие холестатического гепатита с нарушением свертывающей системы крови, увеличение печени при нормальных размерах селезёнки, тенденция к гипотонии, склонность к брадикардии, умеренный лейкоцитоз $12-14 \times 10^9$ или лейкопения $5-4 \times 10^9$ с умеренным палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение содержания билирубина до 400-500 мкмоль/л с преобладанием прямого билирубина. Активность АсАТ возрастала в 3–5 раз, активность АлАТ — в 4–10 раз, при преобладании АлАТ; увеличение активности щелочной фосфатазы в 3–6 раз, повышение концентрации холестерина в сыворотке крови до 10–19 мкмоль/л, положительный результат тимоловой пробы. Свертывающая система крови: увеличение протромбинового времени; снижение протромбинового индекса до 40–52%; увеличение или снижение содержания фибриногена; увеличение времени агрегации тромбоцитов в 2–2,5 раза. В моче резко положительная реакция на жёлчные пигменты, уробилин, умеренная протеинурия (до 1 г/л), до 20–35 эритроцитов в поле зрения. На электроэнцефалограмме церебральная недостаточность как следствие печёночной энцефалопатии [168,175,177].

Согласно определению Лужникова А.Е., токсический гепатит это острое отравление веществом гепатотоксического действия, осложнённое

токсической гепатопатией различной степени тяжести, протекающей по типу холестатического гепатита [117].

Источником отравлений, наблюдаемых в последние годы, предположительно являются дезинфицирующие средства, изготовленные на основе технического этилового спирта, действие которых изучено на экспериментальных животных, при этом механизмы их токсикодинамики и токсикокинетики в человеческом организме не установлены. Ведущая роль в возникновении тяжелых отравлений предположительно была отведена спиртовому раствору полигексаметиленгуанидина гидрохлорида [190].

При приеме алкогольных суррогатов отравление перестает быть сугубо алкогольным, так как в суррогате, содержатся кроме этилового спирта другие яды – обычно метиловый спирт, ацетон, этиленгликоль и другие токсичные вещества [175].

Согласно международной классификации болезней МКБ-10, отравление суррогатами алкоголя соответствуют кодам T51.1 – T52.9. Кроме того, токсические поражения печени классифицируются в следующих рубриках:

T 65.8 Острое отравление веществом гепатотоксического действия (если название уточнено);

T 65.9 Острое отравление веществом гепатотоксического действия (если точное название неизвестно);

K71. Токсическое поражение печени;

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом.

Следует отметить, что это понятие «суррогаты алкоголя» как неполноценных заменителей разрешенных к применению алкогольных напитков, существует только в отечественной литературе и объединяет различные по своему химическому строению и физико-химическим свойствам вещества, а также их смеси. До 90-х годов прошлого века в отечественной специальной литературе либо отсутствовало упоминание о

суррогатах алкоголя, либо отмечалось, что не совсем правильно так называть всевозможные вещества, употребляемые вместо спиртных напитков. Термин «суррогат алкоголя» в судебно-медицинской литературе широко стал применяться с начала 90-х годов и распространялся фактически на любые спиртосодержащие жидкости, не отвечающие предъявляемым к алкогольной продукции требованиям. В связи с этим, этот термин является собирательным понятием, основанным исключительно на субъективном признаке (употребления вместо алкогольных напитков), говорить о какой-либо строго научной классификации, проблематично [177]. Наиболее корректно этот термин используется в клинической токсикологии, где применяется классификация Е.А. Лужникова, согласно которой суррогаты алкоголя делятся на две группы [117].

Первую группу составляют различные растворы и жидкости, изготовленные на основе этилового спирта или содержащие значительное количество этилового спирта. Жидкости и растворы, отнесенные к этой группе, именуемые также истинными суррогатами алкоголя, вызывают интоксикацию, сходную по клиническим проявлениям с алкогольной. К ним относятся:

- спирты этиловые гидролизный и сульфитный (спирты разной степени очистки, полученные путем переработки отходов лесной и деревообрабатывающей промышленности и применяемые, главным образом, в технических целях);
- спирты этиловые синтетические (спирты разной степени очистки, полученные путем гидратации этилена и применяемые, главным образом, в технических целях);
- спирт этиловый-сырец, произведенный из пищевого сырья, используемый для получения пищевого спирта и в технических целях; представляет собой продукт, получаемый путем однократной ректификации перебродившей биомассы и содержащий, помимо этанола

(не менее 88% об.), примеси в виде альдегидов (не более 300 мг/л безводного спирта в пересчете на уксусный альдегид), сивушного масла (не более 5000 мг/л безводного спирта в пересчете на смесь изоамилового и изобутилового спиртов), эфиров (не более 300 мг/л безводного спирта в пересчете на этилацетат) и метилового спирта (не более 0,13% об. в пересчете на безводный этанол);

- денатурат, представляющий собой технический спирт с разного рода добавками, резко ухудшающими его органолептические свойства или изменяющими его цвет;

- одеколоны и лосьоны (50-60%-ные растворы пищевого или технического этилового спирта с добавлением эфирных масел и других ингредиентов);

- клей БФ (продукт на основе спирта этилового технического, фенольно-формальдегидной смолы, поливинилацетата и ацетона);

- политура (смесь спирта этилового технического с ацетоном и высшими спиртами);

- спиртовые настойки лекарственных растений (настойки боярышника, чеснока и др.), водно-спиртовые экстракты лекарственных растений (экстракты родиолы розовой, элеутерококка и др.), спиртованные соки растений (соки алоэ, коланхое и др.);

- другие растворы, содержащие значительное количество этилового спирта.

Ко второй группе относят жидкости, не содержащие этиловый спирт, но по своим органолептическим свойствам или по способности оказывать психоактивное действие напоминающие этанол. Клиническая картина отравления этими жидкостями зачастую существенно отличается от таковой при отравлении этанолом. Наиболее часто встречаются отравления метанолом, пропиловыми спиртами (н-пропанол, изопропанол), бутиловыми спиртами (н-бутанол, бутанол-2), амиловым спиртом и его изомерами, этиленгликолем, эфирами этиленгликоля и

тетрагидрофурфуриловым спиртом. Жидкости такого рода называют также ложными суррогатами алкоголя [117].

Механизмы повреждения печеночных структур токсическими веществами, содержащимися в суррогатах алкоголя изучены недостаточно. Однако известно, что для отравления метиловым спиртом и этиленгликолем, толуолом, салицилатами, изониазидом, препаратами железа, алкогольного и диабетического кетоацидоза характерно наличие выраженного метаболического ацидоза и нарушений тканевого дыхания [177].

Описано прямое гепатотоксическое действие четыреххлористого углерода, роль аутокаталитического переокисления микросомальных липидов, возникающем вследствие воздействия свободных радикалов в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, приводящем к распаду внутриклеточных мембран митохондрий, лизосом, высвобождению активных ферментов, денатурации белков с последующей гибелью клетки [17,139].

В экспериментах конканавалин и лектин растений выступают T-клеточными митогенами и быстро вызывают тяжелый иммуноопосредованный гепатит у мышей, который ассоциирован с увеличением ФНО- α , IFN γ , экспрессию IL-12, IL-18, и IL-4, накоплением лимфоцитов CD16, CD4. Считается, что ключевую роль в патогенезе повреждения печени в этом случае играют ФНО- α и IFN γ . Кроме того, IFN γ -индуцирующие цитокины, такие как IL-12 и IL-18 и макрофагальный воспалительный белок-2 способствуют повреждению печени в этой модели, в то время как IL-6, IL-11 и IL-10 могут выполнять защитную роль [289].

Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид по своему биохимическому строению является синтетическим биополимером, обладающим сродством к биологическим тканям человека. Гидрофобные полиэтиленовые звенья, соединяющие гуанидиновые группировки, способствуют его адсорбции на фосфолипидных мембранах клеток. Проникая в клетку, это вещество

блокирует действие ферментов, препятствует репликации нуклеиновых кислот, угнетает дыхательную систему клетки, что приводит к ее гибели. Кроме того оно вызывает нарушение метаболизма жёлчных кислот, экскреции жёлчи в жёлчные капилляры и оттока по внутривенным жёлчным протокам [78]. В последние годы экспериментально показано, что токсическое действие полигексаметиленгуанидин гидрохлорида на гепатоциты является вторичным, обусловленным развивающейся тканевой гипоксией на фоне нарушения кровообращения в органе [139].

Методами электронномикроскопического исследования клеток Купфера выявлены: пролиферация и гранулематозная реакция клеток мононуклеарно-макрофагального звена; увеличение размеров лизосом, накопление в лизосомах и фаголизосомах труднометаболизируемого материала неоднородной высокой электронной плотности; нарушение функции клеток Купфера (тканевых макрофагов печени) [245].

Однако есть мнение, что массовые отравления суррогатами алкоголя чаще всего вызваны приемом смесей токсических веществ. Представлены результаты сравнительных морфологических исследований печени в случаях отравления спиртосодержащими жидкостями у людей и при отравлении этиловым, пропиловым спиртами, этиленгликолем и их смесью у животных. Установлено, что изменения в печени животных при отравлении отдельными химическими веществами и их смесями имеют существенные различия. Смесь веществ усиливает токсическое повреждение паренхимы печени, вплоть до формирования очагов некроза и увеличивает летальность в эксперименте. Морфологическая картина печени при отравлении смесью спиртов напоминает таковую при отравлении четыреххлористым углеродом и соответствует изменениям, имевшим место у лиц, погибших в период массовых отравлений от потребления суррогатов алкоголя и спиртосодержащих жидкостей [30].

1.1.3. Этиопатогенез лекарственно-индуцированного поражения печени

Поражения печени, вызванные прямым или опосредованным воздействием лекарственных средств или их метаболитов, считаются лекарственно-индуцированными. К ним относят разнородную группу клинико-морфологических вариантов повреждения печени лекарственными средствами, применяемыми по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводимыми в организм предусмотренными инструкцией путями [38].

В последние годы с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей, и лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему внутренней медицины. Возможно, это объясняется увеличением количества фармакологических препаратов, отпускаемых без рецепта; нарушением способов и режимов их приема; а также высоким распространением сопутствующих хронических диффузных заболеваний печени. В настоящее время насчитывается более тысячи лекарственных средств, способных вызывать поражения печени, а четверть фульминантных гепатитов связывают с ее острым токсическим лекарственным поражением [38,518]. Достоверные сведения о частоте поражений печени, вызванных медикаментозной терапией, отсутствуют. Считается, что они составляют около 10% от всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением лекарственных препаратов. Как показали исследования американских авторов, 2-5% всех случаев желтухи и 50% всех случаев острой печеночной недостаточности обусловлены действием лекарств. 30-40% пациентов с острым гепатитом страдают одновременно вирусным и/или алкогольным заболеваниями печени. Медикаментозные поражения печени чаще встречаются у пожилых людей и у женщин [115].

Заболевания печени являются одним из ведущих видов патологии, не только в России, но и в мире. При этом разные категории больных имеют

различную частоту и причины поражения печени. Распространенность лекарственных поражений печени неодинакова в разных странах. В Западной Европе на острый лекарственный гепатит приходится 15-20% молниеносных гепатитов [542], в Японии — 10% [467], в России — 5% [75]. В Англии первое место в этиологии фульминантной печеночной недостаточности занимает передозировка парацетамолом, оттесняя на второй план острые вирусные гепатиты [301]. В США ежегодно острые отравления парацетамолом, требующие госпитализации, регистрируются с частотой примерно 29 на 100 000 населения, в Израиле — 57, в Великобритании — 200 [38].

В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 3-5% госпитализированных больных [233]. В качестве провоцирующего повреждение печени фактора на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем нестероидные противовоспалительные препараты, лекарства, регулирующие деятельность нервной системы, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические препараты [261]. Значительное большинство лекарственно-ассоциированных заболеваний печени изначально протекают нетяжело и не требуют госпитализации. Однако нельзя исключить, что немалая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные, на самом деле связаны с лекарственным поражением печени. Общая смертность при медикаментозном поражении печени составляет около 5-11,9% [38].

Больные туберкулезом легких являются одной из категорий пациентов, для которых лекарственные поражения печени являются весьма актуальными. Высокая частота патологии печени при туберкулезе всегда отмечалась исследователями [393,47]. Ученые объясняли это воздействием туберкулезной интоксикации [9]; длительным приемом гепатотоксичных туберкулоостатических препаратов [48,113], хроническим алкоголизмом

[56], употреблением наркотиков [114], наличием сопутствующих заболеваний, в том числе и вирусных гепатитов [100,542].

В России частота лекарственных поражений печени при туберкулезе по данным некоторых исследователей составляет от 15 до 20% и обусловлена необходимостью применения полихимиотерапии в лечении туберкулеза, создающей высокую медикаментозную нагрузку на гепатоциты, осуществляющие метаболизм лекарственных препаратов [230].

Для оценки вероятности связи заболевания печени с приемом лекарственного препарата рекомендуется использовать критерии Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). Согласно этим критериям учитывается время начала нежелательной реакции (0-2 балла) и ее длительность (-2-3 балла), факторы риска (0-2 балла), ответ на повторное назначение лекарственного средства (-2-3 балла), исключение несвязанного с лекарством поражения печени (-3-2 балла), вероятность связи поражения печени с лекарственным средством (0-2 балла), применение других препаратов (0-3 балла). Диапазон результирующей суммы от -8 до 14. Окончательный результат распределяется на пять категорий: I. связь высоковероятна (>8 баллов); II. связь вероятна (6–8); III. связь возможна (3–5); IV. связь маловероятна (1–2); V. связь исключена (0) [27].

За последнее десятилетие выделены многие факторы риска лекарственного поражения печени, Бабак О.Я. рекомендует разделять их на две основные группы: генетические и факторы окружающей среды [23]:

- Генетическая предрасположенность, которая определяется дефектами структуры или количеством ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, что приводит к особой биотрансформации лекарств у лиц с индивидуальной чувствительностью. Имеются данные о стойкой связи некоторых форм лекарственного поражения печени с определенными классами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA).

Генетические дефекты, которые предрасполагают к развитию острого лекарственно-индуцированного поражения печени при приеме препаратов: дефицит цитохрома P-450 D6 (CYP2 D6) - пергексиленовый гепатит; дефицит цитохрома P-450 2C19 (CYP2 C19) - натрияфенобарбитал, фебарбамат, дифебарбамат; дефицит сульфоксидации - фенотиазины; - дефицит глутатионсинтетазы (1 : 10 000) - парацетамол (оксипролинурия и гемолитическая анемия); дефицит глутатион-S-трансферазы – такрин [230].

- Диффузные заболевания печени. Наличие любого острого или хронического заболевания печени является фактором риска развития и лекарственного поражения печени. Зачастую присоединение лекарственного поражения остается нераспознанным и трактуется как обострение или декомпенсация основного заболевания, что связано с объективными трудностями в диагностике данного состояния [240].

- Пол. Считается, что три четверти пациентов с лекарственно-индуцированной болезнью печени - женщины. Пол пациента может влиять как на выраженность прямого повреждающего действия лекарственного препарата на печень, так и на чувствительность к гепатотоксичным факторам. Женщины в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированного поражения печени. Одинаковое половое распределение наблюдается при медикаментозных холестатических реакциях [204].

- Возраст. Лекарственные поражения печени наиболее часто развиваются у детей младше трех лет и у взрослых старше 40 лет. С возрастом увеличивается не только частота встречаемости, но и тяжесть поражения печени. У пожилых людей выведение лекарственного средства из организма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. У детей реакции на лекарства встречаются преимущественно в случае передозировки [204].

- Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к тому, что гепатотоксические реакции возникают при более низких дозах, а также увеличивают степень тяжести лекарственного поражения печени, вызванного, например, парацетамолом, изониазидом или никотинамидом [257].

- Взаимодействие одновременно применяемых лекарств. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Уставлено, что если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80 % [181].

- Доза и длительность приема препарата. Поражение печени с большей вероятностью следует ожидать у пациентов, принимающих фармакологические препараты в больших дозах и длительное время [48].

- Предшествующий лекарственный анамнез. Риск развития лекарственного поражения печени повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога [33].

- Трофологический статус. У пациентов, страдающих ожирением, повышен риск развития лекарственно-индуцированного поражения печени при применении галотана, а употребление метотрексата или тамоксифена является независимым фактором риска развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени. В то же время голодание предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола и изониазида [65].

- Фоновое системное заболевание. Среди прочих заболеваний, при которых повышен риск развития лекарственного поражения печени, выделяют ревматоидный артрит, диабет, ожирение, хроническую почечную недостаточность, ВИЧ-инфекцию и СПИД, трансплантированную почку и ряд других [285,457,166,465,524].

- Беременность, стресс, бедное белками питание также увеличивают риск токсичности медикаментов. Медикаменты, которые являются энзиматическими индукторами, могут потенцировать действие другого препарата. Предрасполагающие метаболические и иммунологические факторы риска могут объяснять редкие реакции идиосинкразической гепатотоксичности [23,558].

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии клинико-лабораторной и морфологической диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени, недостаточно выяснены вопросы патогенеза, отсутствуют единая классификация и подходы к лечению. Кроме того, до сих пор не разработаны специфические диагностические тесты медикаментозного поражения печени. Клинические проявления лекарственного поражения печени переменны. Часто оно протекает бессимптомно. В некоторых случаях заболевание манифестирует с появления тошноты, снижения аппетита, анорексии, недомогания, усталости и дискомфорта в правом квадранте живота при незначительных отклонениях в клинико-биохимических параметрах [34,240].

В случае обструкции синусоидов возможно острое начало, проявляющееся асцитом, желтухой, болью в животе и клиникой печеночной недостаточности или даже печеночной комой на фоне полиорганных изменений [147]. Грозным симптомом, является желтуха, свидетельствующая о серьезном и потенциально фатальном поражении печени [154].

Лихорадка, сыпь, лимфаденопатия и эозинофилия являются более типичными проявлениями системных иммуноопосредованных реакций гиперчувствительности [231].

Знание латентного периода – времени между началом клинических проявлений, а также началом и прекращением приема подозреваемого лекарственного средства – имеет большое значение, так как для каждого из них существует свой латентный период. Например, развитие

гепатотоксического действия от начала приема ацетаминофена или ядовитых грибов соответствует 48 часам, а время формирования иммунологически-опосредованных реакций может затянуться до нескольких недель и месяцев. Холестаз, обусловленный приемом амоксициллина/клавуланата, обычно развивается через 1–2 недели после применения препарата, поэтому чаще выявляется после завершения лечения препаратом [27].

Деление лекарственно-индуцированного поражения печени на формы основывается на характере морфологических изменений, выявляемых в печени при ее биопсии, и отличается значительным разнообразием. Ивашкин В.Т. выделяет следующие формы лекарственных гепатопатий [75]:

- некроз гепатоцитов III зоны ацинуса;
- некроз гепатоцитов I зоны ацинуса;
- митохондриальные цитопатии;
- лекарственно-индуцированный фиброз печени;
- поражение сосудов печени;
- острый лекарственный гепатит;
- хронический лекарственный гепатит;
- поражение по типу реакции гиперчувствительности;
- лекарственный канальцевый холестаз;
- паренхиматозно-канальцевый холестаз;
- внутрипротоковый холестаз;
- лекарственно-индуцированный билиарный сладж;
- лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит;
- лекарственно-индуцированные опухоли печени.

Специфических диагностических тестов для лекарственно-индуцированного поражения печени не разработано. Однако, Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени совместно с Фармакологическим исследовательским центром Америки (DA Center for

Drug Evaluation and Research, the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, and the American Association for the Study of Liver Diseases) предложены критерии оценки лекарственного поражения печени, которые могут быть использованы в повседневной практике [27] (Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001):

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксичной реакции:
 - возможный – от 5 до 90 дней;
 - сомнительный – 90 дней и более.
2. Исключение альтернативной причины поражения печени путем тщательного обследования, включая биопсию печени.
3. Течение реакции после отмены препарата:
 - возможное лекарственное поражение печени (снижение уровня печеночных ферментов на 50% от исходного в течение 8 дней);
 - определенное лекарственное поражение печени (снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней – для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения).
4. Положительный ответ на повторное введение препарата – повышение уровня ферментов в 2 и более раза.

Предполагая гепатотоксичность препарата, необходимо прежде всего провести исследование функциональных проб печени и правильно их интерпретировать. Наиболее часто в диагностике лекарственного поражения печени приходится обращать внимание на изменение таких показателей, как трансаминаза и билирубин, поскольку доказано, что если уровень трансаминазы повышен на 2–3%, то билирубин превышает 1,5 N (“Ny’s Law”). Такие наблюдения были проведены при использовании изониазида, дантролена, троглитазона, бромфенака, дилевалола [34,116,154,422].

Подтверждением печеночно-клеточной недостаточности также будет повышение уровней трансаминаз, нарушения экскреторной функции

печени – уровня билирубина, билиарной обструкции – уровня щелочной фосфатазы. Повышение уровня трансаминаз (3N или выше), билирубина и щелочной фосфатазы служит основанием, при совокупности анамнестических данных, предположить лекарственное поражение печени. Следует отметить, что у некоторых пациентов данные о поражении печени могут включать только повышение уровня билирубина без признаков билиарной обструкции (повышения уровня щелочной фосфатазы). Оптимальным считается проводить мониторинг функциональных проб печени на протяжении 2–4 недель. Существенное повышение уровней трансаминаз (в 8–10 раз и выше) требует контроля всех параметров гемостаза [568].

В настоящее время принято пользоваться классификацией поражений печени, основанной на критериях Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS) [195], которая рекомендует оценивать тип и длительность поражения.

Тип лекарственного поражения печени:

- гепатоцеллюлярный (АЛТ>2 N, ЩФ=N, АЛТ/ЩФ>5 N);
- холестатический (АЛТ=N, ЩФ>2N, АЛТ/ЩФ<2 N);
- смешанный (АЛТ>2 N, ЩФ>2 N, АЛТ/ЩФ – 2–5 N).

По длительности лекарственного поражения печени:

- острые поражения (изменения АлАТ и щелочной фосфатазы, представленные выше, в течение < 3 месяцев);
- хронические поражения (изменения АлАТ и щелочной фосфатазы, представленные выше, в течение > 3 месяцев);
- хроническое заболевание печени (подтверждается гистологическим исследованием).

При изучении патогенеза лекарственно-индуцированного поражения печени необходимо помнить, что печень представляет собой центральную лабораторию химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический комплекс для метаболизма белков, жиров и

углеводов. Особенно важна детоксикационная и клиренсная функции печени, так как 80% токсических веществ выводится ею [204].

Метаболизм лекарственных препаратов, включая средства противотуберкулезной специфической терапии, осуществляется в три фазы [200]. I-ая фаза - несинтетическая, с катаболической направленностью. Основные реакции I фазы - реакции окисления, а из реакций окисления, наиболее распространенной является реакция гидроксилирования – присоединение гидроксильного радикала (-Н). При этом возможно и образование высоко реакционноспособных веществ (эпоксиды и азотсодержащие оксиды), способных повреждать структурные и ферментные белки клеток. Реже наблюдаются реакции восстановления и гидролиза. II-ая фаза – синтетическая, когда исходное вещество или метаболиты первой (неспецифической) фазы участвуют в реакциях конъюгации (глюкуронидация и ацетилирование) с образованием неактивных полярных соединений. Более редкими путями метаболизма лекарственных препаратов являются метилирование, конъюгация с глицином и водная конъюгация. III фаза заключается в активном транспорте и экскреции биотрансформированных продуктов с желчью и мочой [105].

По типам конъюгации реакции делятся на глюкуронидацию, эндогенной субстанцией для которой является уридилдифосфоглюкуроновая кислота, а специфическим ферментом УДФ-трансфераза. И ацетилирование, где ведущая роль во второй фазе детоксикации ксенобиотиков принадлежит ариламин-N-ацетилтрансферазе, генетически-детерминированная активность которого определяет развитие побочных эффектов лекарственной терапии. Полиморфизм гена обеспечивает биологическую основу способа ацетилирования. Известно две изоформы фермента, гены которых картированы на 8 хромосоме (область 8p21-p23), однако ацетилирование обеспечивается в основном NAT2. Описаны семь вариантов точечных мутаций, проявляющиеся медленным

ацетилированием и два - быстрым. «Медленные» ацетиляторы являются гомозиготами по сочетанию любых из «медленных» аллелей NAT2, а «быстрые»- гомо- и/или гетерозиготами по аллелям NAT1 [313].

Индивидуальная активность метаболических процессов имеет важное биологическое значение вообще, а патогенетическое в частности. Известны заболевания, клинические особенности которых связаны с фенотипом ацетилирования. Петербургскими учеными выявлено, что цитолитические лекарственно-индуцированные поражения печени на фоне туберкулеза у «медленных» ацетиляторов встречаются чаще, и частота их развития зависит от генетического полиморфизма NAT2 [25,75]. Кроме того, период полувыведения изониазида у «медленных» ацетиляторов составляет 3 часа, у «быстрых» всего 1,5. В то же время, ацетилконъюгаты изониазида сами являются гепатотоксичными и могут обуславливать повышенную частоту лекарственно-индуцированных поражений печени у «быстрых» ацетиляторов» [217].

Различная чувствительность к лекарственным препаратам приводит к низкой эффективности терапии у «быстрых ацетиляторов»; и идиосинкразии и развитию побочных эффектов у «медленных». Например, показано более раннее развитие ототоксических осложнений на фоне терапии туберкулеза аминогликозидными антибиотиками у лиц с «медленным» фенотипом ацетилирования [63]. В то же время установлено, что у «медленных» ацетиляторов закрытие полостей в легких развивается быстрее [230,274]. В работах Петербургских исследователей изучена зависимость частоты и выраженности гепатотоксических реакций от генотипа NAT2 и фенотипа N-ацетилирования. Охарактеризованы гепатопротекторные свойства сукцинатсодержащих препаратов на модели экспериментального лекарственного поражения печени и изучена их эффективность в обеспечении гепатопротекции на фоне химиотерапии, доказано их положительное влияние на систему антиоксидантной защиты у больных впервые выявленным туберкулезом легких. Показано, что

сукцинатсодержащие препараты, восстанавливая антиоксидантный потенциал организма, являются средствами коррекции лекарственных поражений печени на фоне основного курса терапии туберкулеза легких [229].

Основой клеточной резистентности перед факторами повреждения сложных молекул, в том числе ДНК, является глутатион-опосредованная детоксикация. Ее ключевым ферментом является глутатион-S-трансфераза, экспрессирующаяся в ткани печени, а ген GSTM1 картирован в длинном плече 22 хромосомы (22q 11.23). Для этого гена известен «нулевой» гомозиготный генотип GSTM10/0 с полным отсутствием активности фермента. Подобный генетический полиморфизм является молекулярным базисом, например, для возникновения ототоксической тугоухости [490].

Метаболизация лекарственных средств может осуществляться за счет реакций I фазы, либо за счет реакций II фазы. Иногда часть лекарственного препарата метаболизируется путем реакций I фазы, а часть - путем реакций II фазы, описано и последовательное участие реакций I и II фазы. В частности метаболизм изониазида является примером нарушения последовательности указанных фаз, когда его гидразидный радикал образует N-ацетилконъюгат, являющийся субстратом для I фазы [104].

Лекарственно-индуцированные поражения печени принято подразделять на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Однако механизм неблагоприятного воздействия на печень, как правило, сложный и в большинстве случаев изучен не до конца. Выделяют токсические и идиосинкразические поражения, которые, в свою очередь, подразделяют на иммуноаллергические и метаболические. Прямое токсическое действие, например, характерно для четыреххлористого углерода, препаратов фосфора, высоких доз тетрациклинов. Они являются дозозависимыми и их, как правило, можно предсказать. Напротив, идиосинкразические гепатопатии развиваются только у «восприимчивых» пациентов, при этом выраженность токсического эффекта не зависит от дозы и предусмотреть развитие неблагоприятной реакции невозможно.

Хотя «восприимчивость» обычно рассматривают как эквивалент гиперчувствительности, доказательства истинной аллергической реакции в большинстве случаев отсутствуют [200].

Необходимо отметить, что восприимчивость к гепатотоксическому действию противотуберкулезных препаратов продолжает увеличиваться. Так, в последние десятилетия частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени (при комбинированном применении изониазида и рифампицина) колебалась от 9,0% до 27,4%, что, связано с повышением частоты гепатотоксических реакций и неблагоприятным воздействием на печень факторов окружающей среды [467].

Важную роль в этом играет генетический полиморфизм ферментов детоксикации ксенобиотиков (CYP450, NAT2). При лечении противотуберкулезными препаратами риск развития гепатита в значительной степени предопределяется генным полиморфизмом изофермента CYP2E1. Доказано, что у пациентов с гомозиготным диким генотипом CYP2E1 c1/c1 риск гепатотоксичности более высок (20%), чем у лиц с мутантным аллелем c2 (CYP2E1 c1/c2 или c2/c2; (9,0%). Кроме того, определенную роль в возникновении гепатотоксичности играют лекарственные взаимодействия, оказывающие влияние на изоферменты CYP450. Так, рифампицин вызывает индукцию изоформ CYP1A1, 3A4, 2B6, соединяясь со специфическим рецептором регуляторов транскрипции и образуя комплекс, проникающий в клеточное ядро. Где он воздействует на регуляторную область гена, что приводит к индукции I фазы метаболизма лекарств. Индуцирующее действие рифампицина может быть обнаружено уже через 2-4 дня, а своего максимума достигает к 6-10 дню, от момента введения препарата [408].

Противотуберкулезные средства - рифампицины [20,223], изониазид и его производные, ПАСК, пипразинамид обладают выраженной гепатотоксичностью. Изониазид вызывает острый гепатоцеллюлярный некроз у 20% больных в течение 3 первых месяцев лечения [75]. При этом

клинические признаки гепатита отмечаются в 0,1% случаев и чаще у пациентов старше 35 лет. Выздоровление наступает спонтанно, спустя 3-4 недели после отмены препарата. Гепатотоксичность изониазида связана с его метаболитом – N-ацетилгидразином, скорость образования которого определяется фенотипом ацетилирования с повышенным риском гепатотоксичности у «быстрых» ацетиляторов, и иногда у «медленных» ацетиляторов [402]. У последних чаще встречаются полиневриты, что связано с замедлением перехода пиридоксина в его активную форму дипиридоксинфосфат под действием изониазида [104]. Степень выраженности поражения печени возрастает при комбинированном применении изониазида и рифампицина, поскольку последний, является ферментиндуцирующим препаратом [146].

Лекарственные поражения при применении пиразинамида развиваются по тому же типу, что и при использовании изониазида. Осложнения обычно развиваются при дозе выше 30 мг/кг, т.к. препарат тормозит окислительное фосфорилирование, перекисное окисление липидов, истощая антиоксидантные резервы, повреждая клеточные структуры, потенцируя гепатотоксическое действие рифампицина [115,402].

Диагностика лекарственных поражений печени основывается на данных анамнеза, учитывая прием гепатотоксических препаратов или явления лекарственной непереносимости в прошлом, исключая другую этиологию. Международные критерии их диагностики включают наличие временных интервалов от приема препарата до развития гепатотоксической реакции (предположительный - от 5 до 90 дней; совместимый - 90 дней); продолжение реакции после отмены препарата (очень предположительное - снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше нормы в течение 8 дней; предположительное - в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней - для холестатического поражения); исключение другой причины путем тщательного обследования, включая биопсию печени; положительный

ответ на повторное введение препарата (повышение уровня ферментов в два раза выше нормы). Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она удовлетворяет трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию [294].

К примеру, при лечении туберкулеза парааминосалициловой кислотой у 5-10% больных наблюдается реакция гиперсенсibilизации. Клинические признаки напоминают проявления инфекционного мононуклеоза, а функциональные печеночные пробы изменяются через 3-5 недель от начала терапии у 40% пациентов. При продолжении терапии очень скоро развивается печеночная недостаточность [20].

Применение аминогликозидов может привести к субклиническим неспецифическим реактивным гепатитам с умеренным повышением aminотрансфераз. В тяжелых случаях развивается острый цитолитический гепатит с гепатоцеллюлярным некрозом. Под действием изониазида, рифампицина, аминогликозидов может развиваться распространенный массивный диффузный некроз, который трудно дифференцировать от некроза при тяжелых формах острых вирусных гепатитов [201].

Непереносимость антибактериальных препаратов наблюдаются от 7,9% до 32% случаев терапии туберкулеза [75]. Частота, выраженность и характер реакций в значительной мере обусловлены давностью и формой процесса, а так же наличием сопутствующих заболеваний, в частности вирусных гепатитов. Токсическое действие, связанное с поражением печени, в 19,7% случаев наступает в течение 2-х месяцев от начала терапии, при этом у половины пациентов с биохимическими изменениями функции печени отсутствуют клинические признаки [48]. Чаще всего лекарственно-индуцированные поражения печени встречаются среди больных хроническим гепатитом, при этом наблюдается скудная клиническая картина, гиперглобулинемия и наличие специфических печеночных аутоантител, перипортальные и ацинарные некрозы с воспалительной инфильтрацией, что затрудняет дифференциацию от

аутоиммунного гепатита [200]. Следует отметить, что длительное применение противотуберкулезных препаратов, вызывающих острый или хронический гепатит, может привести к развитию цирроза печени. Есть мнение, что цирроз может являться конечной стадией хронического поражения печени, представляя собой диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры с образованием узлов. При этом его тяжесть и прогноз зависят от объема сохранившейся функциональной паренхимы печени, выраженности портальной гипертензии и активности основного заболевания, приведшего к нарушению ее функций [75].

Фиброз печени, развивающийся под влиянием лекарственных средств, захватывает в первую очередь портальные или центральную зоны, иногда обе [223]. Нарушение архитектоники печени даже при отсутствии цирроза ведет к развитию портальной гипертензии. Состояние печени может стабилизироваться при прекращении приема противотуберкулезных препаратов, но эволюция гистологических изменений происходит значительно медленнее. Продолжение приема лекарств приводит к прогрессированию хронического гепатита с исходом в цирроз, формируя печеночную недостаточность. Исходом в цирроз наиболее часто заканчиваются, например, повреждения печени, вызванные изониазидом [115].

Роль перекисного окисления липидов в патогенезе многих тяжелых заболеваний широко исследуется в последние годы. Известно, что усиление перекисного окисления липидов запускает каскад взаимно усиливающих деструктивных процессов в клетке, которые приводят к их апоптозу [204]. Развитию деструктивных окислительных процессов в организме противостоит система антиоксидантной защиты, предохраняющая его от накопления токсичных продуктов. Существует физиологическое равновесие между выраженностью свободно-радикального окисления и активностью системы антиоксидантной защиты, поддерживающей на стабильном уровне процессы ПОЛ в условиях

значительных колебаний синтеза свободных радикалов. При чрезмерно сильном или длительном негативном воздействии буферные резервы системы антиоксидантной защиты исчерпываются, и на фоне усиления свободно-радикального окисления могут развиваться процессы необратимого повреждения клеток. При этом наблюдается дисбаланс прооксидантного/оксидантного равновесия и развивается окислительный стресс [65,303,479,490].

Активные метаболиты кислорода, инициирующие эти процессы, химически исключительно активны и вызывают повреждение структуры липидов биомембран, нуклеиновых кислот, белков [375,435]. Однако, с другой стороны, образование свободных радикалов является естественным физиологическим процессом обмена энергии и веществ, метаболических процессов в клетке, участвующем в ее пролиферации. Кроме того, активные метаболиты кислорода могут выступать в качестве биорегуляторных молекул активности генома, активируя или обратимо ингибируя его, а также принимают участие в синтезе простагландинов и микробиоцидном действии фагоцитов [517].

Описана взаимосвязь между окислительным стрессом и цитокин-индуцированным повреждением печени [395]. Провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ1 β , ИЛ6) вырабатываются нейтрофилами и клетками Купфера. В ответ на цитокин-индуцированный стресс-сигнал мобилизуются защитные клеточные механизмы в паренхимных клетках печени, при истощении которых клетки погибают в результате некроза, что стимулирует воспалительный ответ и инфильтрацию нейтрофилами. Длительный прием противотуберкулезных препаратов усиливает повреждающие эффекты данной последовательности за счет нескольких механизмов: синтез цитокинов в печени стимулируется повышенным уровнем токсинов и усилением чувствительности клеток Купфера к ним; противотуберкулезные препараты усиливают окислительный стресс через образование свободных радикалов и истощение антиоксидантной защиты;

клетки печени, затронутые окислительным стрессом, становятся более чувствительными к цитотоксическому действию TNF- α и других цитокинов; функциональные изменения митохондрий приводят к усилению гибели клеток путем апоптоза и некроза [378,220,479,169].

При заболеваниях печени любой этиологии, при длительном применении препаратов, полипрагмазии нарушается ее способность метаболизировать лекарственные средства, поэтому при назначении их даже в обычных дозировках могут возникать неожиданные токсические реакции [38]. Учитывая, что в печени происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов всегда существует возможность их токсических эффектов, что следует учитывать при дифференциальной диагностике печеночной недостаточности, желтухи, повышении трансаминаз. К изолированному повышению маркеров цитолиза на фоне приема лекарств необходимо относиться с большой настороженностью, так как это может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени [42]. Выявление лекарственно-индуцированного поражения печени по-прежнему остается одной из самых трудных задач внутренней медицины. Диагноз устанавливается редко и, как правило, на стадии желтухи или гепатомегалии в связи с тем, что спектр клинических проявлений поражения печени, вызванного лекарственными веществами, чрезвычайно разнообразен и часто имеет сходства с «классическими» формами печеночных болезней [217]. Основу диагностики составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных средствах. Следует иметь в виду, в связи с большим количеством малосимптомных лекарственных поражений печени, что у больных, получающих потенциально гепатотоксические лекарственные препараты, целесообразно регулярно определять активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и уровень билирубина в сыворотке крови. Основным методом лечения данной патологии является отмена гепатотоксического средства [26,204].

1.2. Современные методы фармакологической коррекции экзогенно-токсических поражений печени

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии включает два основных направления. Первое представляет этиотропную терапию, направленную на исключение повреждающего фактора, элиминацию возбудителя и санацию организма. К ним относят противовирусные химиопрепараты, интерфероны и их индукторы [200]. Второе направление соответствует патогенетической и симптоматической терапии, имеющей целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза. Из патогенетических средств широко используется весьма обширная группа гепатопротекторов [88,202]. Из симптоматических средств используются препараты, направленные на коррекцию основных синдромов, сопровождающих патологию печени. Универсализм основных звеньев патогенеза различных поражений печени позволяет, при всей полиэтиологичности патологии, использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, основу которой составляют лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки. В комплексной терапии заболеваний печени применяется большое количество лекарственных средств, однако среди многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу гепатопротекторов, оказывающих избирательное действие на печень, восстанавливающих гомеостаз в гепатоцитах, повышающих их устойчивость к действию патогенных факторов, нормализующих функциональную активность и стимулирующих репаративно-регенерационные процессы в печени [173]).

Несмотря на очевидный прогресс в лечении экзогенно-токсических поражений печени, эффективность их терапии недостаточна, а смертность остается высокой. Ввиду низкой приверженности лечению, несоблюдению пациентами режима абстиненции даже в стационаре становится частой

причиной инкурабельности или низкой курабельности осложнений и высокой активности патологического процесса [11,190,287,476].

Терапия лекарственно-индуцированных поражений печени, развившихся на фоне противотуберкулезной химиотерапии, также представляет собой довольно сложную задачу. Лечение туберкулеза регламентируется Приказом Министерства Здравоохранения РФ №109 от 21.03.2003. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [198], который не предусматривает гепатопротективных мероприятий. При выявлении побочных реакций на противотуберкулезные препараты врачебная тактика должна определяться возможностью сохранения схем и режимов химиотерапии, соответствующих лекарственной чувствительности микобактерий. Иногда предупредить лекарственное повреждение печени удастся, снижая дозы применяемых средств [113]. Однако в реальной клинической практике основным методом лечения данной патологии при появлении лабораторных признаков повреждения печени является отмена гепатотоксического средства. Кроме того, многокомпонентная противотуберкулезная терапия потенциально гепатотоксическими субстанциями часто не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию [104]. Как показывают экспериментальные и клинические исследования помочь сохранить специфическую терапию могут некоторые препараты из группы гепатопротекторов, подбор которых основан на учете основных патогенетических механизмов развития и характера морфологических изменений в печени [9,38,42,45].

Гепатопротекторы – это разнородная группа лекарственных средств, назначаемых с целью восстановления и/или поддержания гомеостаза печеночных клеток, препятствующих разрушению клеточных мембран, стимулирующих регенерацию гепатоцитов, повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающих ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая

цитохром Р450 и другие микросомальные энзимы), а также способствующих поддержанию функций гепатоцитов на фоне приема лекарственных препаратов.

Основные требования к «идеальному» гепатопротектору были сформулированы R. Preisig [38]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- способность связывать или предупреждать образование повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

С.В. Оковитый приводит следующую классификацию гепатотропных средств [173]:

1. Препараты растительного происхождения:
 - 1.1. Препараты расторопши;
 - 1.2. Препараты других растений (экстракт листьев артишока, масло семян тыквы);
2. Препараты животного происхождения;
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
4. Препараты преимущественно детоксицирующего действия;
 - 4.1. Препараты преимущественно прямого детоксицирующего действия (орнитин-аспартат, глутамин-аргинин);
 - 4.2. Препараты преимущественно непрямого детоксицирующего действия;
 - 4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсичных веществ (лактолоза);

4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксицирующих веществ (адеметионин, бетаина цитрат);

4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсичных веществ (бензобарбитал, фенобарбитал, пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат);

5. Препараты разных групп (УДХК, кислота липоевая);

6. Комбинированные препараты.

В клинической практике прежних лет в качестве гепатопротекторов применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. В настоящее время при экзогенно-токсических поражениях печени преимущественно используются лекарства следующих групп [88,261,173]:

- препараты, содержащие флавоноиды расторопши (силимарин);
- препараты, содержащие урсодезоксихолевую кислоту;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
- препараты, содержащие адеметионин.

Силимарин, удовлетворяет практически всем этим требованиям, выделен немецкими учеными в 1968 г. из плодов расторопши, представляет собой комплекс изомеров флавонолигнана (силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин). Фармакологическая активность в основном связана с силибинином. Препарат обладает высокими абсорбционными (до 85%), антифибротическими свойствами, предотвращает образование высокоактивных повреждающих соединений или связывает их, оказывает противовоспалительный эффект, стимулирует регенерацию и естественный метаболизм печени, доказана его экстенсивная энтерогепатическая циркуляция и отсутствие токсичности [496]. Силимарин липофилен и плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Разработана его галеновая форма, которая быстро растворяется и поступает в кишечник, до 85% его поступает в печень, метаболизируется

путем конъюгации, не образует активных метаболитов. 80% активного вещества при первом прохождении через печень выделяется с желчью в соединении с глюкуронидами и сульфатами, после деконъюгации до 40% силимарина вновь реабсорбируется и вступает в энтерогепатическую циркуляцию [38]. В желчи максимальная концентрация в 100 раз выше, чем в плазме; после многократного приема его уровень стабилизируется, в организме не накапливается. Силимарин проявляет следующие свойства [50]:

- дезинтоксикационные (снижает концентрацию токсических метаболитов; ускоряет инактивацию токсических метаболитов глутатионом; стимулирует реакции конъюгации метаболитов с глюкуроновой кислотой; облегчает элиминацию метаболитов и конъюгатов);

- антиоксидантные (восстанавливает запасы эндогенных антиоксидантов (глутатиона); связывает свободные радикалы; ингибирует перекисное окисление липидов);

- противовоспалительные (ингибирует ферменты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов (липооксигеназы (лейкотриены); циклооксигеназы (ПГЕ2); ФНО- α); подавляет активацию NF- κ B – регулятора воспалительно-иммунных реакций);

- мембрано-стабилизирующие (тормозит абсорбцию токсинов через мембраны клетки; конкурентно замещает токсины на мембране; поддерживает внутриклеточный ионный гомеостаз (препятствует повышению концентрации Ca^{2+});

- регенеративные (стимулирует синтез структурных и функциональных белков; активизирует синтез фосфолипидов; ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов);

- антифиброзные (снижает коллагенообразование; предотвращает действие ФНО- α на клетки Купфера; ингибирует активацию звездчатых

клеток; подавляет прогрессирование воспалительных и иммунных реакций).

Гепатопротекторное действие силибинина продемонстрировано на моделях токсического поражения печени у крыс, вызванного введением тетрахлорметана. При разовом введении тетрахлорметана, назначение флавоноидов расторопши сопровождалось снижением выраженности цитолиза и холестаза. При хроническом введении тетрахлорметана введение силибинина способствовало снижению цитолиза, холестаза и снижению фиброзной активности (проколлаген III-пептида). Силибинин целесообразно применять при лекарственно-индуцированных поражениях печени с клиническими и биохимическими признаками активности и профилактическими курсами при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов или вынужденной полипрагмазии. Лекарственную терапию пациентам с диффузными заболеваниями печени любой этиологии или страдающими алкогольной, наркотической и никотиновой зависимостью, а также работникам вредных химических производств, следует также проводить под прикрытием силибинина [105].

Урсодеоксихолевая кислота – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Гепатозащитное действие УДХК при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени связано, прежде всего, с ее мембраностабилизирующими свойствами [120,75]. На фоне продолжительной терапии УДХК происходит дозозависимое изменение соотношения солей желчных кислот: основным компонентом желчи становится нетоксичная третичная желчная кислота. Благодаря наличию гидрофильной группы УДХК встраивается в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, улучшает ее текучесть. Конкурентно ингибируя всасывание гидрофобных желчных кислот в подвздошной кишке, УДХК предупреждает их токсическое влияние на гепатоциты. Антиапоптотический эффект УДХК реализуется путем снижения концентрации Ca^{++} в клетках и предотвращения выхода

цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию ферментов деградации. УДХК подавляет выработку иммуноглобулинов, нормализует антигены HLA-DR на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность, ингибирует холестаза-опосредованную иммуносупрессию [88]. Определенное влияние при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени придается холеретическому влиянию УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи обуславливает и усиленное выведение токсических веществ из печени. В настоящее время УДХК назначают при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени, протекающих с холестазом. Суточные дозы – 8-15 мг/кг массы тела больного [50].

S-аденозил-L-метионин является природным веществом, эндогенносинтезируемым из метионина и аденозина. Адеметионин участвует, по крайней мере, в трех типах биохимических реакций, где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов: 1. трансметилировании (биосинтез фосфолипидов); 2. транссульфатировании (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот); 3. аминопропилировании (синтез полиаминов). При приеме адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. Имеются сведения о положительном эффекте адеметионина при холестазах [115].

Эссенциальные фосфолипиды не обладают специфическим и тропным действием на печень, но, увеличивая содержание фосфолипидов в диете, опосредованно и неспецифически влияют на метаболизм липидов, в том числе и в гепатоцитах (соответствуют категории биологически активных добавок). Субстанция представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие их достигается путем непосредственного встраивания молекул фосфолипидов

в структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран [85,264]. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные фосфолипиды способствуют активации расположенных в мембране фосфолипид-зависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного экскреторного потенциала [88]. Гепатозащитное действие эссенциальных фосфолипидов, очевидно, основывается также на ингибировании перикисного окисления липидов, которое рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития лекарственных поражений печени. Однако, очевидно, не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства фосфолипидов, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации [265,517,435].

Таким образом, экзогенно-токсические поражения печени представляют собой достаточно сложную в диагностическом плане и трудную для лечения задачу. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние годы в понимании патогенеза этой группы болезней и разработке подходов к их патогенетической терапии, интерес к этой проблеме не ослабевает. Несоблюдение пациентами режима абстиненции, невозможность отмены гепатотоксичного препарата без непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента или без существенного ухудшения качества жизни часто снижают эффективность терапии. Прогрессирующее течение этих заболеваний с развитием классического цирроза печени требует не только использования всех имеющихся в настоящее время диагностических и терапевтических возможностей, а и дальнейшего поиска и разработки новых эффективных способов лечения и методов их профилактики [11,190,287,476].

Вместе с тем, данные о способности ткани печени к регенерации позволяют оптимистично оценивать перспективы патогенетической терапии экзогенно-токсических поражений печени гепатопротекторами, имеющими высокодоказательную экспериментально-клиническую базу. Есть данные, что окислительный стресс способствует развитию и прогрессированию заболеваний печени независимо от их этиологии [38,88,432]. Учитывая это, применение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих антиоксидантными свойствами при токсическом поражении печени является патогенетически обоснованным. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что введение препаратов этой группы при воспалительных, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваниях, а также при патологии печени позволяет уменьшить интенсивность перекисного окисления липидов и повреждающего действия свободных радикалов, а также снизить выраженность патологического процесса [8,19,304,496].

1.3. Биологическая роль и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы

Применение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих антиоксидантными свойствами в клинической практике не получило широкого распространения и не всегда обладает достаточной эффективностью. Возможно, эффективно воздействовать на процессы перекисного окисления липидов нужно не только путем их ингибирования, устранения патогенных агентов и стимулирования собственной антиоксидантной защиты организма, но и с помощью индукции других сопряженных компонентов клеточной защиты [250,420]. В связи с этим весьма актуальным представляется детальное изучение фармакодинамики препаратов, влияющих на метаболические процессы, обладающими антиоксидантными свойствами, при лечении заболеваний печени, и в частности их гепатопротекторных свойств при экзогенно-токсическом поражении печени.

1.3.1. Фармакодинамика и клинико-фармакологические свойства пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата

Согласно классификации С.В. Оковитого пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат относится к четвертой группе гепатотропных препаратов преимущественно детоксицирующего действия за счет ускорения метаболизма токсичных веществ [173].

Согласно инструкции по применению [141] гепатопротекторное действие препарата обусловлено мембраностабилизирующим эффектом и основано на способности восстанавливать соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот. В результате этого повышается устойчивость гепатоцитов к действию перекисного окисления липидов, которое возникает при воздействии различных токсических агентов. Дезинтоксикационный эффект обусловлен активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме этанола (алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы), что ускоряет процесс выведения этанола и ацетальдегида из организма, а следовательно, снижается их токсическое воздействие. Пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах, препятствует образованию фибронектина и коллагена, что значительно замедляет процесс формирования цирроза печени. Кроме того, препарат снижает психические и соматические проявления похмельного синдрома, уменьшает время купирования абстинентного синдрома, улучшает функции мышления и короткой памяти, препятствует возникновению двигательного возбуждения, которое вызывается этанолом, за счет активации холинергической и ГАВА-эргической нейротрансмиттерных систем, оказывает неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, снижает влечение к алкоголю.

В настоящее время препарат используется, в первую очередь, в качестве средства метаболической терапии острых отравлений этиловым алкоголем. В состав препарата входит пиридоксин-L-2-пирролидон-5-

карбоксилат, который превращается в организме в два активных метаболита — пиридоксин и пирролидон карбоксилат. Пиридоксин — предшественник пиридоксаля и пиридоксальфосфата, являющихся коферментами печеночного метаболизма углеводов, желчных и аминокислот, увеличивает скорость утилизации этанола и ацетальдегида (почти в 1,5 раза), тем самым уменьшая повреждение печеночной ткани. Пирролидон карбоксилат, являясь предшественником глутатиона, превращается в организме в последний и облегчает синтез АТФ прямой активацией пуринового синтеза и увеличением числа предшественников глицина и глутамина. Помимо этого, пирролидон карбоксилат обладает прямым холинэргическим действием на ЦНС, участвует в метаболических процессах нейромедиаторных систем на уровне синаптической мембраны. Он активизирует холин- и ГАМК-эргическую системы, повышая концентрации ГАМК и ацетилхолина в синаптическом пространстве и тормозит выброс дофамина снижая, тем самым, двигательное возбуждение, вызываемое этанолом. Препарату свойственно неспецифическое антидепрессивное и аноксиолитическое действие, обусловленное нормализацией окислительно-восстановительных реакций в ЦНС и метаболизма этанола [112].

Минушкин О.Н. обобщил клинический и экспериментальный опыт применения пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат и дал позитивную оценку его гепатотропных и нейропротекторных свойств и описал механизмы действия препарата [144].

Дезинтоксикационные свойства описаны в эксперименте по изучению его влияния на метаболизм алкоголь- и альдегиддегидрогеназы. Показано, что препарат поддерживает на нормальном уровне активность алкогольдегидрогеназы крыс, в то время как при хронической алкогольной интоксикации происходит снижение активности фермента на 25% [485]. Также было показано, что при хронической алкогольной интоксикации у крыс при комбинированном введении пиридоксина и карбоксилата

пирролидона происходит значительное снижение уровня этанола в крови [83,317]. В клинических испытаниях у больных с острой алкогольной интоксикацией применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата приводило к значимому снижению уровня алкоголя и аммиака в крови по сравнению с группой контроля [511], значимому увеличению скорости элиминации метаболитов алкоголя из крови и уменьшению симптомов интоксикации [522].

Антиоксидантные свойства пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата изучал Calabrese V., который показал, что хронический прием алкоголя вызывает оксидативный стресс, который выражается в снижении уровня восстановленного глутатиона, уменьшении активности глутатион-редуктазы. Предварительное введение препарата крысам поддерживало редокс-потенциал различных органов, что выражалось в отсутствии снижения уровня глутатиона и активности глутатион-редуктазы [317]. Также показана способность препарата поддерживать нормальное соотношение пиридиновых нуклеотидов (НАД⁺/НАДН и НАДФ⁺/НАДФН) в клетках крыс, подвергнутых алкогольной интоксикации [500].

Энергетические эффекты пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата продемонстрировал Felicioli R., который в эксперименте показал, что алкогольная интоксикация вызывает снижение уровня АТФ в печени и мозге крыс. При предварительном введении препарата животным предотвращалось снижение уровня АТФ в обоих органах [361].

Антистеатозные свойства пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата изучены Calabrese V. В эксперименте на крысах, которым вводили алкоголь, он обнаружил способность препарата ингибировать накопление в клетках сердца, печени, мозга и почек свободных насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, предотвращая таким образом повреждающее воздействие алкоголя на органы и ткани [318]. В основе этого механизма лежит и мембраностабилизирующее действие

препарата. Yang Y.M. доказал также то, что пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат блокирует позднюю дифференцировку адипоцитов [574].

Противовоспалительные свойства изучены Gutierrez-Ruiz M.C., который в эксперименте показал, что пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат предотвращает рост ФНО- α в печеночных клетках Ито, вызванный воздействием на клетки ацетальдегида [388]. Известно, что ФНО- α является мощным провоспалительным цитокином и индуктором многих патологических процессов в печени, в частности фиброгенеза.

Антифибротические эффекты препарата обнаружены также Gutierrez-Ruiz M.C., который показал его в ряде экспериментов. Во-первых, пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат препятствовал росту провоспалительного цитокина ФНО- α в клетках Ито. Во-вторых, было установлено, что он непосредственно предотвращает избыточный синтез коллагена в клетках Ито под воздействием ацетальдегида [388]. На модели фиброза печени у крыс, принимавших CCl₄, препарат продемонстрировал антифибротический эффект не только в виде достоверного замедления воспаления и фиброобразования, но и снижения экспрессии генов фибронектина и проколлагена [289]. Антинекротические и антифибротические свойства препарата были показаны на модели фиброза печени с применением лигатуры желчного протока, когда фиброобразование не связано с окислительной нагрузкой (как в CCl₄-модели) или воздействием алкоголя на печень. Кроме того, применение препарата приводило к сохранению запасов гликогена в печени. Этот эксперимент показал, что пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат обладает антифибротическими и антинекротическими свойствами, не связанными с уже описанным антиоксидантным действием или влиянием на метаболизм алкоголя [156].

Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата для лечения алкогольного цирроза печени показало, что препарат является эффективным гепатопротективным средством. Наблюдалась достоверная

динамика показателей холестаза, тенденция к снижению показателей цитолиза, улучшение прогноза заболевания (снижение среднего балла по шкале Чайлд-Пью), улучшение состояния центральной и периферической нервной системы, повышение качества жизни больных по SF-36, побочных эффектов не наблюдалось. Эффективность 4-недельного курса пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата превосходила эффективность эссенциальных фосфолипидов [144].

Нейротропные свойства препарата связывают с дофаминергическим действием, показанным в эксперименте [366], а также с тем, что пиридоксин является предшественником нейротрансмиттеров: γ -аминомасляная кислота, серотонин, эпинефрин и норэпинефрин [455].

Многогранность механизмов действия пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата привела к тому, что показания к его применению в последнее время были расширены. Помимо лечения алкогольной зависимости [63,258,277,304], острой алкогольной интоксикации [56,112], алкогольной болезни печени [43,95,316,456], алкогольного цирроза печени [144] появился опыт успешного применения препарата при неалкогольной болезни печени [360,481], вирусном гепатите С для купирования неврологических последствий применения противовирусных препаратов [224], с целью коррекции гепатотоксического эффекта химиотерапии у онкологических больных [506].

1.3.2. Биологическая роль и фармакодинамика таурина

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) является конечным продуктом обмена аминокислот, содержащих серу (метионина, цистеина, гомоцистеина, цистина). Название происходит от лат. *taurus* (бык), так как впервые был получен из бычьей желчи немецкими учёными Фридрихом Тидеманом и Леопольдом Гmeliном в 1827 году [544]. Открытый в начале XIX в., таурин привлек к себе внимание исследователей лишь в середине XX столетия. В большинстве случаев таурин описывается как основной

осморегулятор клетки, мембранный протектор, регулятор внутриклеточного кальция, обладающий свойствами антиоксиданта, детоксикатора, который участвует в обмене жиров и жирорастворимых витаминов, влияет на воспалительные процессы.

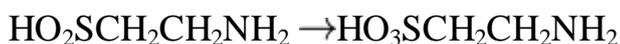
Таурин образуется в организме при ферментативном окислении сульфгидрильной группы SH цистеина с участием цистеиндеоксигеназы до цистеинсульфиновой кислоты [344]:



последующим декарбоксилированием этой кислоты в гипотаурин:



и окислением гипотаурина в таурин:



Кроме того, следует отметить еще одну потенциально важную реакцию: взаимодействие таурина и уридина с образованием 5-тауринометилуридина, в результате чего происходит модификация тРНК митохондрий [426], что влияет на митохондриальный синтез белка [424,512].

Ключевую роль в синтезе таурина играет фермент цистеинсульфинат декарбоксилаза, активность которой у человека ограничена. Поэтому источником таурина для человека в основном является животная пища, т. к. в растениях таурин не встречается. Аналогично человеку некоторые виды животных также могут получать таурин только с едой. Из пищевых продуктов рекордсменами по содержанию таурина являются морепродукты. В небольших количествах таурин присутствует в тканях и желчи животных, в том числе человека [380].

Плазменная концентрация таурина у животных менее 30 мкмоль/л расценивается как его дефицит. Дефицит таурина вызывает дилатационную кардиопатию у кошек. Кроме того, при дефиците таурина у кошек изменяются параметры антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, развивается ретинальная дегенерация, кардиопатия,

изменяется функция белых клеток крови, наблюдается нарушение роста и развития. Устранение дефицита таурина значительно улучшает эти показатели, а также прогноз выживания животных и миокардиальную функцию [491,561,397].

Дефицит таурина может стать причиной дилатационной кардиомиопатии и у собак. Например, у кокер-спаниелей наблюдалось существенное улучшение функции миокарда после добавления таурина в рацион [509]. Нормальная концентрация таурина в плазме крови собак составляет 50–180 нмоль/мл. Добавление таурина и карнитина собакам значительно улучшает прогноз при дилатационной кардиомиопатии [427].

Одной из моделей для изучения роли таурина являются животные, у которых выключен ген, ответственный за синтез транспортной тауриновой системы. Известно, что таурин проникает в клетки животных против концентрационного градиента по высокоспецифичной транспортной системе. У мышей, лишенных такой транспортной системы, наблюдается увеличение экспрессии мРНК натрий-уретического гормона в мозге и тяжелых цепей β -миозина. Способность таких мышей выполнять физическую нагрузку (в данном исследовании – плавать) падает в 10 раз. У животных развивается кардиопатия [539,557], наблюдается дисфункция органов зрения, слуха, почек, печени [407,555,549]. Все это свидетельствует о важной роли таурина в работе многих органов и систем млекопитающих.

Представляет интерес изучение изменений уровня таурина в зависимости от возраста. Jeevanandam и соавт. показали, что концентрация таурина в плазме крови лиц пожилого возраста составляет 46 ± 3 мкмоль/л, а молодых – 81 ± 7 мкмоль/л. После травмы уровень таурина у пожилых пациентов падает еще больше – до 30 ± 5 мкмоль/л, а у молодых – до 33 ± 5 мкмоль/л [416]. Таким образом, можно говорить о целесообразности дополнительного потребления таурина в пожилом возрасте, а также в

молодом возрасте – после получения травмы или хирургического вмешательства.

Сообщается о терапевтических эффектах таурина при лечении эпилепсии [293], нейроэндокринно-обменного синдрома [133], тканевой ишемии [499,479,513,581], метаболического синдрома [131,7], сахарного диабета 1-го типа [15,16,160,53] и 2-го типа [215,161,46], гестационного диабета [516], неалкогольной жировой болезни печени [151,71,431]. Препарат зарекомендовал себя с наилучшей стороны при сердечно-сосудистых заболеваниях: артериальной гипертензии [110,69,101], застойной сердечной недостаточности, инфаркте миокарда [291,8], при гинекологических заболеваниях [132,216], заболеваниях желудочно-кишечного тракта [24], сепсисе [357]. Таурин оказывал благоприятное действие при алкоголизме [424] и на сосуды курильщиков [360]. Содержание таурина исследовали при нейродегенеративных процессах в пожилом возрасте [552], при лучевой болезни [276]. Отмечено положительное влияние на состояние больных, получавших метотрексат [373].

Однако некоторые авторы считают, что благоприятное действие таурина при столь различных заболеваниях обнаруживается лишь в том случае, если в организме существует его дефицит. Если же в организме нет дефицита этого субстрата, его употребление не оказывает никакого воздействия – ни положительного, ни отрицательного [18].

Поскольку физиологические функции таурина разнообразны, многообразны и эффекты от его применения. Максимальная доза препарата, которая была испытана в клинике и не вызывала никаких токсических проявлений, составила 15 г/сут. При остром и хроническом введении таурина в очень высоких дозах (1 г/кг) не отмечено гибели экспериментальных животных [344].

В Японии в Институте мирового развития здравоохранения Университета Мукогавы в 1982–2005 гг. Y. Yamogі провел многоцентровое

масштабное эпидемиологическое исследование CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison – сравнение сердечно-сосудистой заболеваемости и особенностей питания), выполненное при участии ВОЗ, в котором участвовали мужчины и женщины из 61 популяции. Исследование выявило обратную корреляцию между потреблением таурина и смертностью населения от ишемических заболеваний сердца. Анализ данных с помощью метода ступенчатой линейной регрессии показал, что смертность от ИБС на 59 % обусловлена дефицитом таурина и отношением $\Omega 3$ полиненасыщенных к насыщенным жирным кислотам в пище. Средние показатели потребления таурина (об этом судят по его выделению с мочой) в нашей стране очень низкие. Так, у женщин, живущих в Москве, среднее количество выделяемого с мочой таурина составляет 127 мкмоль/сут, а у жителей Беппу (Япония) – 1590 мкмоль/сут. В соответствии с результатами этих исследований можно предположить, что смертность в России выше, чем в Японии, что соответствует действительности [573]. Было проведено сравнение популяций, потребляющих большие количества таурина с едой ($> 639,4$ ммоль/сут), и популяций с потреблением таурина $< 639,4$ ммоль/сут. Оказалось, что регионы с большим потреблением таурина имеют меньшие сердечно-сосудистые риски (значительно меньшие показатели уровня общего холестерина, артериального давления, индекса массы тела и индекса атерогенности) [573,572].

В последнее время установлено, что в мозге таурин играет роль нейромедиаторной аминокислоты, тормозящей синаптическую передачу, обладает противосудорожной активностью. Достаточно интересно исследование, в котором недоношенным младенцам, рожденным в 1982–1985 гг., назначали стандартную схему кормления, разработанную для детей, рожденных в срок. Впоследствии при проведении тестов на ментальное развитие (Bayley mental development index) в возрасте 18 месяцев и математические способности (WISC-Rarithmetic subtest) в 7-

летнем возрасте было выявлено, что эти дети имели более низкие показатели развития, чем те, которые получали искусственное вскармливание, соответствующее стандартам питания для недоношенных детей, т. е. обогащенное различными нутриентами [563]. Была выдвинута гипотеза, согласно которой таурин необходим для нормального ментального развития. Сравнительный анализ ингредиентов, содержащихся в детском питании, показал, что таурин является тем питательным веществом, наличие которого может объяснить это явление. Кроме того, обсуждается роль таурина в нормальном развитии мозга и его роли как антиоксиданта [486]. Имеются сообщения о терапевтических эффектах таурина при лечении эпилепсии [293], нейроэндокринно-обменного синдрома [133].

В научной литературе имеются данные о многочисленных исследованиях уровня таурина и его влияния на больных сахарным диабетом, которые показывают, что содержание таурина в их тканях значительно снижено [461]. Это может быть связано с накоплением сорбитола в тканях при активации полиолового пути окисления глюкозы в условиях гипергликемии. С одной стороны, это приводит к снижению синтеза таурина в клетках, а с другой стороны – к снижению активности глутатионредуктазы и, следовательно, к уменьшению восстановления окисленного глутатиона, что приводит к окислительному стрессу клетки. Показано, что таурин снижает содержание сорбитола в условиях гипергликемии, проявляя свойства антиоксиданта. Как известно, основная причина смерти больных сахарным диабетом – коронарная болезнь сердца. Ключевую роль в ее развитии играют эндотелиальная дисфункция, дислипидемия и повышенная агрегация тромбоцитов [435]. Обнаружено, что таурин способен связывать липидные гидроперекиси, нарушающие целостность эндотелиального эпителия, и таким образом предотвращать апоптоз клеток, а также развитие эндотелиальной дисфункции [493,367].

Снижение содержания таурина в тромбоцитах больных сахарным диабетом приводит к повышению внутриклеточного Ca^{2+} в них, т. к. данное вещество является важнейшим регулятором внутриклеточного кальция [459,526]. Это сопровождается повышением агрегационной способности тромбоцитов и возрастанием риска тромбообразования. Применение таурина больными сахарным диабетом сопровождается снижением гиперреактивности тромбоцитов [398].

При заболеваниях и процессах дистрофического характера, сопровождающихся значительным нарушением метаболизма тканей глаза, таурин способствует нормализации обменных процессов, способствует улучшению энергетических процессов, стимулирует репаративные процессы [18,15]. В виде глазных капель таурин применяется при дистрофических поражениях сетчатки глаза, в том числе при наследственной тапеторетинальной дегенерации, при дистрофии роговицы, при старческой, диабетической, травматической и лучевой катаракте, при травмах роговицы. Таурин оказывает при субконъюнктивальном введении ретинопротекторное, противокатарактное, а также метаболическое действие при местном введении. Хорошо известно значение активации полиолового пути окисления глюкозы в генезе диабетической ретинопатии, катаракты, нейро- и нефропатии. Внутриклеточное накопление сорбитола ведет к т. н. осмотическому и окислительному стрессу. Таким образом, вполне логичным представляется применение таурина как осморегулятора и антиоксиданта в целях профилактики прогрессирования диабетических осложнений [15,161,46].

Течение сахарного диабета 2 типа характеризуется прогрессирующей инсулиновой недостаточностью, в конечном итоге приводящей к необходимости перевода пациентов на заместительную инсулинотерапию. Развитие инсулиновой недостаточности в этом случае связывают с эффектом глюкозотоксичности за счет индукции окислительного стресса и апоптоза β -клеток поджелудочной железы [493]. Протективная роль

таурина показана в эксперименте на изолированных островках Лангерганса в условиях окислительного стресса, индуцированного высокими концентрациями глюкозы [391] или жирных кислот [478]. Таурин является необходимой аминокислотой для формирования нормальной инсулинсекретирующей функции островков при внутриутробном развитии. При исследовании секреции инсулина у новорожденных крысят было показано, что секреторные возможности β -клеток крысят, матери которых получали низкопротеиновую диету во время беременности, были значительно снижены по сравнению с контролем. В тоже время у крысят, матери которых во время гестации получали таурин вместе с низкопротеиновой диетой, секреция инсулина не отличалась от контроля [329].

Эти данные позволяют предполагать связь между снижением уровня таурина во время беременности и возможностью развития сахарного диабета 2 типа у потомства в будущем [390]. Одним из основных патогенетических факторов развития этого заболевания является инсулинорезистентность, которая прогрессирует по мере развития нарушений углеводного обмена, связанных с окислительным стрессом. При самоокислении глюкозы в условиях гипергликемии происходит избыточное образование диацилглицерола – основного стимулятора активности протеинкиназы С. Активация протеинкиназы С ведет к нарушению проведения сигнала через инсулиновые рецепторы клеток. Таурин подавляет активность протеинкиназы С за счет снижения продукции диацилглицерола. Изучая чувствительность к инсулину у крыс с ожирением и спонтанным сахарным диабетом 2 типа, Y. Nakaya и соавт. обнаружили повышение чувствительности к инсулину, связанное с улучшением липидного обмена, снижением окисляемости липопротеидов и уровня пероксинитрита (косвенные маркеры окислительного стресса), что позволяет предполагать не прямое антиоксидантное действие таурина [131].

Необходимо отметить работы по изучению таурина у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе, с нарушенной толерантностью к глюкозе и с нормальной толерантностью к глюкозе [516]. Глюкозотолерантный тест проведен на 24–28-й неделе беременности. Было выявлено, что таурин в плазме значительно ниже у женщин, имевших в анамнезе гестационный сахарный диабет, в отличие от групп сравнения. Кроме того, уровень таурина в плазме был обратно пропорционален площади под кривой глюкозы до беременности и отношению С-пептид/глюкоза во время и после беременности. Относительный риск нарушений обмена глюкозы в течение предыдущих беременностей достоверно возрастал с понижением уровня таурина и учетом поправки на возраст, индекс массы тела, наличие диабета в анамнезе. Таким образом, содержание таурина в плазме может служить маркером нарушений обмена глюкозы при гестационном сахарном диабете.

Таурин в составе таурохолевых желчных кислот принимает активное участие в выведении холестерина. Он образует в печени конъюгаты с желчными кислотами (ацилируясь ими по аминогруппе), образовавшиеся конъюгаты (например, таурохолевая и тауродезоксихоловая кислоты) входят в состав желчи, и, будучи поверхностно-активными веществами, способствуют эмульгированию жиров в кишечнике. Таурин принимает участие в обмене липидов, улучшает энергетические и обменные процессы [50]. Показано, что прием таурина снижает уровень холестерина у крыс, получающих атерогенную диету [466].

Многие трансплантологи отмечают положительное влияние таурина на приживаемость печени в посттрансплантационном периоде при ишемическом/реперфузионном ее повреждении [285,513,383]. Удовлетворительные результаты терапии таурином получены даже при сочетании поражения печени с тяжелым острым панкреатитом [560]. В экспериментах на крысах была изучена возможность снижения

фиброзирования печени при алкогольном циррозе [583]. Результаты показали, что комбинированная терапия, включающая таурин, может существенно улучшить функции печени, ослабить ее повреждение и фиброз. На фоне терапии таурином отмечено снижение уровня аланинтрансаминазы, аспартаттрансаминазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α . Кроме того, комбинированная терапия эффективно подавляла сывороточные уровни маркеров фиброза печени и содержание оксипролина, препятствовала отложению коллагена и ослабляла патологическое повреждение тканей. Удалось заметно снизить перекисное окисление липидов, повысить антиоксидантную защиту, ингибировать α -актин гладких мышц, трансформирующий фактор роста β .

При заболеваниях печени таурин оказывает не только метаболическое действие, но и обладает гепатопротекторным действием [151,71,170]. Таурин непосредственно участвует во всасывании жиров и жирорастворимых витаминов, а также способствует деградации холестерина. Благодаря этому, он может применяться с целью коррекции и профилактики метаболических нарушений. Например, при неалкогольной жировой болезни печени проведено двойное слепое плацебоконтролируемое сравнительное клиническое исследование [170], в котором оценивалась клиническая эффективность таурина у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа в сравнении с плацебо. Результаты показали, что применение препарата таурин оказывает гиполипидемический и гепатопротективный эффект, улучшает показатели углеводного и жирового обмена, способствует снижению массы тела, улучшению самочувствия больных и может быть рекомендовано для коррекции и профилактики метаболических нарушений. Было отмечено положительное влияние препаратов на основе таурина на липидный спектр крови [292]. Таурин нетоксичен, не связывается с белками, обладает антиоксидантным, детоксикационным и

осморегулирующим эффектом, способствует снижению синтеза оксида азота в макрофагах [512,581]. Таурин - вещество, которое не метаболизируется печенью, непосредственно включается в обмен веществ. Отмечено положительное влияние на состояние печени при обогащении диеты таурином у больных хроническим гепатитом [406].

Зарубежными учеными уделяется большое внимание изучению роли таурина при терапии поражений печени, индуцированных токсическими веществами. Например, был исследован патогенез гибели печеночных клеток, индуцированный мышьяком в течение 6 месяцев на экспериментальной модели крыс. Выяснено, что гепатотоксические эффекты при отравлениях мышьяком развиваются в основном из-за истощения глутатиона в печени. Таурин повышает внутриклеточный синтез глутатиона. Пероральное введение таурина (50 мг/кг массы тела в течение 2 недель) как до, так и после отравления или инкубация гепатоцитов с таурином (25 мМ), были признаны эффективными в противодействии окислительному стрессу и апоптозу. Результаты показали, что лечение таурином уменьшает повреждение печени путем ингибирования PKCdelta-JNK сигнальных путей [342]. В другом экспериментальном исследовании при лечении отравлений мышьяком применение высоких доз таурина улучшало антиоксидантный статус печени и почек у крыс [363]. На мышах было исследовано влияние таурина на метаболизм серосодержащих аминокислот при остром повреждении печени, индуцированном четыреххлористым углеродом. Показывалось, что расширение доступности цистеина для синтеза глутатиона и/или таурин может составлять гепатопротекторный эффект бета-аланина [331]. Tasci I. изучили ультраструктурные изменения в гепатоцитах при CCl₄-индуцированном повреждении печени. После лечения таурином существенно уменьшался фиброз печени и повреждение органелл: митохондрий, эндоплазматической сети и ядер гепатоцитов [541].

Нередко токсическими свойствами обладают лекарственные препараты и вещества, назначаемые с терапевтическими целями, при этом их применение вызывает лекарственно-индуцированные повреждения печени и влияет на уровень таурина в организме. Например, в традиционной китайской медицине используется как седативное средство киноварь. Однако это вещество токсично и вызывает поражение печени с увеличением уровня креатинина, ацетата, эфира ацетоуксусной кислоты, таурина, гиппурата и фенилацетилглицина и уменьшением уровней триметил-N-оксид, диметилглицин и промежуточных соединений цикла Кребса (цитрата, 2-оксоглутарат и сукцинат). Были выявлены повышенные концентрации кетоновых тел (3 г. гидроксibuтирата и ацетоуксусной кислоты), аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин), холина и креатина, а также снижение глюкозы, липидов и липопротеинов. Доказано, что киноварь вызывает нарушение энергетического обмена, метаболизма аминокислот и микрофлоры кишечника, развитие окислительного стресса, а также небольшое повреждение печени и почек [559].

В последние годы много исследований посвящено изучению побочных эффектов лекарственных средств. По литературным данным более 1000 лекарственных средств обладают потенциальной гепатотоксичностью [370]. При лекарственном поражении печени активируется перекисное окисление липидов, нарушаются целостность мембран и функции дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени достаточно отмены препарата для обратного развития патологических изменений. В ситуациях, когда требуется длительный курс лечения, высокоэффективные лекарственные средства, имеющие гепатотоксические эффекты, необходимо комбинировать с корректорами метаболических нарушений. В частности, одни из наиболее часто назначаемых препаратов противотуберкулезное средство I ряда изониазид и ненаркотический анальгетик парацетамол без

дополнительного назначения гепатопротекторов могут приводить к развитию гепатита и даже фульминантной печеночной недостаточности, при которой возникают экстренные показания к трансплантации печени [85,204,374,403]. Эти препараты являются активными прооксидантами, в гепатоцитах ковалентно связываются с белками и ферментами, истощают ресурсы восстановленного глутатиона, тормозят дыхательную функцию митохондрий и энергопродукцию. В результате этих метаболических нарушений изониазид и парацетамол активируют апоптоз и вызывают некроз гепатоцитов [401,414].

Было проведено экспериментальное сравнение гепатопротективного действия N-ацетилцистеина, гипотаурина и таурина на фоне ацетаминофен-индуцированного поражения печени у крыс Sprague-Dawley [277]. В настоящее время N-ацетилцистеин является препаратом выбора при передозировке ацетаминофена, его назначение может предотвратить вредное действие на печень. Ацетаминофен увеличивал уровень малонового диальдегида, значительно снижал уровень глутатиона и окисленного глутатиона, их соотношения, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы и гамма-глутамилцистенил синтетазы как в плазме, так и в гомогенатах печени. Все серосодержащие соединения без исключения, назначенные профилактически, привели к значительному ослаблению повреждения печени. Представленные результаты показывают, что, независимо от структурных особенностей эти соединения демонстрируют эквивалентную модель защиты и, в определенной степени, обладают равносильным гепатопротекторным действием при испытании в эквимольных дозах и одинаковых условиях на животной модели.

В другом исследовании [338] изучено влияние таурина при ацетаминофен-индуцированном остром поражении печени. Выявлено увеличение плазменных уровней АлАТ, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, фактора некроза опухолей-альфа. Более того, наблюдалось снижение уровня глутатиона и деятельности

антиоксидантных ферментов, повышение перекисного окисления липидов и вызвало фрагментацию ДНК печеночных клеток, что, в конечном счете, приводило к апоптозу клеток. Кроме того, инкубация гепатоцитов с ацетаминофеном снижала жизнеспособность клеток и увеличила активность CYP2E1 и JNK. Лечение таурином было эффективным, уменьшались показатели окислительного стресса и некроз клеток. Результаты исследования показали, что повреждения печени, вызванные передозировкой ацетаминофена, опосредованы нарушениями метаболизма N-ацетил-пара-бензохинонимина, как правило, катализируемого CYP2E1, а также через прямую активацию JNK-зависимого пути гибели клеток. Таурин обладал профилактическим и терапевтическим потенциалом в отношении острого ацетаминофен-индуцированного поражения печени.

Описано защитное влияние таурина против генотоксических повреждений у швейцарских мышей-альбиносов, получавших хорошо известные противоопухолевые препараты: метотрексат и тамоксифен. Генотоксические действия противоопухолевых препаратов может привести к развитию вторичных опухолей у пациентов в ремиссии. Один из новых подходов к профилактике таких осложнений предполагает использование природных антиоксидантов для защиты тканей от токсичных повреждений. Защитный эффект таурина контролировали путем анализа апоптоза и контроля уровня восстановленного глутатиона, ключевых антиоксидантов, хромосомных aberrаций в соматических и половых клеток, а также количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию. Результаты показали, что предварительное применение таурина дает значительный прирост уровня восстановленного глутатиона, приводит к снижению фрагментации ДНК, что свидетельствует о антиоксидантной активности таурина, которая может уменьшить токсические эффекты метотрексата и тамоксифена. Лечение таурином показали также значительное снижение частоты хромосомных aberrаций в соматических и половых клетках, увеличение количества и подвижности

сперматозоидов и снижает частоту аномалий спермы. Таким образом, таурин защищает от индуцированной противоопухолевыми препаратами генотоксичности в соматических и половых тканях и может иметь терапевтический потенциал в профилактике риска развития вторичных опухолей при химиотерапии [279].

Для разработки оптимальной гепатопротекторной комбинации на фоне лечения противоопухолевым препаратом цисплатином были протестированы цинк, селен, фосфомицин, тиосульфат натрия, N-ацетил-цистеин, метионин и таурин. Эксперимент проводили на восьми группах мышей, получающих разработанные комбинации гепатопротекторов один раз в день в течение девяти дней, начиная за два дня до введения цисплатина (3.5mg/kg массы тела внутривенно один раз в день в течение пяти дней). После прекращения введения цисплатина продолжали гепатопротекцию в течение еще двух дней. Анализ результатов после прекращения лечения показал: цинк, фосфомицин и метионин были эффективными факторами для защиты от потери веса; фосфомицин и метионин были эффективными факторами для предотвращения поражения печени, селен, фосфомицин и тиосульфат натрия были эффективными факторами для предотвращения повышения АЛТ в сыворотке крови. С другой стороны, метионин был единственным эффективным фактором для предотвращения снижения уровня глутатиона в печени, цинк, селен и фосфомицин были эффективными факторами для профилактики повышенного уровня малонового диальдегида в печени. На основании данных, полученных в данном исследовании, оптимальную гепатопротекторную комбинацию при терапии цисплатином составляют селен, фосфомицин, метионин и таурин и цинк, селен, тиосульфат натрия и метионин. В заключение авторы отмечают, что каждый агент, используемый в данном исследовании, может играть положительную роль для предотвращения цисплатин-гепатотоксичности, однако, ни один из них не может играть решающую роль. Потенцирование действия для

предотвращения цисплатин-гепатотоксичности может быть достигнуто посредством комбинированного использования этих агентов [441].

В работах зарубежных авторов нет данных об использовании таурина в качестве гепатопротектора при лечении туберкулеза. Однако при изучении побочных эффектов противотуберкулезной терапии нередко указывается на снижение уровня таурина в организме больных. Например, китайскими учеными методом ядерного магнитного резонанса оценивался метабономический профиль мочи самцов крыс Вистар и его корреляция с традиционной оценкой токсичности препарата. Крысам перорально вводили изониазид по 0, 50, 100, 200 и 400 мг/кг массы животного на 3, 7 и 14 дней, соответственно. Как и ожидалось, гепатотоксичность была более выражена у крыс, получавших более высокие дозы и более длительное лечение изониазидом. Метабономические изменения коррелировали с результатами традиционной оценки токсичности и указывали на высокую токсичность препарата. Отмечено увеличение выведения таурина с мочой. Авторы считают, что гепатотоксичность, индуцированная изониазидом связана с нарушением функций митохондрий, снижением энергетического метаболизма в цикле трикарбоновых кислот и нарушением в метаболизма глюкозы и липидов [439].

Считается, что лекарственно-индуцированные повреждения печени ассоциированы с генерацией реактивных метаболитов, в первую очередь глутатиона. Было высказано предположение, что концентрация веществ, участвующих в синтезе глутатиона, при поражении печени уменьшена через сопряженные реакции. Для оценки уровня метаболитов, связанных с транссульфурационным путем исследовали уровень S-аденозилметионин, который является основным источником серы для глутатиона, в образцах крыс линии Sprague-Dawley. Таурин в моче был увеличен только в 3-х из 8 проб и в 4-х из 5 проб печени. Некоторые вещества, участвующие в транссульфурации, в том числе гуанидиоацетат N-метилтрансфераза,

глицин, N-метилтрансфераза, бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза и цистеин деоксигеназа были значительно снижены, в то время как метионин аденозил трансфераза II повысилась на 24 часа и коррелировала с уровнем креатина. Исследование показало, что введение гепатотоксинов вызывает метаболические и транскриптомные нарушения, влияющие на транссульфурационный путь и обмен глутатиона [513].

Российскими учеными проведено экспериментальное исследование целесообразности применения таурина во фтизиатрической практике в качестве компонента патогенетической терапии, повышающего резистентность организма и эффективность химиотерапии. В эксперименте на морских свинках показано, что при назначении таурина наблюдается увеличение его концентрации в плазме крови (с $5,3 \pm 2,3$ мкМоль/л до $83,1 \pm 5,4$ мкМоль/л) и в лейкоцитах (с $94,1 \pm 1,4$ мкМоль/л до $189,5 \pm 26,1$ мкМоль/л). Кроме того, отмечается повышение концентрации глутаминовой кислоты в плазме крови (с $63,0 \pm 12,6$ мкМоль/л до $414,5 \pm 56,8$ мкМоль/л) и в лейкоцитах (с $25,8 \pm 0,5$ мкМоль/л до $74,6 \pm 12,9$ мкМоль/л), восстановленного глутатиона в плазме крови возросло с $17,5 \pm 1,5$ мкМоль/л до $56,3 \pm 17,83$ мкМоль/л, в лейкоцитах - с $16,7 \pm 2,0$ мкМоль/л до $35,9 \pm 13,5$ мкМоль/л. В тоже время концентрация аргинина в плазме крови снижалась с $34,1 \pm 9,04$ мкМоль/л до $16,0 \pm 0,22$ мкМоль/л, в лейкоцитах - увеличивалась с нулевых значений до $5,9 \pm 2,6$ мкМоль/л. Авторы предполагают, что таурин может быть перспективен для клинического применения с целью профилактики заболевания у лиц с высоким риском развития туберкулеза, в том числе, возможно, для профилактики осложнений вакцинации БЦЖ у детей. Показано, что использование таурина при туберкулезе способствует существенному повышению антиоксидантного потенциала суммарной антиоксидантной активности плазмы крови, который вырос с $0,209 \pm 0,011$ мкМ/л,ч в контрольной группе до $2,679 \pm 0,312$ мкМ/л,ч) [212].

Итак, дефицит таурина в большей или меньшей степени наблюдается при многих заболеваниях, и, в частности, всегда при туберкулезе. В настоящее время можно говорить о важной роли его как модулятора многих патофизиологических процессов в организме человека. Есть основания считать, что достаточное потребление таурина и устранение его дефицита в организме позволят более эффективно бороться со многими острыми и хроническими заболеваниями и состояниями, связанными с нарушением обменных процессов. Применение таурина для лечения и профилактики осложнений противотуберкулезной химиотерапии в клинической практике не изучено, что и определило актуальность представленного исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

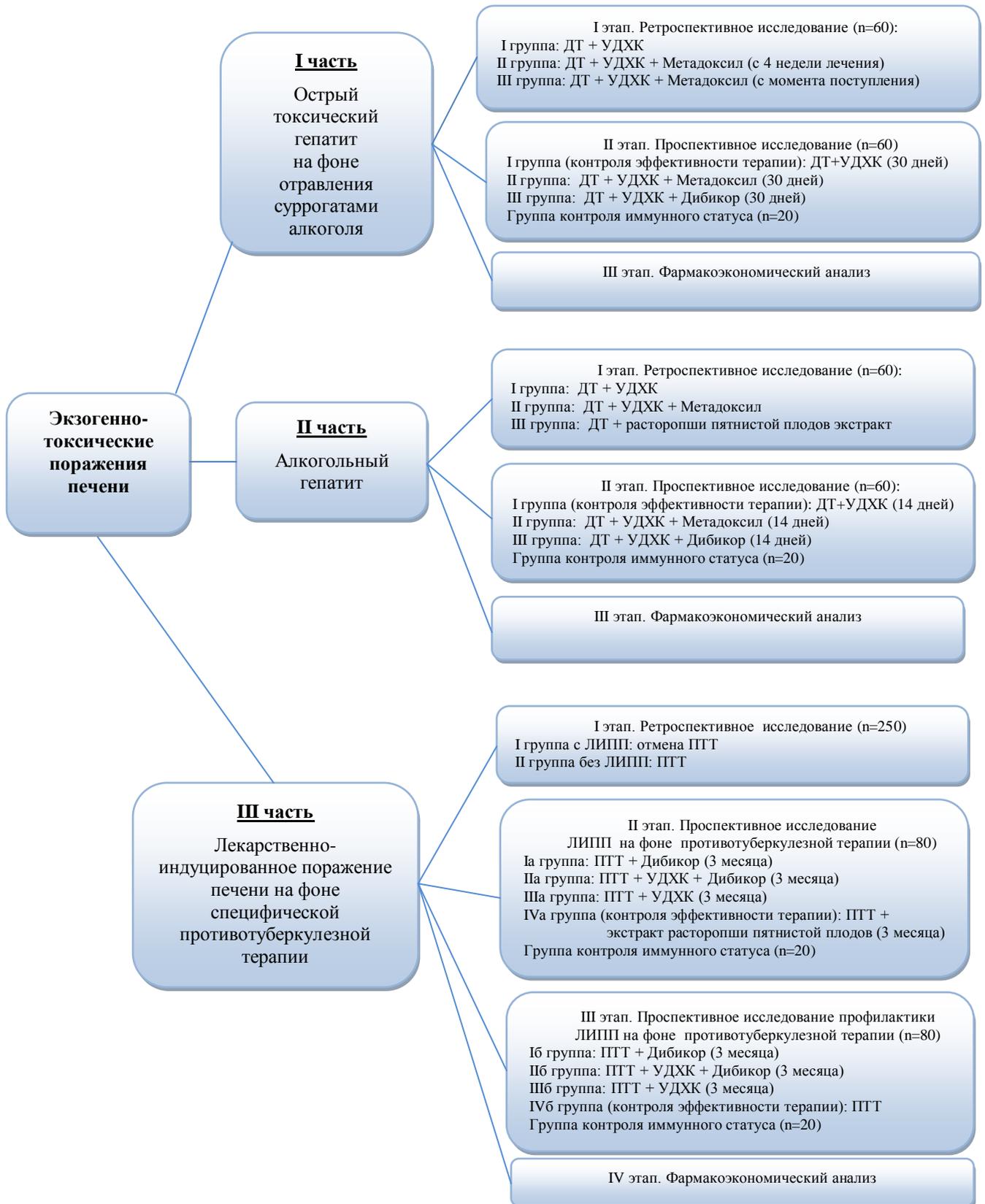


Рисунок 3. Дизайн исследования

2.1.1. Условия проведения исследования

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор и 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 РЭК 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 полное клинико-лабораторное обследование прошли 360 больных экзогенно-токсическим гепатитом.

1.2. Этапы и методы исследования

Исследование состояло из трех частей:

I часть: острый токсический гепатит, развившийся вследствие отравления суррогатами алкоголя

Первый этап: ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование.

Второй этап: клиническое сравнительное проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах.

Третий этап: фармакоэкономический анализ.

II часть: алкогольный гепатит

Первый этап: ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование.

Второй этап: клиническое сравнительное проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах.

Третий этап: фармакоэкономический анализ.

III часть: лекарственно-индуцированное поражение печени

Первый этап: ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование.

Второй этап: клиническое сравнительное проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах с целью лечения ЛИПП.

Третий этап: клиническое сравнительное проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах с целью профилактики ЛИПП.

Четвертый этап: фармакоэкономический анализ.

1.2.1. I часть. Острое токсическое поражение печени, развившееся вследствие отравления суррогатами алкоголя

I часть исследования посвящена изучению гепатопротекторных свойств и фармакодинамики оригинального отечественного препарата таурина (Дибикор) и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата

(Метадоксил) в терапии острого токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, и проведена в три этапа.

1.2.1.1. Первый этап. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации

На первом этапе проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации 60 пациентов с острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя, на базе гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГКБ СМП №25 г. Волгограда. Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Подтвержденный диагноз острого токсического гепатита, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя.
2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
3. Беременные или кормящие женщины.
4. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
5. Любое клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, заболевание соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца (III-IV стадии по классификации NYHA).

1.2.1.2. Второй этап. Клиническое проспективное контролируемое исследование в параллельных группах

На втором этапе проведено клиническое проспективное исследование в параллельных группах больных с острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя, в котором участвовали 60 пациентов ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда. Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Подтвержденный диагноз острого токсического гепатита, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя.
2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
3. Беременные или кормящие женщины.
4. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
5. Любое клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, заболевание соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца (III-IV стадии по классификации NYHA).

Для достижения целей исследования пациенты были рандомизированы на три группы по 20 человек.

I группа (контроля эффективности терапии) получала стандартную дезинтоксикационную терапию плюс УДХК 250 мг 2 раза в день (Урсосан (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика) без лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы.

II группа – в дополнение к стандартной терапии и УДХК получала пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат 600 мг/сут в/в (Метадоксил (Laboratory Baldacci S.p.A., Италия) с момента поступления в стационар.

III группа – в дополнение к стандартной терапии и УДХК получала таурин 500 мг 2 раза в день (Дибикор (ПИК-Фарма, РФ) с момента поступления в стационар.

Контрольную группу при изучении иммунного статуса больных с острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя, составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки. Из них 6 (30,0%) женщин и 14 (70,0%) мужчин в возрасте от 20 до 60 лет, средний возраст составил $39,16 \pm 21,96$ лет ($M \pm \sigma$). Группы были сопоставимы по полу ($\chi^2=0,084$, $p=0,773$) и возрасту ($t=0,410$, $p>0,1$).

1.2.1.3. Третий этап. Фармакоэкономический анализ

На третьем этапе проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с токсическим поражением печени, вызванным отравлением суррогатами алкоголя.

1.2.2. II часть. Алкогольное поражение печени

II часть исследования посвящена изучению гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина (Дибикор) и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (Метадоксил) в терапии алкогольного поражения печени и проведена в три этапа.

1.2.2.1. Первый этап. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ

На первом этапе проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации 60 больных алкогольным гепатитом, пациентов ГБУЗ «Волгоградский областной

клинический наркологический диспансер» и гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда.

Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Подтвержденный диагноз острого алкогольного гепатита.
2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
3. Беременные или кормящие женщины.
4. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
5. Любое клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, заболевание соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца (III-IV стадии по классификации NYHA).

1.2.2.2. Второй этап. Клиническое проспективное исследование в параллельных группах

На втором этапе проведено клиническое проспективное исследование в параллельных группах больных алкогольным гепатитом, в котором участвовали 60 пациентов ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер» и гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда.

Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Подтвержденный диагноз алкогольной болезни печени.

2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
3. Беременные или кормящие женщины.
4. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
5. Любое клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, заболевание соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца (III-IV стадии по классификации NYHA).

Для достижения целей исследования пациенты были рандомизированы на три группы по 20 человек.

I группу (контроля эффективности терапии) составили больные с алкогольным гепатитом, получающие стандартную дезинтоксикационную терапию совместно с УДХК 250 мг 2 раза в день (Урсосан) без дополнительных средств, влияющих на метаболические процессы.

II группа в дополнение к стандартной терапии и УДХК получала пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат 600 мг/сут в/в (Метадоксил) с момента поступления в стационар.

III группа в дополнение к стандартной терапии и УДХК получала препарат таурина 500 мг 2 раза в день (Дибикор) с момента поступления в стационар.

Контрольную группу при изучении иммунного статуса больных с алкогольным гепатитом составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки. Из них 5 (25,0%) женщин и 15 (75,0%) мужчин в возрасте от 20 до 56 лет, средний возраст составил $38,17 \pm 18,29$ лет ($M \pm \sigma$). Пациенты

основной и контрольной групп были сопоставимы по полу ($\chi^2=6,64$, $p=0,156$) и возрасту ($t=0,934$, $p>0,1$).

1.2.2.3. Третий этап. Фармакоэкономический анализ

На третьем этапе проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с алкогольным поражением печени.

2.2.3. III часть. Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии

III часть исследования посвящена изучению гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина (Дибикор) и УДХК (Урсосан) в терапии лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне специфической противотуберкулезной терапии, проведено в четыре этапа.

2.2.3.1. Первый этап. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации

На первом этапе проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации 250 больных туберкулёзом лёгких, пациентов ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер №1».

Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Наличие подтвержденного диагноза туберкулеза легких.
2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Злоупотребление алкоголем.

3. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
4. Беременные или кормящие женщины.
5. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
6. Любое клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, заболевание соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца (III-IV стадии по классификации NYHA).

Контрольную группу первого этапа исследования составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25» г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки. Среди них 8 (40,0%) женщины и 12 (60,0%) мужчин в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст которых составил $39,62 \pm 19,47$ лет ($M \pm \sigma$). Обследованные соматически были практически здоровы, не включались в исследование пациенты с заболеваниями почек и печени, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями и алкоголизмом.

2.2.3.2. Второй этап. Клиническое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах больных с ЛИПП

На втором этапе проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени, развившимся на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии, в котором приняли участие 80 пациентов, получавших лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2010 году.

Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Наличие подтвержденного диагноза туберкулеза легких.

2. Наличие подтвержденного диагноза лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне специфической противотуберкулезной терапии.
3. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
4. Возраст старше 18 лет.
5. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Злоупотребление алкоголем.
3. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
4. Беременные или кормящие женщины.
5. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
6. Любое клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, заболевание соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца (III-IV стадии по классификации NYHA).

Пациенты были рандомизированы на четыре группы по 20 человек:

Ia группа дополнительно получала в течение 3-х месяцев таурин (Дибикор) 500 мг 2 раза в день.

IIa группа – комбинацию таурина (Дибикор) 500 мг 2 раза в день и УДХК (Урсосан) 250 мг 2 раза в день) в течение 3-х месяцев.

IIIa группа – в течение 3-х месяцев УДХК 250 мг 2 раза в день.

У больных Ia, IIa, IIIa групп старались сохранить противотуберкулезную терапию в полном объеме, при отсутствии клинико-лабораторного улучшения состояния пациентов ее отменяли до снижения уровня трансаминаз.

В IVa группе (контроля эффективности терапии) химиотерапия в связи с лекарственным поражением печени отменялась до снижения уровня трансаминаз, назначался экстракт плодов расторопши пятнистой (Карсил (Sopharma, Болгария) в суточной дозе до 420 мг - по 1-4 драже 3

раза/сут, при необходимости дезинтоксикационная терапия по стандартам лечения, преднизолон, плазмаферез.

Контрольную группу при изучении иммунного статуса больных с лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки сопоставимых по полу и возрасту. Из них 8 (40,0%) женщины и 12 (60,0%) мужчин в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст которых составил $37,19 \pm 16,46$ лет ($M \pm \sigma$).

2.2.3.3. Третий этап. Клиническое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах с целью профилактики ЛИПП

На третьем этапе проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах больных с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавших противотуберкулезные препараты, в котором участвовали 80 пациентов, поступивших на лечение в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер №1» в 2010 году. Им было назначено лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109). В фазе интенсивной терапии все больные получали 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.

Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Наличие подтвержденного диагноза туберкулеза легких.
2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Злоупотребление алкоголем.
3. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
4. Беременные или кормящие женщины.
5. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
6. Любое клинически значимое гематологическое, метаболическое, эндокринное заболевание, заболевание соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца (III-IV стадии по классификации NYHA).

Пациенты были рандомизированы на четыре группы по 20 человек:

Iб группа профилактики дополнительно получала в течение 3-х месяцев таурин (Дибикор) 500 мг 2 раза в день.

IIб группа профилактики дополнительно получала комбинацию таурина 500 мг 2 раза в день и УДХК (Урсосан) 250 мг 2 раза в день) в течение 3-х месяцев.

IIIб группа сравнения получала в течение 3-х месяцев УДХК 250 мг 2 раза в день. IVб (контрольная) группа не получала дополнительных гепатопротективных средств.

Контрольную группу при изучении иммунного статуса больных с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавших противотуберкулезные препараты составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГКБ СМП № 25 г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки сопоставимых по полу и возрасту. Из них 8 (40,0%) женщины и 12 (60,0%) мужчин в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст которых составил $39,62 \pm 19,47$ лет ($M \pm \sigma$).

2.2.3.4. Четвертый этап. Фармакоэкономический анализ

На четвертом этапе проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина и УДХК у больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне специфической терапии.

2.3. Методы исследования

2.3.1. 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 пациента; изучение качества жизни по опроснику SF-36 (опросник качества жизни SF-36) (см. Приложение 1); анкетирование по опросникам CAGE (см. приложение 2), AUDIT (см. приложение 3), Мичиганскому алкогольному скрининг-тесту (см. приложение 4,5), Миннесотскому многопрофильному личностному опроснику (см. приложение 6,7) для подтверждения алкоголизации; определение выраженности энцефалопатии по тесту связи чисел. Всем больным проводился клинический и биохимический анализ крови, анализ крови на маркеры сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, коагулограмма, группа крови, резус-фактор по стандартам обследования. Дополнительно были исследованы показатели иммунного статуса: количество Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, иммунно-регуляторный индекс) и цитокинового профиля (ФНО-а, ИЛ-4, ИЛ-6).

Всем больным проводились рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением: размеров правой и левой долей печени, определение ее структуры и эхогенности, диаметра воротной и селезеночной вен, площади селезенки, диаметра холедоха, объема желчного пузыря, размеров поджелудочной железы, почек. Биопсия печени проводилась по показаниям.

2.3.2. Методы диагностики

2.3.2.1. Диагностика острого токсического поражения печени

При постановке диагноза острого токсического гепатита, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, использовались критерии, предложенные Е.А. Лужниковым (Лужников

Е.А., 2000), которые учитывают токсикологический анамнез (прием спиртосодержащих жидкостей), клинико-лабораторную картину заболевания [117].

Оценку тяжести поражения печени проводили по следующим методикам. По результатам биопсии печени определялся индекс гистологической активности гепатита по R.G. Knodell (1981), согласно которому выделяют четыре степени:

- минимальную (1-3 балла),
- слабовыраженную (4-8 баллов),
- умеренную (9-12 баллов),
- выраженную (13-18 баллов).

Выраженность фиброза печени оценивали по шкале METAVIR (1994), согласно которой выделяют четыре стадии фиброза:

- F0 – нет фиброза;
- F1 – портальный фиброз без наличия септ;
- F2 – портальный фиброз с редкими септами;
- F3 – множество септ без цирроза;
- F4 – цирроз.

В связи с тем, что в данном исследовании пункционная биопсия печени выполнялась не всем пациентам, оценка стадии фиброза печени проводилась по дискриминантной счетной шкале М. Bonacini (1997). К достоинствам этого способа следует отнести его неинвазивность, простоту и доступность применения в широкой клинической практике.

Проводилась комплексная оценка показателей, свидетельствующих об интенсивности фиброобразования печени: соотношение АлАТ/АсАТ, количество тромбоцитов и протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения. Далее проводилась оценка индекса фиброза путем суммирования баллов, диапазон оценки 0–11 баллов.

Индекс фиброза 0-3 соответствовал слабому фиброзу (F0-F1 по METAVIR), 4-6 – умеренный фиброз (F2-F3 по METAVIR) 7 и более – цирроз (F4 по METAVIR). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Классификационная дискриминантная счетная шкала M.Вонасини

Параметр	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО	<1,1	1,1-1,4	>1,4	-	-	-	-
АлАТ/АсАТ	>1,7	1,2-1,7	0,6-1,19	<0,6	-	-	-
Тромбоциты	>340	280-340	220-279	160-219	100-159	40-99	<40

По биохимическому варианту поражений печени выделяли три типа: 1 тип - с преобладанием гепатоцеллюлярного компонента, 2 тип - холестатический и 3 - смешанный тип, учитывая уровень АлАТ, щелочной фосфатазы и их соотношения (коэффициент R) [195]. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Определение типа поражения печени

Тип поражения печени	АлАТ	Щелочная фосфатаза	Коэффициент R (АлАТ/ЩФ)
Гепатоцеллюлярный	>2N	N	>5
Холестатический	N	>2N	<2
Смешанный	>2N	>2N	2<R<5

2.3.2.2. Диагностика алкогольного гепатита

Для диагностики хронической алкогольной интоксикации и расстройств, вызванных употреблением алкоголя, применяли тесты CAGE (см. приложение 2), AUDIT (см. приложение 3), Мичиганский алкогольный скрининг-тест (см. приложение 4,5), Миннесотский многопрофильный личностный опросник (см. приложение 6,7) [189,315]. Все вопросы теста равнозначны, требуют только альтернативного ответа, а итоговая оценка производится по совокупности положительных или

отрицательных ответов на каждый из поставленных вопросов. Отрицательные ответы на все вопросы либо предполагают действительно трезвеннический образ жизни, либо нежелание пациента дать искренние ответы. Тесты обладали достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Степень выраженности энцефалопатии оценивали с помощью цифрового теста связи чисел. Выраженность нейропатии оценивалась в соответствии с нейропатическим симптоматическим счетом по D. Ziegler [144]. Для этого заполнялся опросник, в котором анализировались наличие и выраженность симптомов нейропатии: парестезии, жжения, онемения, боли, судорог, гиперестезии в баллах: 0 – отсутствие симптома, 1 – наличие симптома, 2 – усиление симптоматики ночью. Общая сумма баллов составляет значение шкалы нейропатического симптоматического счета.

Для оценки степени тяжести поражения печени использовали следующие методы. Диагноз алкогольного цирроза печени устанавливали на основании данных алкогольного анамнеза, клинического, ультразвукового обследования, тестирования функциональной состоятельности печени и отсутствия гепатотропных вирусов.

Тяжесть больных с циррозом печени и прогноз эффективности их лечения оценивали с помощью шкалы Child, Turcotte в модификации Pugh (таблица 3) [263].

Таблица 3. Шкала Child, Turcotte в модификации Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	нет	Степень 1-2	Степень 3-4
Асцит	нет	транзиторный	торпидный
Уровень альбумина, г/л	>35	28-35	<28
Уровень билирубина, мкмоль/л	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Протромбиновый индекс, %	60-80	40-59	<39

По этой шкале выделяли цирроз печени класса А у больных, имеющих 5—6 баллов; класса В – 7-9 баллов; класса С – 10-15 баллов.

Для оценки эффективности терапии применяли дискриминантную функцию Maddrey [451] в модификации 1989 г.:

ДФм = 4,6 x (протромбиновое время пациента — протромбиновое время в контроле (сек)) + билирубин сыворотки (мкмол/л).

По литературным данным, функция Мадррея имеет низкую чувствительность и специфичность для определения вероятности летального исхода — 66,7 и 61,5%, соответственно [469], поэтому для оценки тяжести пациентов с токсическими гепатитами мы применяли также шкалу MELD (Mayo end-stage liver disease), благодаря которой возможно предсказывать смертность пациентов с циррозом печени по следующей формуле [306,333,443,532].

$$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Log}(\text{Креатинин мг/дл}) + 0,378 \times \text{Log}(\text{билирубин мг/дл}) + 1,120 \times \text{Log}(\text{МНО}) + 0,643.$$

На 7-й день лечения алкогольного гепатита, соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации по изучению печени (European association for the study of the liver) и Российской гастроэнтерологической ассоциации, оценивали ответ на терапию по шкале Lille с учетом возраста, динамики уровня креатинина и альбумина сыворотки, протромбинового времени. Уровень показателей выше 0,45 по шкале Lille расценивался как слабый ответ на терапию и высокий риск летального исхода [446].

2.3.2.3. Диагностика лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом

При постановке диагноза туберкулеза легких учитывались данные рентгенологического исследования органов грудной клетки, клинической картины заболевания, бактериологического и микроскопического анализа мокроты. Клиническая форма туберкулеза определялась на основании анализа результатов ретгенографии.

Для постановки диагноза лекарственно-индуцированного поражения печени и оценки функционального состояния печени применялся комплекс лабораторных исследований, включающий осмотр, сбор анамнеза, физикальное исследование, лабораторное и инструментальное исследование. Гепатотоксичность на фоне противотуберкулезной химиотерапии считали вероятной при повышении АлАТ в 2 раза выше нормы в условиях отсутствия альтернативного клинического диагноза. Диагноз лекарственного поражения печени устанавливали в соответствии с критериями *Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practic*, 2001 (см. приложение 8) [23]:

Для оценки вероятности связи поражения печени с приемом противотуберкулезных препаратов использовали критерий Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) (см. приложение 9) [503].

2.3.3. Оценка качества жизни пациентов

Качество жизни пациентов оценивали с помощью неспецифического опросника "SF-36 Health Status Survey" (см. Приложение 1) [555]. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту). 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
5. Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.
6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы

свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health - МН), характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH).

Составляющие шкалы:

- Физическое функционирование,
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
- Интенсивность боли
- Общее состояние здоровья

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – МН)

Составляющие шкалы:

- Психическое здоровье
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- Социальное функционирование
- Жизненная активность

2.3.4. Методы исследования цитокинового профиля

Наряду с общепринятым обследованием, всем участникам исследования дополнительно проводили определение «базального» уровня ФНО- α и ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для исследования образцы крови забирались у пациентов утром натощак, до первого приема лекарственных препаратов. В дальнейшем путем центрифугирования получали сыворотку, которую и использовали для постановки анализов. Сыворотку допускалось хранить в замороженном виде при температуре -40°C не дольше 6 месяцев, повторное использование однажды размороженной сыворотки не допускалось. Исследование проводилось до начала лечения и по его окончании.

2.3.4.1. Методика определения концентрации ФНО- α

Концентрация ФНО- α в сыворотке крови определялась с использованием набора реагентов для количественного определения ФНО- α в биологических жидкостях и культуральных средах человека производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ. В принципе метода лежит «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа, в котором используются два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ФНО- α . Одно из них иммобилизовано на твердой фазе, второе конъюгировано с биотином. На первой стадии ФНО- α из калибровочных и исследуемых проб связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии иммобилизованный ФНО- α взаимодействует с антителами, мечеными биотином. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству ФНО- α в исследуемом образце. Чувствительность метода - 2 пг/мл. Диапазон измерения 0-250 пг/мл.

Перед постановкой проб набор реагентов и образцы сывороток размораживались и нагревались до $18-25^{\circ}\text{C}$ окружающим воздухом в течение 30 минут. В лунки вносили по 100 мкл предварительно

разведенные буферным раствором в соотношении 1:1 контрольные образцы и исследуемые сыворотки, которые инкубировались в течение 120 минут при комнатной температуре в автоматическом шейкер-инкубаторе (Elmi, Латвия) при 700 RPM.

После инкубации стрипы 5-кратно промывались с помощью автоматического промывающего устройства BioRad 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина 1:25, как рекомендовано производителем набора реагентов.

Далее в лунки вносился раствор конъюгата №1 – 100 мкл биотинилированных антител к ФНО- α . Инкубация планшетов проводилась под пленкой в течение 60 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 RPM. Промывка осуществлялась пятикратно 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина.

На следующем этапе в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора конъюгата №2 – стрептавидин-пероксидазы хрена. Инкубация осуществлялась в шейкере при 700 RPM при комнатной температуре в течение 30 минут. Промывка проводилась пятикратно 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением Твина.

Затем в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора тетраметил-бензоата, с добавлением субстратного буферного раствора в концентрации, указанной производителем. Планшеты инкубировались в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 30 минут.

Остановка реакции производилась добавлением 100 мкл раствора стоп-реагента и измерялась оптическая плотность растворов в лунках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм в течение 15 минут после остановки реакции относительно воздуха. Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ФНО- α : 0 пг/мл, 5 пг/мл, 12,5 пг/мл, 25 пг/мл, 62,5 пг/мл, 125 пг/мл и 250

пг/мл (ось абсцисс). Используя калибровочную кривую, в дальнейшем по значениям оптической плотности определяли концентрацию ФНО- α в исследуемых образцах сыворотки крови.

2.3.4.2. Методика определения концентрации ИЛ-4

Для определения содержания ИЛ-4 в сыворотке крови использовался набор реагентов для его количественного определения в биологических жидкостях и культуральных средах человека производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ. Метод является «сэндвич»-вариантом твердофазного иммуноферментного анализа, в котором используются два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИЛ-4. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе, второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии ИЛ-4 из калибровочных и исследуемых проб связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии иммобилизованный ИЛ-4 взаимодействует с конъюгатом антител, меченных пероксидазой. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству ФНО- α в исследуемом образце. Чувствительность метода - 0,4 пг/мл. Диапазон измерения 0-100 пг/мл.

Перед постановкой проб набор реагентов и образцы сывороток размораживались и нагревались до 18-25°C окружающим воздухом в течение 30 минут. В лунки вносились предварительно разведенные буферным раствором в соотношении 1:1 контрольные образцы и исследуемые сыворотки (по 100 мкл), инкубировались в течение 120 минут при комнатной температуре в автоматическом шейкер-инкубаторе (Elmi, Латвия) при 700 RPM.

После инкубации стрипы пятикратно промывались с помощью автоматического промывающего устройства BioRad 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением Твина 1:25, как рекомендовано производителем набора реагентов.

Далее в лунки вносился раствор конъюгата №1 – биотинилированные антитела к ИЛ-4 - в количестве 100 мкл. Стрипы инкубировались под пленкой в течение 60 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 RPM, затем пятикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина.

Затем в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора конъюгата №2 – стрептавидин-пероксидаза хрена. Стрипы инкубировались в шейкере при комнатной температуре в течение 30 минут, затем пятикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина.

На следующем этапе в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора тетраметилбензоата, с добавлением субстратного буферного раствора в концентрации, указанной производителем. Стрипы инкубировались в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакция останавливалась добавлением 100 мкл раствора стоп-реагента и измерялась оптическая плотность растворов в лунках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм в течение 15 минут после остановки реакции относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ИЛ-4: 0 пг/мл, 5 пг/мл, 10 пг/мл, 20 пг/мл, 50 пг/мл, 100 пг/мл и 200 пг/мл (ось абсцисс). В дальнейшем концентрацию ИЛ-4 в исследуемых образцах сыворотки крови определяли, ориентируясь на значения оптической плотности калибровочной кривой.

2.3.4.3. Методика определения ИЛ-6

Для определения содержания ИЛ-6 в сыворотке крови использовался набор реагентов для его количественного определения в биологических жидкостях и культуральных средах человека производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ. Перед постановкой проб набор реагентов и образцы сывороток размораживались и нагревались до 18-25 градусов окружающим воздухом в течение 30 минут. Чувствительность метода - 1 пг/мл. Диапазон измерения 0-500 пг/мл.

В лунки вносились предварительно разведенные буферным раствором в соотношении 1:1 контрольные образцы и исследуемые сыворотки (по 100 мкл), инкубировались в течение 120 минут при комнатной температуре в автоматическом шейкер-инкубаторе (Elmi, Латвия) при 700 RPM. Затем стрипы пятикратно промывались с помощью автоматического промывающего устройства BioRad 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина 1:25, как рекомендовано производителем набора реагентов.

На следующем этапе в лунки вносился раствор конъюгата №1 – биотинилированные антитела к ИЛ-6 - в количестве 100 мкл. Планшеты инкубировались под пленкой в течение 60 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 RPM, затем пятикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением Твина.

Затем в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора конъюгата №2 – стрептавидин-пероксидазы хрена. Инкубация проводилась в шейкере при 700 RPM при комнатной температуре в течение 30 минут, затем стрипы пятикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина.

Далее в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора тетраметилбензоата с добавлением субстратного буферного раствора в указанной производителем концентрации. Планшеты инкубировались в

защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 30 минут.

Реакция останавливалась добавлением 100 мкл раствора стоп-реагента и измерялась оптическая плотность растворов в лунках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм в течение 15 минут после остановки реакции относительно воздуха.

Определение концентрации ИЛ-6 в исследуемых образцах сыворотки крови проводили, измеряя оптическую плотность раствора по калибровочной кривой. Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ИЛ-6 (ось абсцисс).

2.3.5. Иммунофенотипирование лимфоцитов

Определение субпопуляционного состава циркулирующих лимфоцитов периферической крови являлось одним из важнейших исследований при оценке иммунного статуса. Фенотипирование циркулирующих лимфоцитов периферической крови выполняли с помощью метода проточной цитофлуориметрии с использованием стандартной панели, состоящей из антител к мембранным антигенам CD3, CD4, CD8 и CD16 меченных флуорохромами FITC, PE (Набор реагентов FACS Count Reagent Kit, США).

Принцип метода, использованный в работе, основывается на способности моноклональных антител, меченных флуорохромом, избирательно связываться с определенными рецепторными структурами, специфичными для разных субпопуляций лимфоцитов.

Ход определения: В каждую из двух пробирок с реагентами вносили по 50 мкл цельной крови. Встряхивали в вертикальном положении на вортексе (Elmi, Латвия) в течение 5 сек. Инкубировали пробирки при

комнатной температуре (20-25⁰С) в течение 1-2 часов. Затем вносили по 50 мкл фиксирующего раствора (5% раствор формальдегида на фосфатно-солевом буфере) в каждую пробирку с реагентами и встряхивали на вортексе в вертикальном положении в течение 5 сек.

Анализ проводили на проточном цитофлюориметре FACS Count (Becton Dickinson, США). Подсчет меченых лимфоцитов осуществлялся за счет флуоресценции освещенного светом определенной длины волны флуорохрома, которая регистрировалась проточным цитофлюориметром.

2.3.6. Фармакоэкономическое исследование. Анализ «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis).

На всех этапах нашего исследования проводился фармакоэкономический анализ. В качестве метода оценки экономической эффективности проводимой терапии был выбран анализ «затраты-эффективность» [28].

Для анализа использовались прямые и непрямые медицинские и прямые немедицинские затраты, а именно стоимость курсовой терапии и койко/дня стационарного лечения больных туберкулезом. Стоимость лекарственной терапии рассчитывали в рублях по официальным тарифам, действующим в России, и ценам на лекарственные препараты по г. Волгограду. Поэтому различия в затратах выражались в размере средств, затраченных на необходимое количество лекарственных препаратов на курс терапии с учетом стоимости стационарного лечения. Расчеты производились по формуле:

$$CEA = (DC+IC) / Ef,$$

где CEA - соотношение «затраты-эффективность» - показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, IC (indirect cost) – непрямые затраты, DC (direct cost) - прямые затраты, Ef (effectiveness) - эффективность лечения. В качестве критерия эффективности использовали процент больных, у которых противотуберкулезная терапия не отменялась

и сохранялась ее интенсивность, с учетом длительности стационарного лечения. Более приемлемой с экономической точки зрения считалась схема терапии, которая характеризовалась меньшими затратами на единицу эффективности [272]. Расчет стоимости схемы лечения проводили за период наблюдения.

2.3.7. Статистическая обработка результатов

Результаты клинического обследования пациента заносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента. Обработка результатов исследования, в зависимости от характера распределения, проводилась методами параметрической и непараметрической статистики [109,130,405].

Статистическую обработку результатов проводили методом параллельных рядов вариационной статистики с вычислением среднего арифметического (M), стандартного отклонения σ , и ошибки среднего арифметического (m). При неправильном распределении определяли медиану (Me) и межквартильный размах. Достоверность различий данных при правильном распределении рассчитывали с использованием t - критерия Стьюдента, при неправильном распределении – при помощи U -критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, при этом, как известно, вероятность различий составляет 95%. Корреляционный анализ осуществляли по методу Pearson. При достоверности $p < 0,05$ и $r < 0,3$ взаимосвязь параметров считали слабой, при $p < 0,05$ и $r > 0,6$ взаимосвязь расценивалась как сильная [479].

Для определения достоверности различия совокупностей, представленных относительными величинами (долями, процентами), также использовался критерий Стьюдента [130].

При малом размере исследуемых выборок (от 3 до 19) использовались критические значения t -критерия по J.H. Zar [579].

Значение данной поправки t_z устанавливалось из предлагаемых автором таблиц для $p < 0,05$ (от 3,2 до 2,1).

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».

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. I часть: результаты исследования гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в терапии острого токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя

3.1.1. Первый этап: результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа первичной медицинской документации больных острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя

На этом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 60 пациентов гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда с острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунке 4.

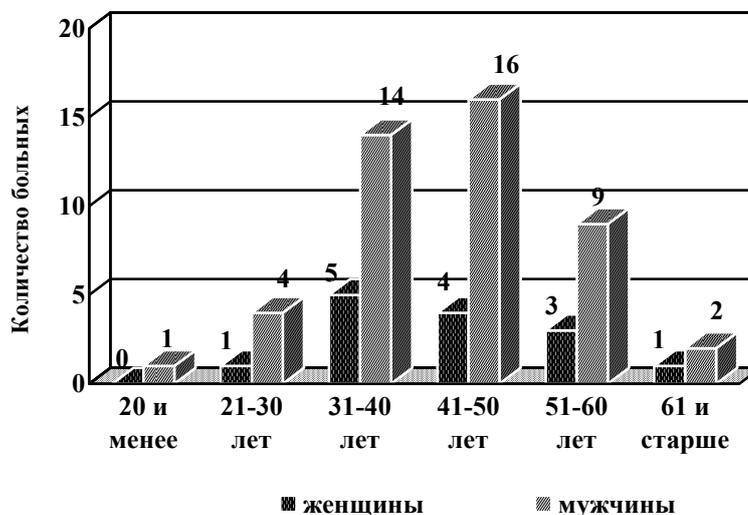


Рисунок 4. Распределение больных острым токсическим гепатитом по возрасту и полу

Из рисунка видно, что среди обследованных было 46 мужчин (76,67%) и 14 женщин (23,33%) в возрасте от 18 до 64 лет, при этом 39 пациентов (65,0%) не работали и лишь 34 (56,67%) подтвердили прием

спиртосодержащих жидкостей. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $42,7 \pm 22,6$ лет.

Поводом для обращения у 57 пациентов (95,0%) послужило появление желтухи. Длительность желтушного синдрома при поступлении у большинства больных не превышала 10 дней. Данные представлены на рисунке 5.

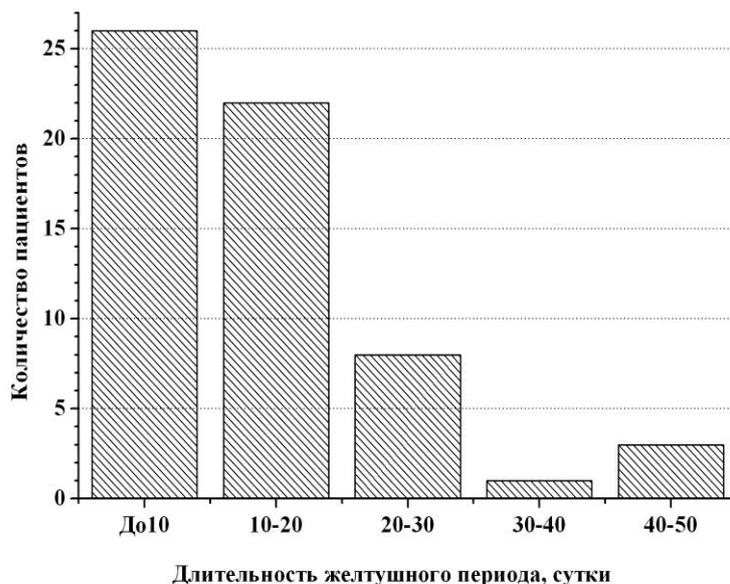


Рис. 5. Распределение больных острым токсическим гепатитом по длительности желтушного периода

Кроме того, при поступлении больными предъявлялись жалобы на тяжесть в правом подреберье, кожный зуд. В первые дни в клинике, несмотря на проводимое лечение, количество пациентов с жалобами на зуд кожи возросло до 45 (75,0%). Объективно у большинства больных (90%) отмечалась гепатомегалия. Более чем у половины пациентов наблюдалось снижение цифр гемоглобина (латентная анемия), из них у 3 больных (5%) отмечена анемия легкой степени тяжести, почти у трети пациентов (28,33%) при первичном обследовании выявлен относительный лейкоцитоз. Распространенность клинических симптомов острого токсического гепатита представлена в таблице 4.

Таблица 4. Частота выявления клинических симптомов острого токсического гепатита

Симптомы	Абсолютное число	%
Кожный зуд	36	60%
Тяжесть в правом подреберье	34	56,67%
Желтуха	57	95%
Гепатомегалия	54	90%
Цитолиз	31	51,67%
Холестаз	60	100%
Анемия	29	48,33%
Лейкоцитоз	17	28,33%
Повышение уровня α -амилазы	28	46,67%
Снижение уровня креатинина	32	53,33%
Уробилин	60	100%

Были исследованы биохимические показатели крови на момент поступления. Обращал на себя внимание выраженный холестаз. Более чем у половины пациентов отмечалось увеличение общего билирубина выше 200 мкмоль/л (37 пациентов (61,67%), у 25% больных он достигал уровня 380 мкмоль/л и выше, что значительно превышает верхний предел референтного интервала (20,5 мкмоль/л). Увеличение уровня билирубина было преимущественно за счет прямого билирубина – у половины всех пациентов показатели его выше 157 мкмоль/л, а у 25% - он превышал 270 мкмоль/л. Анализ показал, что у половины поступивших больных уровень щелочной фосфатазы выше 258,0 Ед/л, а у четверти больных он превышал 300,0 Ед/л, сывороточного холестерина у 50% больных достигал уровня 12,0 ммоль/л, а в 25% случаев – выше 18 ммоль/л. Синдром цитолиза проявлялся в преимущественном повышении активности АлАТ – более 80 Ед/л у 51,67% пациентов, что выше границы верхнего предела референтного интервала.

Уровень общего белка и показатель протромбинового индекса на момент поступления были снижены, что говорит о нарушении синтетической функции печени. При поступлении отмечалось увеличение показателей α -амилазы у 46,67% пациентов и снижение уровня креатинина ниже 48 мкмоль/л более чем у половины пациентов. Показатели тимоловой пробы и мочевины у основной группы больных не превышали границы верхнего предела референтного интервала. У всех 100% пациентов при поступлении выявлялся уробилин. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Исходный уровень лабораторных показателей у больных токсическими гепатитами, вызванных отравлением суррогатами алкоголя

Показатель	Min	Max	Медиана	Персентили	
				2,5%	97,5%
Гемоглобин	89	151	119	95,7	144,2
Эритроциты	2,4	4,9	3,95	3,09	4,57
Лейкоциты	3,5	16,3	7,5	4,5	11,1
Протромбиновый индекс	68	100	88	75	100
Общий билирубин	21,5	489,3	190	60	393
Прямой билирубин	9,4	362,8	157	49	270
АлАТ	58,19	192,37	99,15	80,44	169,07
Общий белок	55,2	88,5	68,5	57,5	82,5
Щелочная фосфатаза	141,2	435,8	298,05	183,90	394,92
α -Амилаза	74,0	277,5	141,8	95,0	223,0
Мочевина	2,5	8,0	4,40	2,90	7,50
Тимоловая проба	2	9	2,40	2,0	7,22
Холестерин	5,9	25,9	12,1	7,1	18,0
Креатинин	26	123	48,5	19,0	78,4

При ультразвуковом исследовании печени в 100% случаев отмечалось диффузное увеличение эхогенности печени, увеличение размеров правой (75%) и левой (76,67%) долей печени и размеров селезенки (10%), расширение портальной вены, асцит у 30 пациентов (50%). По результатам фиброгастродуоденоскопии, проведенной на основании жалоб 36 пациентов (60%) на боли в эпигастрии, у 21 больного (35,0%) выявлен кандидомикоз пищевода и эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта, варикозное расширение вен пищевода у 38 больных (63,33%).

В ходе исследования было изучено распределение пациентов по степени тяжести течения острого токсического гепатита. Данные представлены в таблице 6. Из таблицы видно, что преобладали больные со средней степенью тяжести заболевания (48,33%).

Таблица 6. Распределение больных острым токсическим гепатитом по тяжести течения заболевания по дискриминантной функции Maddrey

Степень тяжести гепатита	Абсолютное число больных (n)	%
Легкая (индекс Maddrey < 24)	15	25%
Средняя (24 < индекс Maddrey < 32)	29	48,33%
Тяжелая (индекс Maddrey > 32)	16	26,67%
Итого	60	100,0%

В ходе исследования было изучено влияние на тяжесть течения острого токсического гепатита, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, наличия в анамнезе алкогольной болезни печени. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Распределение больных острым токсическим гепатитом по степени тяжести в зависимости от наличия алкогольной болезни печени

Степень тяжести	Больные с алкогольной болезнью печени, n (%)	Больные без алкогольной болезни печени, n (%)
Легкая (индекс Maddrey < 24)	4 (6,67%)	11 (18,33%)
Средняя (24 < индекс Maddrey < 32)	25 (41,67%)	4 (6,67%)
Тяжелая (индекс Maddrey > 32)	14 (23,33%)	2 (3,33%)
Итого	43 (71,67%)	17 (28,33%)

Из таблицы видно, тяжелое течение острого токсического гепатита статистически значимо чаще развивалось на фоне уже имеющейся алкогольной болезни печени ($\chi^2=19,954$, $p<0,0001$).

У большинства больных включенных в исследование на этом этапе выявлен цирроз печени (38 пациентов (63,33%)). Результаты оценки тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh представлены на рисунке 6.

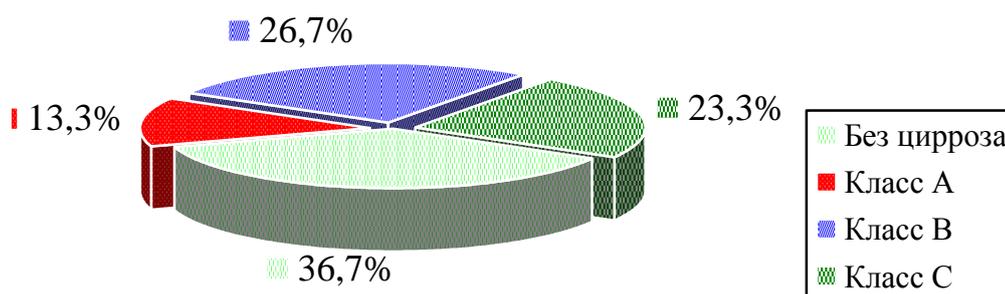


Рисунок 6. Распределение больных острым токсическим гепатитом по шкале Child-Pugh

Из рисунка видно, что у 22 больных (36,67%) острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя, не

выявлено цирроза печени, у 8 пациентов наблюдался цирроз класса А, у 16 больных класса В, у 14 больных класса С.

Все больные с момента поступления и в течение всего срока пребывания в стационаре получали дезинтоксикационную терапию в объеме 1600 мл в сутки. Внутривенно вводились раствор глюкозы 400 мл, изотонический раствор 200 мл, адеметионин 400. Начальная доза преднизолона составляла 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, лактулоза 30-40 мл в сутки. Количество сеансов плазмофереза 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 10 мл (600 мг), растворенного 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. Изначальный 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 с острым токсическим гепатитом, которым при недостаточной эффективности стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК, через 4 недели после ее начала, назначался пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат. Уровень общего билирубина при поступлении в данной группе у половины пациентов был выше 240 мкмоль/л.

III-ю группу составили истории болезни 20 больных острым токсическим гепатитом, получавшие с момента поступления в стационар в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК, пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат. Уровень общего билирубина при поступлении у половины пациентов был выше 270 мкмоль/л. Различия по уровню общего билирубина были статистически значимыми между I и II группами (* $p < 0,05$ по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони).

Различия по уровню общего билирубина были статистически значимыми между I и II группами (* $p < 0,05$ по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони). Данные представлены на рисунке 7.

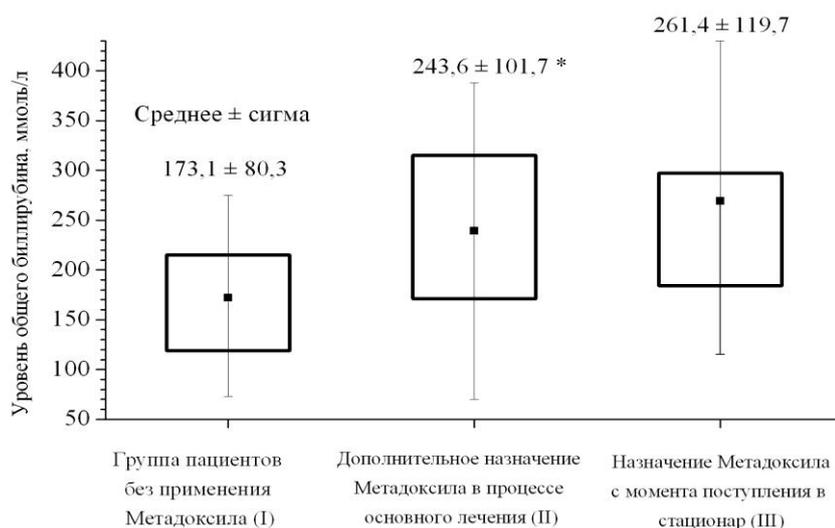


Рисунок 7. Исходный уровень общего билирубина в группах

В соответствии с рекомендациями EASL и Российской гепатологической ассоциации была проведена оценка ответа на терапию через 7 дней от начала лечения по индексу Lille. Выявлено, что 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 данных 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 ($\chi^2=2,5$, $p=0,1138$). Данные представлены на рисунке 8.



Рисунок 8. Частота ответа на терапию на 7 сутки лечения

В ходе исследования была проведена оценка влияния пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в терапии острого токсического гепатита на фоне отравления суррогатами алкоголя на степень тяжести повреждения печени. В I группе на фоне стандартной детоксикационной терапии острого токсического гепатита без применения пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата наблюдалась положительная, но недостоверная динамика по уровню общего билирубина (от $173,1 \pm 18,42$ до $121,7 \pm 35,4$ мкмоль/л) ($t=1,29$, $p=0,1$) и числу выписавшихся из стационара.

Во II группе базисная детоксикационная терапия не давала положительного эффекта вне зависимости от повышения дозы преднизолона и увеличения количества сеансов плазмафереза. После добавления пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата на 4 неделе пребывания в стационаре у пациентов II группы проявилась недостоверные, но положительные тенденции, аналогичные динамике общего билирубина в III группе: от $243,6 \pm 23,33$ до $149,8 \pm 39,7$ мкмоль/л ($t=2,04$, $p>0,05$).

В III группе дополнение стандартной детоксикационной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом с момента поступления в

стационар позволило получить стабильную достоверную динамику снижения общего билирубина: от $261,4 \pm 27,45$ до $112,9 \pm 47,1$ мкмоль/л ($t=2,72$, $p<0,02$). Скорость снижения билирубина в этой группе достоверно превышала скорость в I группе. Отметим также, что динамика снижения билирубина была более предсказуема для пациентов III группы. Данные представлены на рисунке 9.

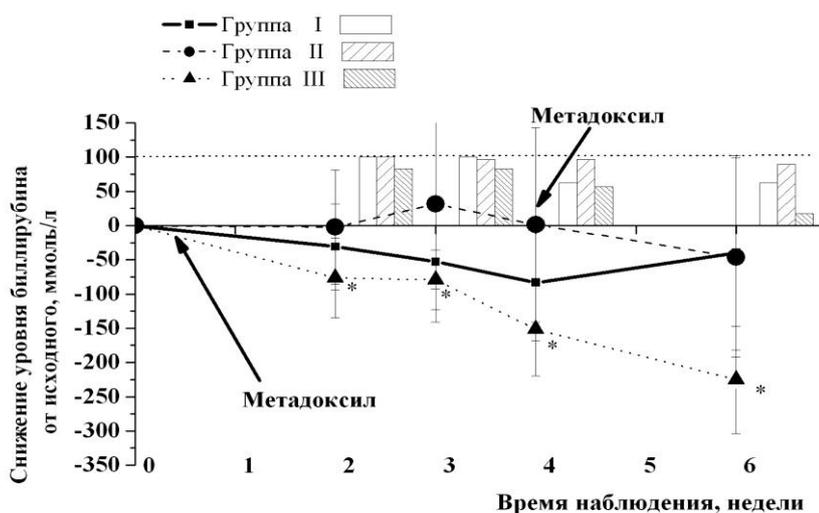


Рисунок 9. Динамика уровня общего билирубина на фоне лечения

Была изучена динамика показателей индекса Maddrey на фоне лечения с момента поступления в стационар и до выписки пациентов. Полученные данные продемонстрировали те же тенденции. Во всех наблюдаемых группах в результате лечения отмечалось снижение выраженности поражения печени 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 ($t=3,16$, $p<0,01$). Динамика в I группе была недостоверной ($t=1,74$, $p>0,05$), во II группе наблюдались позитивные тенденции, но они были недостоверными ($t=2,04$, $p>0,05$). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Эффективность схем терапии острого токсического гепатита на фоне отравления суррогатами алкоголя (по индексу Maddrey ($M \pm m$))

I группа (дезинтоксикационная терапия + УДХК) (n=20)	
До лечения	24,1±2,5
После лечения	16,9±3,3
Достоверность	t=1,74, p>0,05
II группа (дезинтоксикационная терапия + УДХК + пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат с 4 недели терапии) (n=20)	
До лечения	32,1±3,9
После лечения	20,1±4,4
Достоверность	t=2,04, p>0,02
III группа (дезинтоксикационная терапия + УДХК + пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат с момента поступления) (n=20)	
До лечения	34,6±3,7
После лечения	16,2±4,5
Достоверность	t=3,16, p<0,01

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). Длительность пребывания пациентов в стационаре достоверно коррелировала с показателями общего и прямого билирубина при поступлении – чем выше показатели билирубина, тем

дольше сроки пребывания в стационаре (коэффициент корреляции Спирмена для общего билирубина $r=0,56$, для прямого билирубина $r=0,59$). Корреляции других показателей с длительностью пребывания пациентов в стационаре были статистически не значимы.

Летальный исход наблюдался в 8,33% случаев (5 пациентов из 60 больных острым токсическим гепатитом). Из них 4 больных (20%) из I группы, 1 (5%) – из II группы, среди пациентов III группы, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат с момента поступления в стационар, летальных исходов не наблюдалось. Данные представлены на рисунке 10.

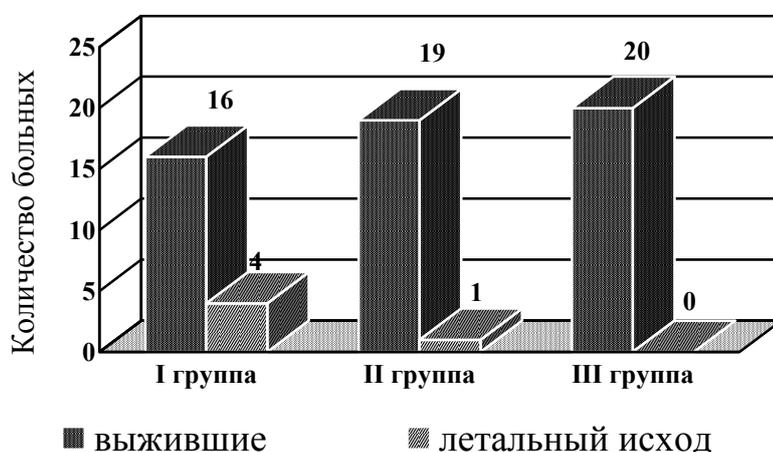


Рисунок 10. Частота летальных исходов на фоне лечения

Как видно из рисунка, дополнение стандартной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом снижало частоту летальных исходов ($\chi^2=5,67$, $p=0,05$). Необходимо отметить, что степень тяжести поражения печени у погибших из I группы была статистически значимо ниже, чем из II группы (по индексу Мадррея $25,7\pm 1,5$ и $32,0\pm 0,0$, соответственно ($t=4,2$, $p=0,05$) и по шкале MELD $7,3\pm 1,1$ и $12\pm 0,0$ ($t=4,27$, $p=0,05$). При посмертном гистологическом исследовании ткани печени выявлен выраженный внутripеченочный холестаз с явлениями жировой или баллонной дистрофии гепатоцитов, инфильтрация портальных трактов и очаговые некрозы.

Таким образом, из приведенных данных видно, что среди больных острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя, преобладали мужчины трудоспособного возраста, со средней степенью тяжести поражения печени. Наиболее частыми симптомами токсического поражения печени суррогатами алкоголя были синдром холестаза, гепатомегалия, наличие уробилина. Явления холестаза превалируют в клинике заболевания и обуславливают резистентность к стандартной дезинтоксикационной терапии. Дополнение ее пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом 10 мл (600 мг), растворенным в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки, позволило снизить выраженность клинических и лабораторных показателей поражения печени, уменьшить длительность стационарного лечения и число летальных исходов. Наилучшие результаты терапии получены при назначении пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата с момента поступления в стационар. Побочных эффектов применения препарата не наблюдалось.

3.1.2. Второй этап: результаты сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования в параллельных группах больных с острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя

На данном этапе с целью изучения гепатопротекторных свойств пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина и сравнения их эффективности обследовано 60 больных острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя.

Среди обследованных 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 прием спиртосодержащих жидкостей. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $42,2 \pm 23,7$ лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунке 11.

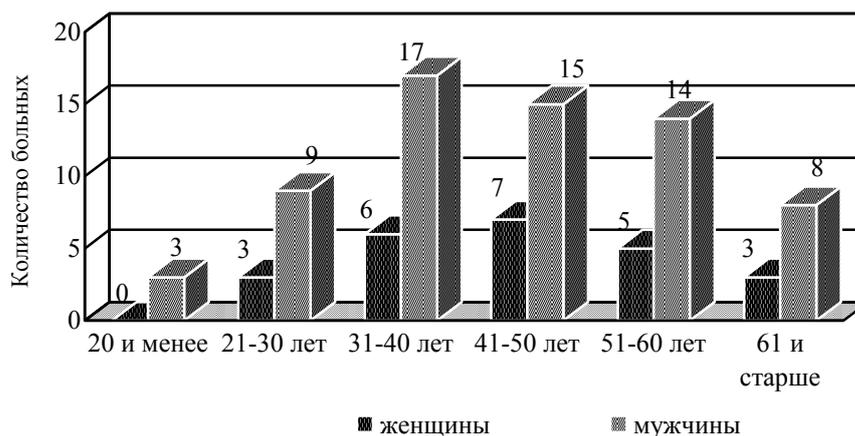


Рисунок 11. Распределение больных острым токсическим гепатитом вследствие отравления суррогатами алкоголя по возрасту и полу

Больные острым токсическим гепатитом были рандомизированы на три группы по 20 человек сопоставимые по полу и возрасту. I группа (контроля эффективности терапии) получала стандартную дезинтоксикационную терапию плюс УДХК 250 мг 2 раза в день без лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы. II группа – в дополнение к стандартной терапии и УДХК получала пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат 600 мг/сут в/в с момента поступления в стационар. III группа – в дополнение к стандартной терапии и УДХК получала таурин 500 мг 2 раза в день с момента поступления в стационар. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9. Распределение пациентов по полу и возрасту при рандомизации групп

Показатели	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)	Достоверность
Пол				
Женщины	6	8	10	$\chi^2=1,67, p=0,44$
Мужчины	14	12	10	
Возраст	41,9±20,3	43,8±21,8	42,6±22,7	p>0,1

После рандомизации было проведено сравнение групп по исходным (на момент поступления в стационар) лабораторным показателям. Анализ показал, что отличия групп по учитываемым параметрам были статистически не значимы ($p > 0,1$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Лабораторные показатели в группах при поступлении

Показатели	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,21 \pm 0,23	3,07 \pm 0,25	3,18 \pm 0,29
Гемоглобин (г/л)	110,71 \pm 10,2	101,98 \pm 12,8	109,27 \pm 13,1
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	12,14 \pm 1,1	12,68 \pm 1,3	12,37 \pm 1,4
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	178,57 \pm 20,7	163,31 \pm 18,2	169,28 \pm 19,4
Цветной показатель	1,08 \pm 0,09	1,07 \pm 0,08	1,04 \pm 0,09
АлАТ (ед/л)	101,17 \pm 22,8	112,37 \pm 25,7	105,39 \pm 29,1
АсАТ (ед/л)	112,73 \pm 24,3	123,78 \pm 26,5	114,82 \pm 25,7
Щелочная фосфатаза (ед/л)	267,15 \pm 17,5	289,41 \pm 18,3	298,38 \pm 16,2
ГГТ (ед/л)	112,19 \pm 27,4	126,38 \pm 25,7	118,24 \pm 28,2
Альбумин (г/л)	29,6 \pm 3,7	30,1 \pm 3,9	28,7 \pm 4,1
Общий билирубин (мкмоль/л)	189,8 \pm 33,7	199,7 \pm 27,6	207,1 \pm 39,9
Креатинин (мкмоль/л)	117,3 \pm 33,7	133,9 \pm 26,4	122,9 \pm 28,3
Глюкоза (ммоль/л)	6,9 \pm 0,9	7,4 \pm 1,3	7,1 \pm 0,8
МНО	1,36 \pm 0,12	1,39 \pm 0,14	1,41 \pm 0,15

После рандомизации пациентов на группы также было проведено их сравнение по длительности и тяжести алкогольного анамнеза, тяжести токсического гепатита, которую оценивали с помощью прогностических индексов Maddrey и MELD, шкале AUDIT, ABIC.

Анализ показал отсутствие достоверных отличий ($p > 0,1$). Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11. Сравнение групп по тяжести поражения печени 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)	14,5±1,92	17,27±1,87	16,31±2,1
Количество алкоголя (грамм/сут)	73,31±12,1	86,42±11,9	79,37±15,8
AUDIT (баллы)	14,22±1,8	16,67±1,9	15,92±2,2
ABIC (баллы)	21,95±2,4	24,72±2,8	23,81±3,1
Индекс Маддрей (баллы)	31,61±3,9	33,39±3,8	32,14±3,8
MELD (баллы)	14,2±1,8	16,7±1,8	14,9±1,9

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. Было проведено сравнение групп по длительности желтушного периода, которое не выявило достоверных отличий между группами ($\chi^2=5,827$, $p=0,44$). Данные представлены на рисунке 12.

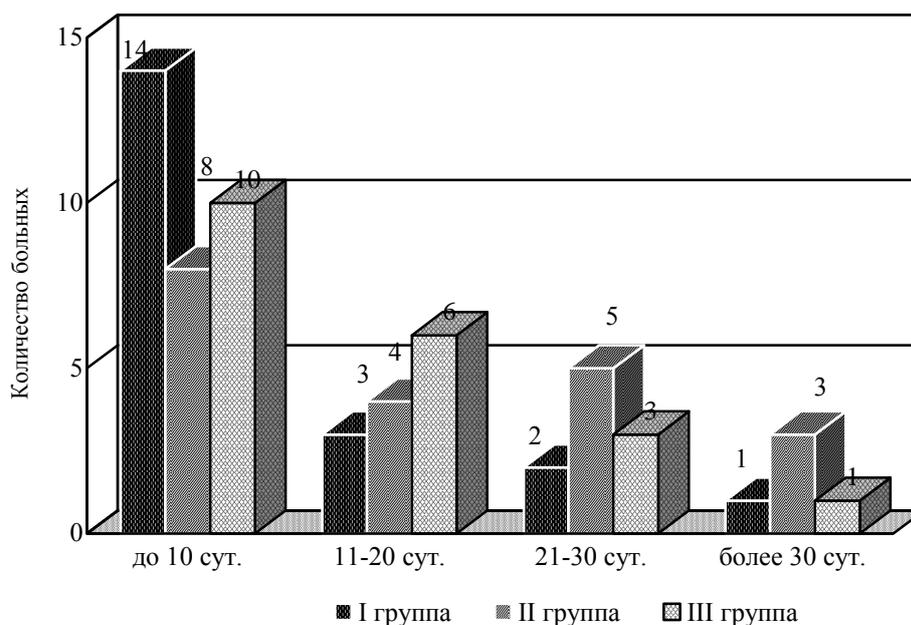


Рисунок 12. Сравнение групп по длительности желтушного периода

В ходе исследования была проведена оценка распределения пациентов в группах по степени тяжести острого токсического гепатита по индексу Maddrey. Данные представлены в таблице 12. Из таблицы видно, что отличия групп статистически не значимы ($\chi^2=2,665$, $p=0,615$).

Таблица 12. Сравнение групп по тяжести гепатита по индексу Maddrey

Степень тяжести гепатита	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)
Легкая (индекс Maddrey < 24)	7 (33,5%)	4 (20,0%)	6 (30,0%)
Средняя (24 < индекс Maddrey < 32)	8 (40,0%)	8 (40,0%)	9 (45,0%)
Тяжелая (индекс Maddrey > 32)	5 (25,0%)	8 (40,0%)	5 (25,0%)

Цирроз печени выявлен у большинства больных, включенных в исследование на этом этапе (35 пациентов (58,33% от всех больных этого этапа исследования)). Из них 10 больных 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. Сравнительный анализ показал, что распределение больных по группам по степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh было равномерным, группы были сопоставимы по этому показателю и отличались между собой статистически незначимо ($\chi^2=2,594$, $p=0,858$). Результаты оценки тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh и распределение больных в группах исследования представлены на рисунке 13.

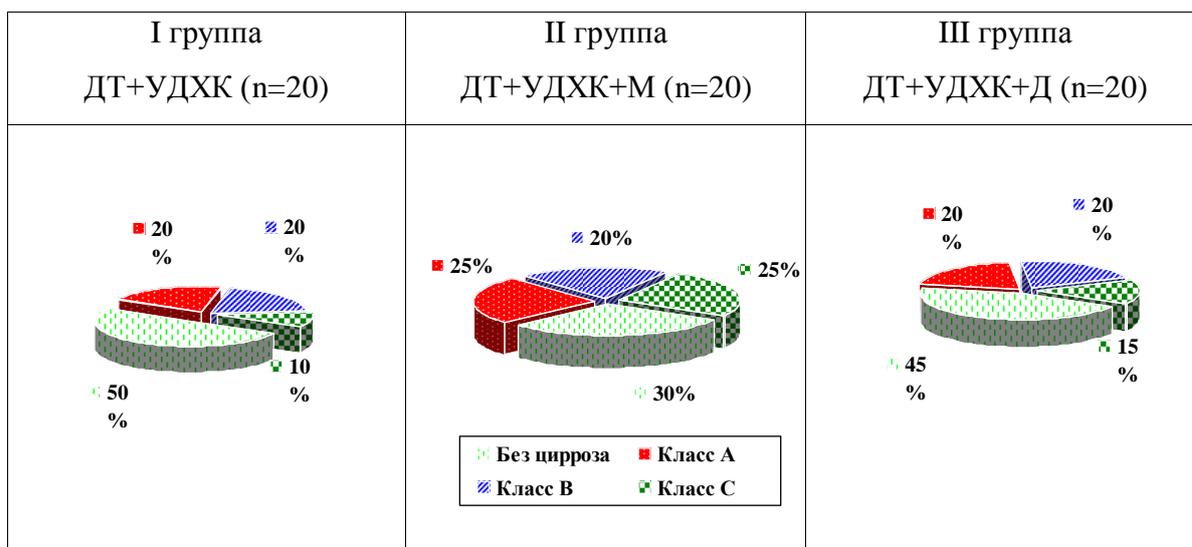


Рисунок 13. Распределение больных острым токсическим гепатитом по классам цирроза печени методом Child-Pugh

После рандомизации было проведено сравнение групп по частоте выявления клинических симптомов токсического гепатита. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13. Сравнение групп по частоте выявления клинических СИМПТОМОВ

Симптомы	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)
Кожный зуд	12 (60,0%)	15 (75,0%)	14 (70,0%)
Тяжесть в правом подреберье	13 (65,0%)	16 (80,0%)	15 (75,0%)
Желтуха	18 (90,0%)	20 (100%)	19 (95,0%)
Гепатомегалия	17 (85,0%)	19 (95,0%)	18 (90,0%)
Цитолиз	11 (55,0%)	12 (60%)	12 (60%)
Холестаз	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
Анемия	9 (45,0%)	11 (55,0%)	10 (50,0%)
Лейкоцитоз	7 (35,0%)	9 (45,0%)	8 (40%)
Повышение уровня α -амилазы	9 (45,0%)	12 (60,0%)	10 (50,0%)
Снижение уровня креатинина	11 (55,0%)	13 (65,0%)	12 (60,0%)
Уробилин	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Из таблицы видно, что группы отличались по этим показателям статистически не значимо ($\chi^2=0,874$, $p=1,0$).

Из приведенных данных видно, что до начала лечения группы больных острым токсическим гепатитом, развившимся на фоне отравления суррогатами алкоголя, не имели статистически значимых отличий по возрастно-половому составу и клинической картине поражения печени.

Кроме того, было проведено сравнение показателей иммунного статуса до начала терапии в группах больных с токсическим поражением печени и лиц контрольной группы. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14. Уровень Т-лимфоцитов при поступлении у больных с токсическим поражением печени в сравнении с контрольной группой

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±40,7	1451,7±45,6	1447,8±39,1	1454,3±37,8
Достоверность		t=3,93, p<0,001	t=4,32, p<0,001	t=4,27, p<0,001
Т-хелперы/индукторы CD4				
До лечения	1071,2±24,8	881,4±38,2	879,5±34,1	876,9±39,1
Достоверность		t=4,17, p<0,001	t=4,55, p<0,001	t=4,2, p<0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8				
До лечения	521,9±21,2	718,3±34,6	727,6±31,9	731,5±32,2
Достоверность		t=4,84, p<0,001	t=5,37, p<0,001	t=5,4, p<0,001
Натуральные киллеры CD16				
До лечения	229,7±15,7	154,7±15,9	151,1±14,7	149,6±14,6
Достоверность		t=3,36, p<0,01	t=3,65, p<0,01	t=3,74, p<0,001
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8				
До лечения	2,053±0,11	1,227±0,13	1,209±0,12	1,199±0,12
Достоверность		t=4,85, p<0,001	t=5,18, p<0,001	t=5,3, p<0,001

Было изучено абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16 и иммуно-регуляторный индекс – отношение CD4/CD8. Для этих показателей рассчитан коэффициент вариации, на основе которого выявлено, что наилучшими количественными показателями, отражающими состояние иммунной системы, из всех независимых являются CD4 и CD16, как имеющие меньшую вариативность по всем измерениям во всех группах. Найдены средние значения основных статистических величин (среднее, дисперсия, доверительный интервал) для всех показателей, рассчитаны их процентные изменения. Выявлено, что у больных токсическим гепатитом на момент поступления в стационар наблюдался дисбаланс клеточного звена иммунитета, отличия по уровню Т-лимфоцитов с группой контроля были достоверны ($p < 0,01$). Однако отличия групп больных токсическим гепатитом между собой были статистически не значимыми ($p > 0,05$).

Сравнение групп по уровню цитокинов представлено в таблице 15.

Таблица 15. Уровень цитокинов при поступлении в стационар у больных с токсическим поражением печени в сравнении с контрольной группой

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
Достоверность		t=5,41, p<0,001	t=5,43, p<0,001	t=5,78, p<0,001
Интерлейкин 6				
До лечения	7,1±0,9	74,2±24,9	88,1±20,3	79,9±21,8
Достоверность		t=2,69, p<0,05	t=3,99, p<0,001	t=3,34, p<0,01
Фактор некроза опухолей α				
До лечения	18,3±1,9	208,3±43,1	217,9±51,8	210,1±49,3
Достоверность		t=4,40, p<0,001	t=3,85, p<0,01	t=3,89, p<0,001

Изучение уровня цитокинов также выявило выраженные нарушения у больных с острым токсическим поражением печени: наблюдалось выраженное повышение синтеза интерлейкинов 4, 6 и фактора некроза опухолей α по сравнению с контрольной группой. Отличия групп с токсическим гепатитом между собой были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Из приведенных данных видно, что до начала лечения группы больных острым токсическим гепатитом не имели статистически значимых отличий по возрастному-половому составу, клинической картине поражения печени и выраженности нарушений иммунного статуса. Таким образом, группы в целом были сопоставимы по анализируемым параметрам.

Через 7 дней от начала терапии в соответствии с рекомендациями EASL и PГА была проведена оценка ответа на терапию по индексу Lille. Данные представлены на рисунке 14.

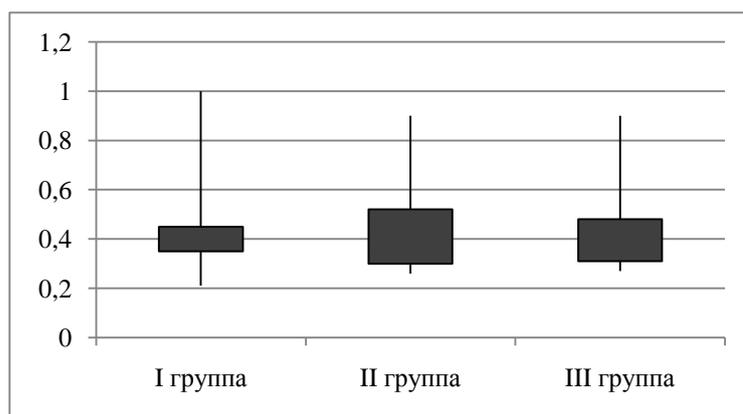


Рисунок 14. Динамика индекса Lille у больных острым токсическим гепатитом на фоне отравления суррогатами алкоголя к 7 суткам терапии

Из рисунка видно, что к седьмым суткам терапии наиболее значимая динамика индекса Lille выявлена во II группе пациентов, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (от 0,52 до 0,30) ($t=3,44$, $p < 0,01$). В III группе на фоне таурина динамика также была статистически значимой (от 0,48 до 0,31) ($t=2,65$, $p < 0,02$). В I группе (контроля эффективности терапии) без средств, влияющих на метаболические процессы, наблюдалась позитивная динамика по индексу Lille, 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 пациентов (95,0%) из II группы, у 18 пациентов (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, получавшей пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, от контрольной ($\chi^2=3,14$, $p=0,0765$); III группы, получавшей таурин, от контрольной ($\chi^2=1,558$, $p=0,21$).

В таблице 16 представлены результаты оценки динамики клеточного состава крови на фоне терапии острого токсического гепатита.

Таблица 16. Динамика показателей клинического анализа крови на фоне лечения острого токсического гепатита

Показатель	Группа контроля, n=20	I группа, ДТ+УДХК n=20	II группа, ДТ+УДХК+М n=20	III группа, ДТ+УДХК+Д n=20
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)				
До лечения	4,27 \pm 0,28	3,21 \pm 0,23*	3,07 \pm 0,22*	3,18 \pm 0,21*
После лечения		3,7 \pm 0,23	3,9 \pm 0,21	3,9 \pm 0,26
Достоверность		t=1,51, p>0,1	t=2,60, p=0,02	t=2,15, p<0,05
Гемоглобин (г/л)				
До лечения	119,83 \pm 9,7	110,71 \pm 10,2	101,98 \pm 12,8	109,27 \pm 13,1
После лечения		114,82 \pm 13,9	118,27 \pm 11,3	116,61 \pm 12,7
Достоверность		t=0,24, p>0,1	t=0,95, p>0,1	t=0,40, p>0,1
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)				
До лечения	6,27 \pm 1,2	12,14 \pm 1,1*	12,68 \pm 1,2*	12,37 \pm 1,1*
После лечения		9,11 \pm 1,3	8,39 \pm 1,1	8,92 \pm 1,2
Достоверность		t=1,78, p=0,1	t=2,64, p<0,02	t=2,11, p<0,05
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)				
До лечения	231,56 \pm 21,1	178,57 \pm 20,7	163,31 \pm 18,2*	169,28 \pm 19,4*
После лечения		204,3 \pm 21,6	229,9 \pm 19,8	231,5 \pm 20,1
Достоверность		t=0,86, p>0,1	t=2,48, p<0,05	t=2,23, p<0,05

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

Из таблицы видно, что на фоне лечения острого токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, во всех группах наблюдалась позитивная динамика всех контролируемых показателей клинического анализа крови. Однако статистически значимые изменения по динамике клеточного состава крови выявлены только во II-ой и III-ей группах, получавших антиоксиданты ($p < 0,05$). Изменения этих показателей у больных, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, были более выражены, чем на фоне приема таурина.

После окончания курса стационарного лечения была изучена динамика показателей свертываемости крови. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17. Динамика показателей коагулограммы на фоне лечения острого токсического гепатита

Показатель	Группа контроля, n=20	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Протромбиновый индекс (норма 95-105%)				
До лечения	95,8±3,9	71,7±3,1*	68,9±3,7*	69,7±3,8*
После лечения		80,1±3,6	84,1±3,2	83,8±3,4
Достоверность		t=1,77, p>0,05	t=3,11, p<0,01	t=2,77, p<0,02
Международное нормализованное отношение (норма – 0,85-1,35)				
До лечения	1,03±0,09	1,36±0,12*	1,39±0,14*	1,41±0,15*
После лечения		1,29±0,08	1,04±0,09	1,03±0,1
Достоверность		t=0,49, p>0,1	t=2,10, p<0,05	t=2,11, p<0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время (норма – 30-40 сек)				
До лечения	32,1±1,5	45,1±1,7*	47,2±2,3*	46,8±2,1*
После лечения		40,4±2,0	38,5±1,9	39,1±2,0
Достоверность		t=1,79, p>0,05	t=2,92, p<0,01	t=2,66, p<0,02

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

При поступлении в стационар у больных острым токсическим гепатитом наблюдалось статистически значимое снижение синтетической функции печени со снижением уровня общего белка, альбумина и показателей свертываемости крови в сравнении с лицами контрольной группы. Из таблицы видно, что после курса дезинтоксикационной терапии и УДХК в I группе выраженность нарушений синтетической функции печени уменьшилась, наблюдалась положительная динамика показателей коагулограммы, но эти изменения были статистически не значимы ($p < 0,05$). Во II группе на фоне терапии, включавшей пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, и в III-ей группе на фоне терапии таурином наблюдалась статистически значимая позитивная динамика всех изученных показателей свертываемости крови ($p < 0,05$).

В группах больных острым токсическим гепатитом, на фоне отравления суррогатами алкоголя была рассчитана динамика показателей тяжести поражения печени: дискриминантной функции Maddrey и индекса MELD. Данные представлены в таблице 18.

Таблица 18. Оценка динамики индексов Maddrey, MELD на фоне терапии острого токсического гепатита

Показатель	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Дискриминантная функция Maddrey			
До лечения	31,61±3,9	33,39±3,8	32,14±3,8
После лечения	21,6±3,8	11,5±4,1	14,1±4,2
Достоверность	t=1,84, p>0,05	t=3,92, p<0,001	t=3,18, p<0,01
Индекс MELD			
До лечения	14,2±1,8	16,7±1,8	14,9±1,9
После лечения	9,14±1,9	6,3±1,9	8,1±1,8
Достоверность	t=1,93, p>0,05	t=3,97, p<0,001	t=2,0, p<0,02

Из таблицы видно, что на фоне лечения во всех трех терапевтических группах достигнуто улучшение показателей функции Maddrey и индекса MELD. Однако в I-ой группе динамика была не достоверной, во II-ой и III-ей группах наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей. Наиболее высокая динамика выявлена на фоне пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата: 65,56% и 62,28%, соответственно. На фоне приема таурина: 56,13% и 45,64%, соответственно.

Летальный исход наблюдался в 11,67% случаев (7 пациентов из 60 наблюдавшихся больных острым токсическим гепатитом). 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. Данные представлены на рисунке 15.



Рисунок 15. Частота летальных исходов на фоне лечения

Как видно из рисунка, дополнение стандартной дезинтоксикационной терапии лекарственными средствами, влияющими на метаболические процессы, достоверно снижает частоту летальных исходов ($\chi^2=6,15$, $p=0,046$). Кроме того, степень тяжести поражения печени у погибших из I группы была статистически значимо ниже, чем из III группы (по индексу Маддрей $29,1 \pm 1,4$ и $32,5 \pm 0,5$, соответственно ($t=2,29$, $p<0,05$) и по шкале MELD $11,2 \pm 0,3$ и $12,5 \pm 0,5$ ($t=2,23$, $p<0,05$)).

В ходе исследования была проведена оценка длительности пребывания пациентов в стационаре. Выявлено, что группы достоверно отличались по этому показателю: в I группе – $43,2 \pm 3,1$ дней, во II группе – $31,5 \pm 3,8$ ($t=2,39$, $p<0,05$), в III группе – $33,1 \pm 3,0$ ($t=2,34$, $p<0,05$). Данные представлены на рисунке 16.

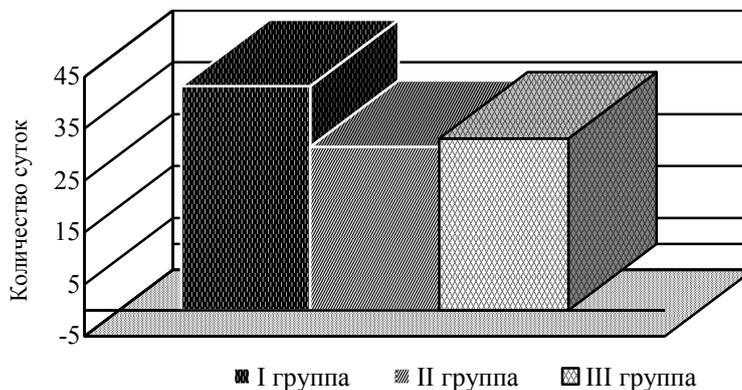


Рисунок 16. Длительность стационарного лечения больных острым токсическим гепатитом

Таким образом, длительность пребывания в стационаре составила: в I группе – $43,2 \pm 3,1$ дней, во II группе – $31,5 \pm 3,8$, в III группе – $33,1 \pm 3,0$. Дополнение комплексной терапии токсического гепатита 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%) ($t=2,34$, $p<0,05$), соответственно. Длительность госпитализации статистически значимо прямо коррелировала с показателями общего и прямого билирубина, уровня лейкоцитов, креатинина при поступлении и, соответственно, дискриминантной функции Maddrey и индекса MELD, чем выше были эти показатели, тем дольше сроки пребывания в стационаре (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,47-0,59$). Корреляции других показателей были статистически не значимы.

В ходе работы была исследована степень выраженности нарушений иммунитета в основных терапевтических и контрольной группах. У больных токсическим гепатитом, вызванным отравлением суррогатами

алкоголя, по сравнению с контрольной группой при поступлении в стационар наблюдался слабый Т-клеточный пролиферативный ответ и недостаточность клеточного звена иммунитета, отличия были статистически значимы ($p < 0,01$). Была изучена динамика показателей иммунного статуса пациентов и оценена иммунологическая эффективность разных схем терапии токсического гепатита. Данные представлены в таблице 19.

Таблица 19. Динамика уровня Т-лимфоцитов на фоне лечения

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±40,7	1451,7±45,6*	1447,8±39,1*	1454,3±37,8*
После лечения		1499,1±43,7	1582,1±41,3	1597,7±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±24,8	881,4±38,2*	879,5±34,1*	876,9±39,1*
После лечения		899,7±37,1	981,7±31,5	992,8±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±21,2	718,3±34,6*	727,6±31,9*	731,5±32,2*
После лечения		692,4±33,9	629,8±32,4	625,7±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±15,7	154,7±15,9*	151,1±14,7*	149,6±14,6*
После лечения		171,1±14,3	199,8±14,8	201,9±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±0,11	1,227±0,13*	1,209±0,12*	1,199±0,12*
После лечения		1,338±0,1	1,559±0,11	1,587±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 применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина непосредственно с момента поступления в стационар позволяет повысить абсолютное количество CD3, CD4 и CD16 лимфоцитов и иммунно-регуляторный индекс, а уровень CD8 снизить по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). В группе контроля эффективности терапии на фоне лечения недостаточность клеточного звена иммунитета также уменьшалась, но динамика изученных показателей была менее выражена и статистически не значима. Сравнение результатов II и III групп показало, что препараты обладали сопоставимым действием на уровень Т-лимфоцитов, отличия групп статистически незначимы ($p > 0,05$). Выраженность иммунных нарушений зависела от степени поражения печени. Относительное количество Т-лимфоцитов: CD3, CD4, CD16 лимфоцитов имело обратно пропорциональную, а CD8 – прямо пропорциональную зависимость от биохимической активности печени. На фоне приема таурина в III группе 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 иммунно-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 во II группе 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 иммунно-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 по всем изученным показателям ($p > 0,05$). Итак, применение антиоксидантов пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина оказывает иммуномодулирующее влияние на Т-клеточный пролиферативный ответ и снижает недостаточность клеточного звена иммунитета.

Анализ цитокинового обмена у больных острым токсическим гепатитом при поступлении в стационар выявил выраженные нарушения. В остром периоде наблюдался резкий подъем синтеза интерлейкинов 4, 6 и фактора некроза опухолей α по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Концентрация цитокинов на фоне терапии снижалась в обеих группах, однако максимальный эффект со статистически значимой динамикой наблюдался только в группах больных, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат и таурин. В I группе стандартной терапии без антиоксидантов также наблюдалась позитивная динамика уровня ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6, но она была не достоверной ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20. Динамика уровня цитокинов 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
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=2,19, p<0,05	t=2,19, p<0,05
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=2,11, p<0,05	t=2,29, p<0,05

Из таблицы видно, что на фоне приема таурина в III группе снижение уровня 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% ($t=2,29$, $p<0,05$) по сравнению с исходными данными. На фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата во II группе 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 I группе стандартной терапии также наблюдалась позитивная динамика уровня ФНО-а, ИЛ-4 и ИЛ-6, но она была не достоверной ($p>0,05$). Необходимо отметить, что при поступлении среди мужчин повышение уровня цитокинов было более выражено, чем среди женщин ($p<0,01$). Обнаружена также достоверная прямо пропорциональная зависимость уровня цитокинов от степени поражения печени ($r=0,49$, $p<0,01$). Концентрация ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-а статистически значимо ($r=0,39-0,94$, $p<0,05$) коррелировала с уровнем общего и прямого билирубина, креатинина, лейкоцитоза, наличия и степени цирроза печени, что указывает на роль дисбаланса цитокинов в патогенезе повреждения печени.

Кроме того, в ходе исследования была изучена динамика показателей качества жизни пациентов с отравлениями суррогатами алкоголя по опроснику SF-36. Данные представлены в таблицах 21 и 22. Из таблицы 21 видно, что на фоне лечения качество жизни пациентов улучшилось по всем изученным категориям во всех группах. Однако статистически значимая динамика по физическому компоненту здоровья наблюдалась лишь в группах, получавших в комплексной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат или таурин по показателю влияния физического состояния на повседневную ролевую деятельность и общего состояния здоровья.

Таблица 21. Оценка динамики физического компонента качества жизни по опроснику SF-36 на фоне терапии острого токсического гепатита

Показатель	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Физическое функционирование (Physical functioning)			
До лечения	75,2±6,4	73,9±4,9	74,8±5,3
После лечения	81,4±4,7	83,1±5,1	84,9±4,2
Достоверность	t=0,78, p>0,05	t=0,130, p>0,05	t=1,49, p>0,05
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical functioning)			
До лечения	49,9±6,2	47,4±8,8	48,9±7,2
После лечения	63,3±9,3	75,3±9,7	71,7±8,0
Достоверность	t=1,99, p>0,05	t=2,13, p<0,05	t=2,12, p<0,05
Интенсивность боли (Bodily pain)			
До лечения	58,1±6,2	63,8±9,7	61,3±5,8
После лечения	53,6±7,6	52,7±8,5	54,2±7,4
Достоверность	t=0,459, p>0,05	t=0,860, p>0,05	t=0,755, p>0,05
Общее состояние здоровья (General health)			
До лечения	55,8±5,9	51,3±5,5	52,1±5,7
После лечения	59,2±5,7	68,1±5,3	69,3±5,1
Достоверность	t=0,414, p>0,05	t=2,199, p<0,05	t=2,25, p<0,05
Физический компонент здоровья (Physical health)			
До лечения	59,8±6,2	59,1±7,2	59,3±6,0
После лечения	64,4±6,8	69,8±7,2	70,0±6,2
Достоверность	t=0,499, p>0,05	t=1,05, p>0,05	t=1,24, p>0,05

По психологическому компоненту здоровья во II группе выявлена достоверная динамика по всем составляющим этого показателя (p<0,05). На фоне терапии таурином достоверно улучшились показатели жизненной активности, эмоционального состояния и в целом психологического компонента здоровья (p<0,05), а также наблюдались тенденции по социальному функционированию и психическому здоровью (t=2,04-2,06).

Таблица 22. Оценка динамики психологического компонента качества жизни по опроснику SF-36 на фоне терапии острого токсического гепатита

Показатель	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Жизненная активность (Vitality)			
До лечения	55,9±7,5	50,8±7,1	52,1±6,3
После лечения	63,9±5,8	72,3±7,2	70,2±5,8
Достоверность	t=0,84, p>0,05	t=2,13, p<0,05	t=2,11, p>0,05
Социальное функционирование (Social functioning)			
До лечения	75,3±5,7	71,1±5,7	72,0±5,4
После лечения	86,7±5,8	91,2±5,5	88,9±6,3
Достоверность	t=1,40, p>0,05	t=2,54, p=0,02	t=2,04, p>0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional)			
До лечения	74,8±4,7	71,6±6,1	72,5±5,5
После лечения	81,2±5,3	89,9±5,7	88,4±5,2
Достоверность	t=0,90, p>0,05	t=2,19, p<0,05	t=2,10, p<0,05
Психическое здоровье (Mental health)			
До лечения	56,9±4,8	54,9±5,4	55,3±5,9
После лечения	67,3±4,3	78,3±4,9	71,6±5,3
Достоверность	t=1,61, p>0,05	t=3,21, p<0,01	t=2,06, p>0,05
Психологический компонент здоровья (Mental health)			
До лечения	65,7±5,7	62,1±6,1	63,0±5,8
После лечения	74,8±5,3	82,9±5,8	79,8±5,7
Достоверность	t=1,17, p>0,05	t=2,47, p<0,05	t=2,19, p<0,05

Из чего следует, что назначение антиоксидантов значительно повышает качество жизни больных острым токсическим гепатитом. Кроме того, видно, что таурин оказывает на физическое и психологическое здоровье пациентов сопоставимое с пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом влияние.

Таким образом, для токсического поражения печени, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, характерно интерметирующее клиническое течение с относительно удовлетворительным субъективным состоянием, за исключением изнуряющего кожного зуда, несмотря на проводимую терапию, выраженная гипербилирубинемия, цитолитический синдром, стойкий холестааз, дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, повышением уровня цитотоксических CD8-лимфоцитов, значимым снижением иммунно-регуляторного индекса. Выявлены значительные нарушения цитокинового обмена с достоверной гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Высокая корреляция уровня изученных цитокинов с клинико-лабораторными показателями позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных диагностических критериев течения токсического гепатита, прогноза степени поражения печени и длительности стационарного лечения. Применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата 10 мл растворенного в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и таурина 1000 мг/сут непосредственно с момента поступления в стационар повышает эффективность стандартной терапии, способствует сокращению сроков госпитализации, оказывает иммунномодулирующее влияние, повышает качество жизни пациентов.

3.1.3. Третий этап: результаты фармакоэкономического анализа эффективности таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с токсическим поражением печени, вызванным отравлением суррогатами алкоголя.

В ходе исследования был проведен фармакоэкономический анализ эффективности методов лечения токсического поражения печени, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, применяемых на современном этапе. Оценка экономической эффективности терапии проводилась методом анализа «затраты-эффективность». Учитывались прямые и непрямые медицинские и прямые немедицинские затраты, а

именно стоимость курсовой терапии и койко/дня стационарного лечения больных гастроэнтерологического отделения.

Стоимость лекарственной терапии рассчитывали в рублях по официальным тарифам, действующим в России, и ценам на лекарственные препараты по г. Волгограду на 2015 год (таблица 23) на курс терапии с учетом стоимости стационарного лечения.

Таблица 23. Применяемые лекарственные средства

Лекарственное средство	Фирма производитель	Дозировка	Стоимость
Раствор глюкозы для инфузий	Биосинтез, РФ	5% 400 мл	30,0 руб
Раствор натрия хлорида для инфузий	Биосинтез, РФ	0,9% 400 мл	26,0 руб
Преднизолон	Индус Фарма, Индия	30 мг/1 мл №3	21,0 руб
Плазмаферез			1150,0 руб
Гептрал (лиофилизат для инъекций)	Abbott/Hospira S.p.A., Италия	400 мг №5	1236,0 руб
		400 мг/таб №20	1196,0 руб
Дибикор	ПИК-Фарма, РФ	0,25 №60	230 руб
Метадоксил	Laboratory Baldacci S.p.A., Италия	300 мг/5 мл №10	470,0 руб
Урсосан	PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика	0,25 №100	1400 руб

В качестве критерия эффективности использовали процент больных, у которых получен положительный ответ на терапию по индексу Lille в соответствии с клиническими рекомендациями. Стоимость койко/дня стационарного лечения больных гастроэнтерологического отделения с токсическим поражением печени составляла 642,40 рубля. Кроме того учитывалась длительность стационарного лечения.

Схема терапии, которая характеризовалась меньшими затратами на единицу эффективности считалась более приемлемой с экономической

точки зрения. Расчет стоимости схемы лечения проводили за период наблюдения. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24. Фармакоэкономический анализ эффективности схем терапии у больных с токсическим поражением печени

Схема терапии	Стоимость схемы (руб/сут)	Длительность терапии, (дней)	Стоимость схемы (руб/курс)	% эффективности	СЕА, (руб/курс)
<u>I группа</u> Дезинтоксикационная терапия + Плазмаферез + Гептрал 400 мг/сут + Урсосан 500 мг/сут + Стоимость койко/дня	1211,74	43,2±3,1	52 347,17 ±3 756,39	75%	65 433,96 ±4 695,49
<u>II группа</u> Дезинтоксикационная терапия + Плазмаферез + Гептрал 400 мг/сут + Урсосан 500 мг/сут + Метадоксил 15 мл/сут + Стоимость койко/дня	1462,59	31,5±3,8	46071,59 ±5557,84	95%	48 375,16 ±5 835,73
<u>III группа</u> Дезинтоксикационная терапия + Плазмаферез + Гептрал 400 мг/сут + Урсосан 500 мг/сут + Дибикор 1000 мг/сут + Стоимость койко/дня	1307,11	33,1±3,0	43 265,34 ±3 921,33	90%	47 591,88 ±4 313,46

На фоне терапии УДХК в I группе эффективность составила 75%; СЕА «затраты-эффективность» 43 005,60±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±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±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 ($t=0,11$, $p>0,05$).

Таким образом, фармакоэкономический анализ разных схем лечения доказывает, что с экономической точки зрения назначение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина в комбинации с УДХК для лечения токсического поражения печени, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, обеспечивает уменьшение затрат и является экономически наиболее оправданным.

3.2. II часть: результаты исследования гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в терапии алкогольного поражения печени

3.2.1. Первый этап: результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа первичной медицинской документации больных алкогольным гепатитом

На данном этапе исследования был проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 60 пациентов ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер» и гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда для оценки клинического опыта применения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы в комплексной терапии алкогольного гепатита. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунке 17.

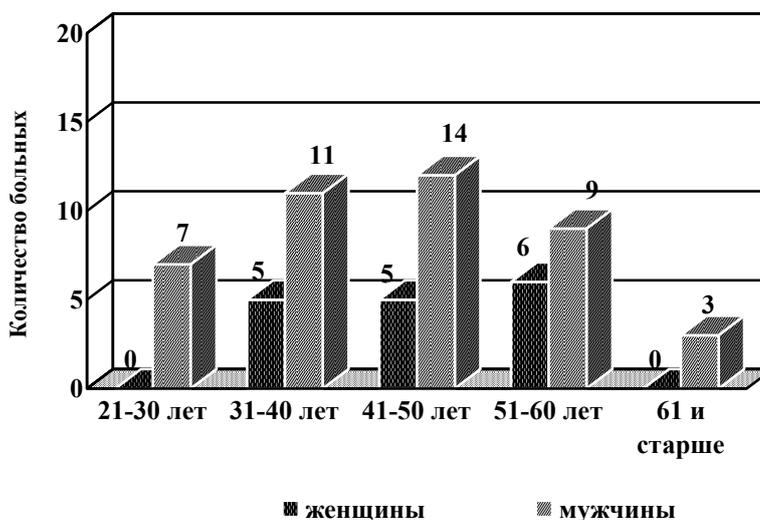


Рисунок 17. Распределение больных алкогольным гепатитом по возрасту и полу

Из рисунка видно, что среди обследованных было 44 мужчины (73,33%) и 16 женщин (26,67%) в возрасте от 21 до 72 лет, при этом 49 пациентов (81,67%) не работали. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $42,67 \pm 19,8$ лет.

Длительность злоупотребления алкоголем у пациентов составляла от 3 до 30 лет, средняя длительность алкоголизации – $12,4 \pm 9,37$. Распределение больных по длительности алкоголизации представлено на рисунке 18.

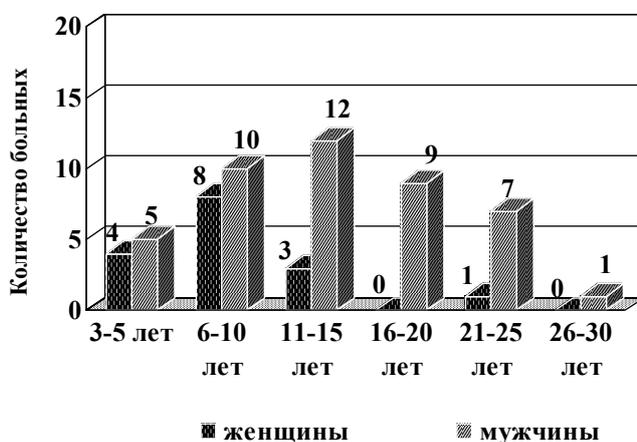


Рисунок 18. Распределение больных по длительности алкоголизации

Длительность запоя на момент поступления в стационар составляла от 2 до 90 суток, средняя длительность – $23,85 \pm 18,63$. Распределение больных по длительности запоя представлено на рисунке 19.

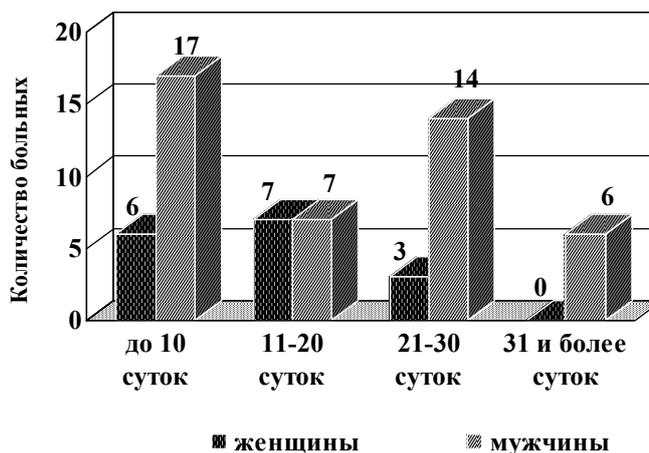


Рисунок 19. Длительность запоя на момент поступления

Анализ клинических и лабораторных симптомов алкогольного гепатита при поступлении в стационар представлен в таблице 25.

Таблица 25. Частота наблюдения клинических и лабораторных симптомов алкогольного гепатита при поступлении

Симптомы	n	%
Слабость	57	95,0%
Похудание, анорексия	35	58,33%
Тошнота, рвота	46	76,67%
Диарея	17	28,33%
Боль и/или тяжесть в правом подреберье	48	80,0%
Желтуха	57	95,0%
Кожный зуд	23	38,33%
Лихорадка	14	23,33%
Гепатомегалия	58	96,67%
Спленомегалия	12	20,0%
Асцит	13	21,67%
Геморрагический синдром	11	18,33%
Печеночная энцефалопатия	6	10,0%
Почечная недостаточность	9	15,0%
Анемия	24	40,0%
Лейкоцитоз	32	53,33%
Повышение трансаминаз	60	100%
Повышение уровня α -амилазы	33	55,0%
Снижение уровня креатинина	37	61,67%
Уробилин	60	100%

Из таблицы видно, что при первичном обследовании наиболее часто предъявлялись жалобы на общую слабость, тошноту, боль и/или тяжесть в правом подреберье, желтуху. У большинства больных (96,67%) отмечалась гепатомегалия. У 40% пациентов наблюдалась латентная анемия, почти у половины пациентов (53,33%) выявлен относительный лейкоцитоз.

Оценка результатов общего клинического и биохимического анализов крови пациентов при поступлении в стационар представлена в таблице 26.

Таблица 26. Исходный уровень лабораторных показателей у больных алкогольным гепатитом

Показатель	M±m	Персентили	
		2,5%	97,5%
Гемоглобин	114,55±17,02	101,9	139,3
Эритроциты	4,14±0,39	3,59	4,42
Лейкоциты	7,66±2,60	4,95	13,53
СОЭ	17,98±9,53	7,92	39,3
Протромбиновый индекс	84,3±11,4	67,5	91,8
Общий билирубин	196,7±21,6	63,4	369,6
Прямой билирубин	164,2±17,9	52,5	257,1
АлАТ	89,3±18,7	72,5	151
АсАТ	122,7±21,9	82,1	174
Общий белок	58,7±9,2	52,9	73,1
Щелочная фосфатаза	287,1±51,07	141,90	395,73
γ-глутамилтранспептидаза	134,7±35,24	58,68	161,47
α-Амилаза	150,3±39,4	105,6	221,7
Мочевина	4,69±1,3	2,86	6,39
Тимоловая проба	2,38±0,9	2,0	6,19
Холестерин	8,7±1,9	7,0	16,7
Креатинин	51,1±7,2	32,4	79,3

Из таблицы видно, что у больных алкогольным гепатитом на момент поступления в стационар отмечался выраженный холестаза, преимущественно за счет прямого билирубина. Более чем у половины пациентов отмечался высокий уровень щелочной фосфатазы, сывороточного холестерина (41 (68,33%)), у всех больных – высокий уровень γ-глутамилтранспептидазы. Кроме того, наблюдалось снижение синтетической функции печени: уровень общего белка и показатель протромбинового индекса на момент поступления были снижены более

чем у половины пациентов. При поступлении отмечалось также увеличение показателей α -амилазы и снижение уровня креатинина более чем у половины пациентов.

У всех пациентов, включенных в исследование на данном этапе, при ультразвуковом исследовании наблюдалось диффузное увеличение эхогенности печени, увеличение размеров правой доли печени у 47 больных (78,33%) и левой доли у 52 (86,67%), размеров селезенки у 9 больных (15%).

В ходе исследования была проведена оценка распределения больных по степени тяжести алкогольного гепатита. Данные представлены в таблице 27. Из таблицы видно, что преобладали больные со средней степенью тяжести заболевания (53,33%).

Таблица 27. Распределение больных по тяжести алкогольного гепатита по дискриминантной функции Maddrey при поступлении в стационар

Степень тяжести гепатита	Абсолютное число больных (n)	%
Легкая (индекс Maddrey < 24)	19	31,67%
Средняя (24 < индекс Maddrey < 32)	32	53,33%
Тяжелая (индекс Maddrey > 32)	9	15,0%
Итого	60	100,0%

У 41 больного алкогольным гепатитом (68,33%) наблюдался цирроз печени. Распределение больных по тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh представлено на рисунке 20.

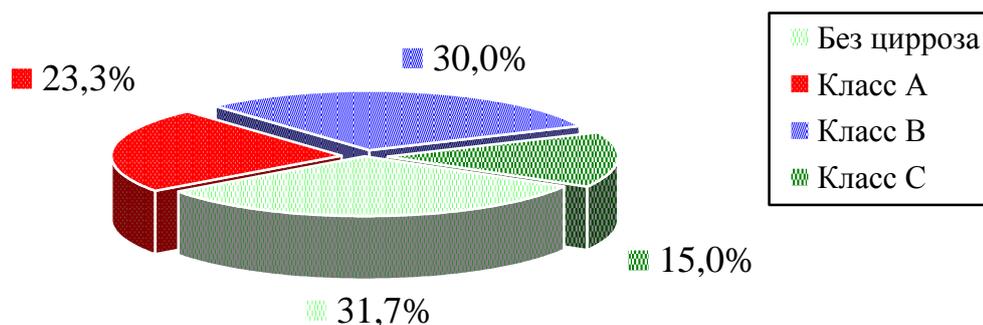


Рисунок 20. Распределение больных алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени согласно шкале Child-Pugh

Из рисунка видно, что 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.

Все больные, включенные в исследование на данном этапе, согласно данным первичной медицинской документации с момента поступления и в течение всего срока пребывания в стационаре соблюдали безалкогольный режим и получали дезинтоксикационную терапию в объеме 1600 мл в сутки: внутривенно вводились раствор глюкозы 400 мл, изотонический раствор 200 мл. По клиническим показаниям в зависимости от тяжести состояния пациентов назначался преднизолон, в начальной дозе 120 мг внутривенно (40 мг per os), при недостаточной эффективности доза увеличивалась. В качестве гепатопротекторов применялась УДХК или экстракт плодов расторопши пятнистой. Части больных терапию дополняли пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом. При анализе первичной медицинской документации на основании различий проведенной фармакотерапии нами было выявлено три группы больных.

I-ую группу составили 20 пациентов, получавшие стандартную дезинтоксикационную терапию + УДХК.

II-ую группу составили 20 больных алкогольным гепатитом, с момента поступления в стационар получавшие в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК получали пиридоксин-

L-2-пирролидон-5-карбоксилат 10 мл (600 мг), растворенный в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки.

III-ую группу составили 20 больных алкогольным гепатитом, получавшие стандартную детоксикационную терапию + экстракт плодов расторопши пятнистой (Карсил (Sopharma, Болгария)) в суточной дозе до 420 мг - по 1-4 драже 3 раза/сут.

По данным первичной медицинской документации до начала терапии было проведено сравнение групп по степени тяжести алкогольного гепатита по дискриминантной функции Maddrey. Данные представлены на рисунке 21.

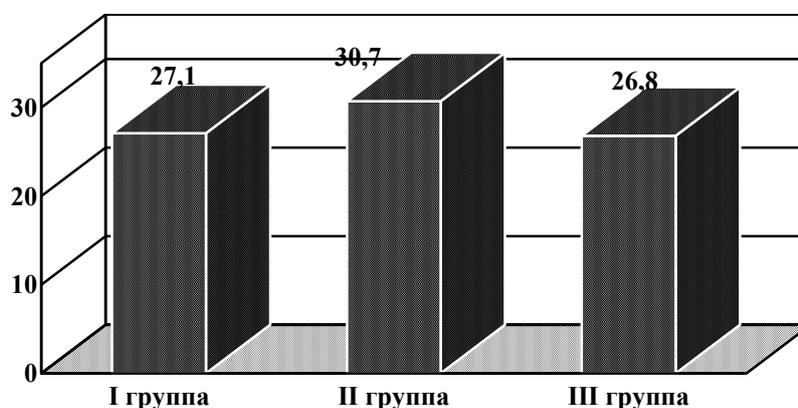


Рисунок 20. Уровень индекса Maddrey при поступлении в стационар

Из рисунка видно, что группы отличались по этому показателю не достоверно ($t=0,77$, $p>0,1$) и, соответственно, были сопоставимы.

При расчете индекса Lille выявлено, что положительный ответ на терапию был получен у 17 пациентов (85,0%) из I группы, у 19 пациентов (95,0%) из II группы, у 13 пациентов (65,0%) из III группы. Не ответили на лечение 3 пациента (15,0% случаев) из I группы, 1 пациент (5,0%) из II группы, у 7 пациентов (35,0%) из III группы. Данные представлены на рисунке 22.



Рисунок 22. Частота ответа на терапию по индексу Lille

Как видно из рисунка, включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию алкогольного гепатита достоверно повышало частоту положительного ответа на терапию ($\chi^2=6,234$, $p=0,0443$).

В ходе исследования была изучена динамика индексов Maddrey и MELD на фоне лечения с момента поступления в стационар и до выписки пациентов. Данные представлены в таблице 28.

Таблица 28. Оценка эффективности терапии алкогольного гепатита по динамике дискриминантной функции Maddrey и индекса MELD

Показатель	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Дискриминантная функция Maddrey			
До лечения	27,1±3,1	30,7±3,8	26,8±3,2
После лечения	16,9±2,8	14,6±3,5	19,3±3,6
Достоверность	t=2,44, p<0,05	t=3,12, p<0,01	t=1,56, p>0,05
Индекс MELD			
До лечения	11,7±1,6	11,9±1,5	10,8±1,4
После лечения	7,27±1,3	6,8±1,3	8,9±1,2
Достоверность	t=2,14, p<0,05	t=2,57, p<0,02	t=1,03, p>0,05

Из таблицы видно, что во всех группах достигнуто улучшение состояния пациентов: показатели выраженности нарушений функции печени дискриминантная функция Maddrey и индекс MELD снизились. На фоне приема УДХК наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей 37,64% ($t=2,44$, $p<0,05$) и 37,86% ($t=2,14$, $p<0,05$), соответственно. На фоне терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом динамика составила 47,56% по индексу Maddrey ($t=3,12$, $p<0,01$) и 57,14% по индексу MELD ($t=2,57$, $p<0,02$). На фоне терапии экстрактом плодов расторопши – 27,99% ($t=1,56$, $p>0,05$) и 17,59% ($t=1,03$, $p>0,05$) динамика была не достоверной.

Летальный исход наблюдался в 8,33% случаев (5 пациентов из 60 больных острым алкогольным гепатитом). Однако, анализ летальности в группах терапии показал, что они отличались по этому показателю ($t=5,67$, $p=0,058$). Во II группе среди больных, получавших УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, летальных случаев не наблюдалось. В I группе на фоне УДХК был 1 летальный исход (5,0%). В то время, как в III группе наблюдались 4 летальных случая (20,0%). Анализ летальности в группах терапии показал, что они отличались по этому показателю ($t=5,67$, $p=0,058$). Данные представлены на рисунке 23.

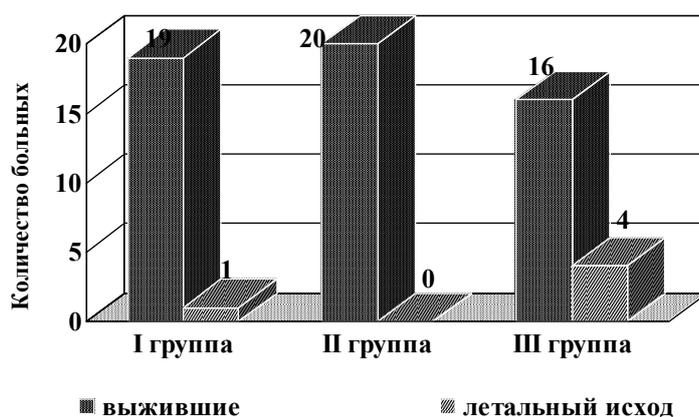


Рисунок 23. Частота летальных исходов в группах больных с алкогольным поражением печени на фоне лечения

По данным первичной медицинской документации была проведена оценка влияния схемы терапии алкогольного гепатита на длительность пребывания пациентов в стационаре. Минимальная длительность стационарного лечения больных с алкогольным гепатитом составила 7, максимальная – 62 суток. 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). Данные представлены на рисунке 24.

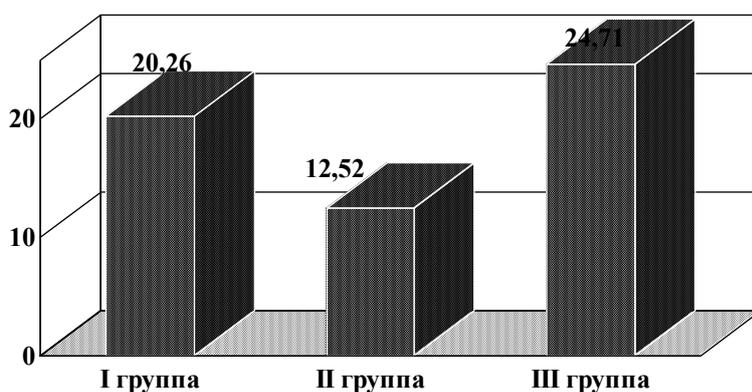


Рисунок 24. Длительность стационарного лечения в группах больных алкогольным гепатитом

Кроме того, были исследованы корреляционные взаимосвязи длительности госпитализации с клинико-лабораторными показателями. Выявлено, что длительность пребывания пациентов в стационаре достоверно коррелировала с уровнем общего и прямого билирубина при поступлении: чем выше эти показатели, тем дольше сроки пребывания в стационаре (коэффициент корреляции Спирмена для общего билирубина $r=0,48$, для прямого билирубина $r=0,57$). Корреляции других показателей с длительностью пребывания пациентов в стационаре были статистически не значимы.

Таким образом, из представленных данных видно, что среди больных алкогольным гепатитом преобладали неработающие мужчины трудоспособного возраста, со средней степенью тяжести поражения печени. Ведущим синдромом алкогольного гепатита являлся холестаза, что может обуславливать резистентность к стандартной дезинтоксикационной терапии. Включение в комплексную терапию антиоксидантов (пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата 10 мл (600 мг), растворенного в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки), позволило снизить выраженность клинических и лабораторных показателей поражения печени, уменьшить длительность стационарного лечения и число летальных исходов. Побочных эффектов применения препарата не наблюдалось.

3.2.2. Второй этап: результаты сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования в параллельных группах больных алкогольным гепатитом

На данном этапе с целью изучения гепатопротекторных свойств пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина и сравнения их эффективности обследовано 60 больных острым алкогольным гепатитом, пациентов ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер» и гастроэнтерологического отделения ГУЗ ГKB СМП №25 г. Волгограда. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунке 25.

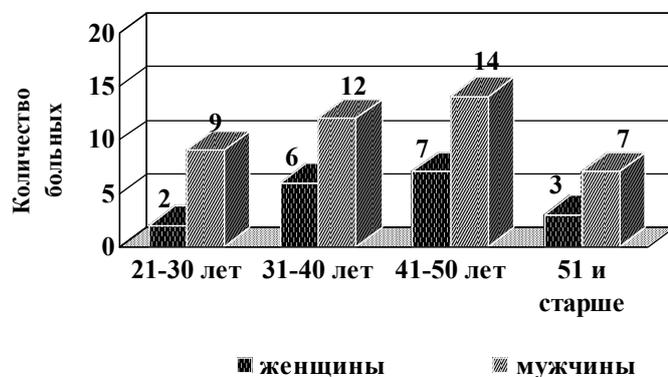


Рисунок 25. Распределение больных алкогольным гепатитом по возрасту и полу

Видно, что среди больных алкогольным гепатитом в возрасте от 22 до 64 лет, участвовавших в исследовании на данном этапе, преобладали мужчины – 42 (70,0%), женщин было 18 (30,0%). Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $39,8 \pm 17,9$ лет. Необходимо отметить, что 34 пациента (56,67%) не работали. При поступлении в стационар был проведен анализ частоты выявления клинических и лабораторных симптомов алкогольного гепатита. Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29. Частота наблюдения клинических и лабораторных симптомов алкогольного гепатита при поступлении

Симптомы	n	%
Слабость	53	88,33%
Похудание, анорексия	37	61,67%
Тошнота, рвота	48	80,0%
Диарея	18	30,0%
Боль и/или тяжесть в правом подреберье	50	83,33%
Желтуха	58	96,67%
Кожный зуд	19	31,67%
Лихорадка	17	28,33%
Гепатомегалия	58	96,67%
Спленомегалия	11	18,33%
Асцит	7	11,67%
Печеночная энцефалопатия	8	13,33%
Анемия	28	46,67%
Лейкоцитоз	34	56,67%
Повышение трансаминаз	60	100%
Повышение уровня α -амилазы	37	61,67%
Снижение уровня креатинина	38	63,33%
Уробилин	60	100%

Из таблицы видно, что при первичном обследовании наиболее часто предъявлялись жалобы на общую слабость, тошноту, боль и/или тяжесть в правом подреберье, желтуху. У большинства больных отмечалась

гепатомегалия (96,67%). У 46,67% пациентов наблюдалась латентная анемия, почти у половины пациентов (56,67%) выявлен относительный лейкоцитоз, снижение уровня креатинина у 63,33%.

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, влияющих на метаболические процессы.

II группа получала в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат с момента поступления в стационар.

III группа получала в дополнение к стандартной дезинтоксикационной терапии и УДХК таурина с момента поступления в стационар. Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30. Распределение больных по полу и возрасту в группах

Показатели	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)	Достоверность
Пол: Женщины	4	6	8	$\chi^2=1,9$, p=0,39
Мужчины	16	14	12	
Возраст	39,1±18,1	40,2±17,6	39,9±17,2	p>0,1

После рандомизации было проведено сравнение групп по частоте выявления клинических симптомов алкогольного гепатита. Данные представлены в таблице 31. Из таблицы видно, что группы отличались по этим показателям статистически не значимо ($\chi^2=3,762$, p=1,0).

Таблица 31. Сравнение групп по частоте выявления клинических СИМПТОМОВ

Симптомы	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)
Слабость	16 (80,0%)	18 (90,0%)	19 (95,0%)
Похудание, анорексия	10 (50,0%)	13 (65,0%)	14 (70,0%)
Тошнота, рвота	14 (70,0%)	16 (80,0%)	18 (90,0%)
Диарея	4 (20,0%)	7 (35,0%)	7 (35,0%)
Боль, тяжесть в правом подреберье	15 (75,0%)	16 (80,0%)	19 (95,0%)
Желтуха	19 (95,0%)	20 (90,0%)	19 (95,0%)
Кожный зуд	3 (15,0%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)
Лихорадка	4 (20,0%)	6 (30,0%)	7 (35,0%)
Гепатомегалия	18 (90,0%)	20 (100%)	20 (100%)
Спленомегалия	3 (15,0%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)
Асцит	2 (10,0%)	2 (10,0%)	3 (15,0%)
Печеночная энцефалопатия	2 (10,0%)	3 (15,0%)	3 (15,0%)
Анемия	9 (45,0%)	10 (50,0%)	9 (45,0%)
Лейкоцитоз	11 (55,0%)	12 (60,0%)	11 (55,0%)
Повышение трансаминаз	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
Повышение уровня α -амилазы	12 (60,0%)	13 (65,0%)	12 (60,0%)
Снижение уровня креатинина	11 (55,0%)	14 (70,0%)	13 (65,0%)
Уробилин	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

В ходе исследования после рандомизации пациентов на группы было проведено их сравнение по длительности и тяжести алкогольного анамнеза. Выявлено, что у пациентов данного этапа исследования длительность злоупотребления алкоголем составляла от 3,5 до 25 лет, средняя длительность алкоголизации – $13,7 \pm 6,7$. Распределение больных в группах по этому показателю представлено на рисунке 26. Видно, что группы отличались статистически не значимо и были сопоставимы ($\chi^2=3,81$, $p=0,703$).

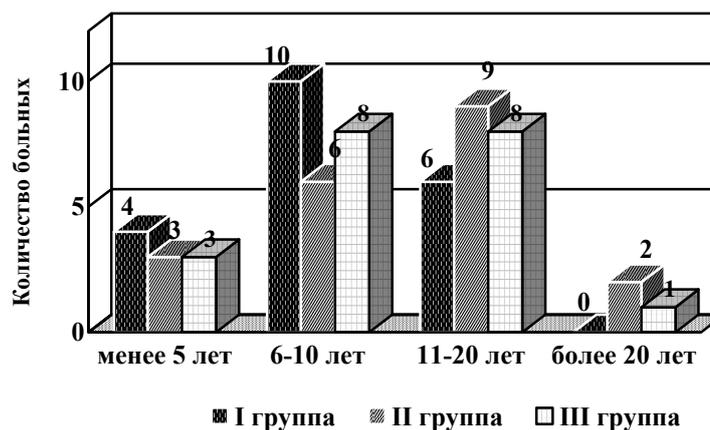


Рисунок 26. Длительность алкоголизации в группах

Сравнение групп по исходным лабораторным показателям не выявило статистически значимых отличий по учитываемым параметрам ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 32.

Таблица 32. Лабораторные показатели в группах при поступлении

Показатели	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,98 \pm 0,27	3,75 \pm 0,21	3,67 \pm 0,22
Гемоглобин (г/л)	119,29 \pm 11,3	111,72 \pm 13,4	109,27 \pm 12,6
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	10,37 \pm 1,2	11,31 \pm 1,5	12,14 \pm 1,2
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	232,43 \pm 21,6	204,96 \pm 19,1	201,72 \pm 21,7
АлАТ (ед/л)	91,94 \pm 11,9	106,91 \pm 14,5	109,12 \pm 17,1
АсАТ (ед/л)	121,72 \pm 16,9	134,28 \pm 19,3	139,72 \pm 20,2
Щелочная фосфатаза (ед/л)	277,63 \pm 37,7	284,86 \pm 40,7	294,5 \pm 39,6
ГГТ (ед/л)	136,74 \pm 31,9	142,8 \pm 29,1	167,9 \pm 34,7
Общий белок (г/л)	69,6 \pm 8,2	56,7 \pm 7,9	51,8 \pm 8,1
Общий билирубин (мкмоль/л)	186,45 \pm 45,3	208,9 \pm 44,9	211,42 \pm 45,1
Креатинин (мкмоль/л)	71,7 \pm 7,4	51,9 \pm 6,8	46,4 \pm 5,9
Протромбиновое время (сек)	39,48 \pm 5,8	31,95 \pm 4,9	29,57 \pm 5,7
МНО	1,38 \pm 0,1	1,42 \pm 0,08	1,40 \pm 0,09

Среди больных алкогольным гепатитом длительность запоя на момент поступления в стационар составляла от 5 до 90 суток, средняя – $18,4 \pm 9,17$. Распределение больных в группах по длительности запоя представлено на рисунке 27. Из которого видно, что группы были сопоставимы ($\chi^2=1,993$, $p=0,92$).

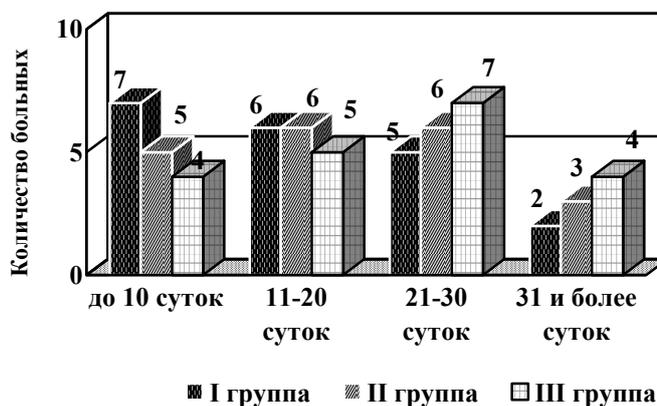


Рисунок 27. Длительность запоя в группах на момент поступления

Было проведено сравнение групп по степени алкоголизации и тяжести поражения печени, которые оценивали по шкалам AUDIT, ABIC и с помощью прогностических индексов Maddrey и MELD. Анализ показал отсутствие достоверных отличий ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 33.

Таблица 33. 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)	$12,8 \pm 3,81$	$14,16 \pm 4,12$	$16,42 \pm 3,92$
Количество алкоголя (грамм/сут)	$76,8 \pm 15,7$	$87,3 \pm 14,9$	$89,9 \pm 17,1$
AUDIT (баллы)	$15,39 \pm 2,1$	$16,92 \pm 2,5$	$17,23 \pm 2,9$
ABIC (баллы)	$22,83 \pm 3,2$	$23,85 \pm 2,9$	$25,15 \pm 3,0$
Индекс Маддрей (баллы)	$30,71 \pm 4,2$	$31,72 \pm 3,7$	$33,16 \pm 3,9$
MELD (баллы)	$11,9 \pm 1,9$	$14,5 \pm 2,1$	$15,1 \pm 2,3$

58 больных (96,67%), обследованных на этом этапе исследования обратились за медицинской помощью при появлении желтухи. Длительность желтушного синдрома на момент поступления в стационар у большинства больных алкогольным гепатитом 36 (60,0%) не превышала 10 дней. Было проведено сравнение групп по длительности желтушного периода, которое не выявило достоверных отличий между группами ($\chi^2=2,867$, $p=0,825$). Данные представлены на рисунке 28.

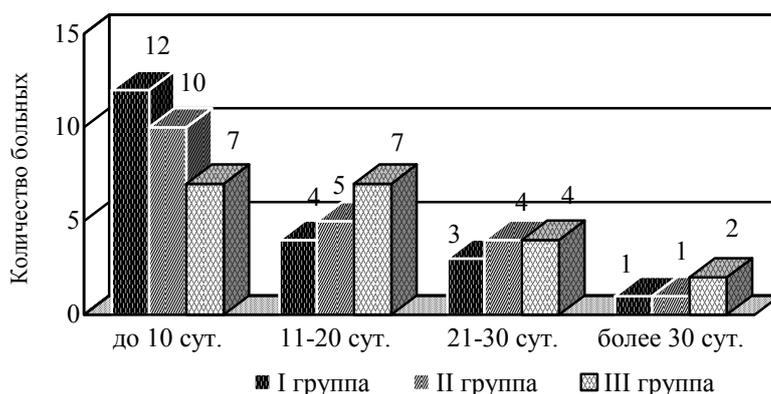


Рисунок 28. Сравнение групп по длительности желтушного периода

В ходе исследования была проведена оценка распределения пациентов в группах по степени тяжести алкогольного поражения печени по индексу Maddrey. Данные представлены в таблице 34. Из таблицы видно, что отличия групп статистически не значимы ($\chi^2=4,71$, $p=0,32$).

Таблица 34. Распределение больных в группах по тяжести поражения печени

Степень тяжести гепатита	I группа ДТ+УДХК (n=20)	II группа ДТ+УДХК+М (n=20)	III группа ДТ+УДХК+Д (n=20)
Легкая (индекс Maddrey < 24)	9 (45,0%)	5 (25,0%)	4 (20,0%)
Средняя (24 < индекс Maddrey < 32)	7 (35,0%)	6 (30,0%)	7 (35,0%)
Тяжелая (индекс Maddrey > 32)	4 (20,0%)	9 (45,0%)	9 (45,0%)

Результаты оценки тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh и распределение больных в группах исследования представлены на рисунке 29.

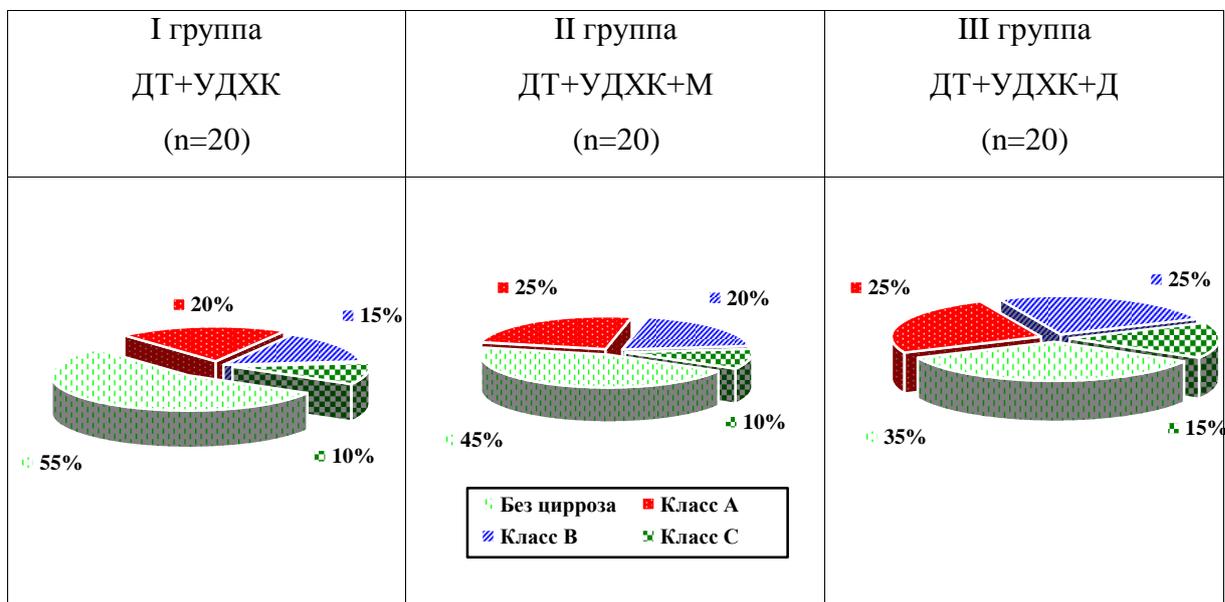


Рисунок 29. Распределение больных в группах по наличию и тяжести цирроза печени согласно шкале Child-Pugh

Из рисунка видно, что явления цирроза печени были выявлены у 33 пациентов (55,0% от всех больных этого этапа исследования). 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. Сравнительный анализ показал, что распределение больных по группам по степени тяжести цирроза печени согласно шкале Child-Pugh было равномерным, группы были сопоставимы по этому показателю и отличались между собой статистически незначимо ($\chi^2=1,817$, $p=0,936$).

У больных алкогольным гепатитом при поступлении наблюдалась достоверная недостаточность клеточного звена иммунитета. Однако отличия групп больных алкогольным гепатитом между собой по уровню Т-лимфоцитов были статистически не значимыми ($p>0,05$). Оценка иммунного статуса пациентов представлена в таблице 35.

Таблица 35. Уровень Т-лимфоцитов у больных алкогольным гепатитом до лечения

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±41,2	1438,4±40,6	1432,9±41,7	1436,9±39,8
Достоверность		t=4,29, p<0,001	t=4,32, p<0,001	t=4,35, p<0,001
Т-хелперы/индукторы CD4				
До лечения	1082,1±23,1	871,6±31,8	869,1±29,7	866,9±30,3
Достоверность		t=5,36, p<0,001	t=5,66, p<0,001	t=5,65, p<0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8				
До лечения	531,2±19,7	706,9±28,1	712,5±30,2	711,8±29,4
Достоверность		t=5,12, p<0,001	t=5,03, p<0,001	t=5,10, p<0,001
Натуральные киллеры CD16				
До лечения	231,3±14,3	149,1±13,8	141,3±15,2	137,9±13,7
Достоверность		t=4,14, p<0,001	t=4,31, p<0,001	t=4,72, p<0,001
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8				
До лечения	2,037±0,12	1,233±0,14	1,220±0,13	1,218±0,11
Достоверность		t=4,36, p<0,001	t=4,62, p<0,001	t=5,03, p<0,001

Примечание: достоверность отличий с контрольной группой.

Изучение уровня цитокинов у больных алкогольным гепатитом также выявило выраженные нарушения: при поступлении в стационар наблюдалось повышение синтеза интерлейкинов 4, 6 и фактора некроза опухолей α по сравнению с контрольной группой. Из приведенных данных видно, что до начала лечения группы больных алкогольным гепатитом не имели статистически значимых отличий по возрастно-половому составу, клинической картине поражения печени и выраженности нарушений иммунного статуса. Таким образом, группы в целом были сопоставимы по анализируемым параметрам. Отличия групп больных алкогольным гепатитом между собой были статистически не значимыми ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 36.

Таблица 36. Уровень цитокинов у больных алкогольным гепатитом при поступлении в сравнении с контрольной группой

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
Достоверность		t=4,15, p<0,001	t=5,24, p<0,001	t=4,03, p<0,001
Интерлейкин 6				
До лечения	8,3±2,3	49,1±14,3	51,7±12,4	58,3±11,9
Достоверность		t=2,82, p<0,05	t=3,44, p<0,01	t=4,13, p<0,001
Фактор некроза опухолей α				
До лечения	17,9±2,3	79,3±19,7	92,6±20,5	89,4±19,1
Достоверность		t=3,10, p<0,01	t=3,62, p<0,01	t=2,55, p<0,02

Примечание: вторая строка - достоверность отличий по сравнению с контрольной группой.

Были изучены корреляции уровня цитокинов с другими параметрами. Выявлено, что у мужчин повышение уровня цитокинов более значительно, чем у женщин ($p<0,01$). Кроме того, обнаружена статистически значимая прямо пропорциональная зависимость уровня цитокинов от степени поражения печени ($r=0,51$, $p<0,01$), уровнем общего и прямого билирубина, креатинина, лейкоцитоза, наличия и степени цирроза печени ($r=0,42-0,87$, $p<0,05$), что указывает на роль нарушений цитокинового обмена в патогенезе поражения печени.

Для контроля эффективности лечения алкогольного гепатита была проведена оценка ответа на терапию по индексу Lille через 7 дней от начала терапии. Данные представлены на рисунке 30.



Рисунок 30. Частота ответа на терапию по динамике индекса Lille

Видно, что положительный ответ на терапию был получен лишь у 70,0% пациентов из I группы, у всех 100,0% из II группы, у 95,0% из III группы. Не ответили на лечение 30,0% больных из I группы и 5,0% из III группы. Из чего следует, что включение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, в комплексную терапию алкогольного гепатита повышает частоту ответа на терапию по индексу Lille: 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 ($\chi^2=7,059$, $p=0,0079$). При сравнении II и III групп между собой по частоте ответа на терапию по индексу Lille отличий не выявлено ($\chi^2=1,026$, $p=0,311$). Результаты анализа динамики индекса Lille представлены на рисунке 31.

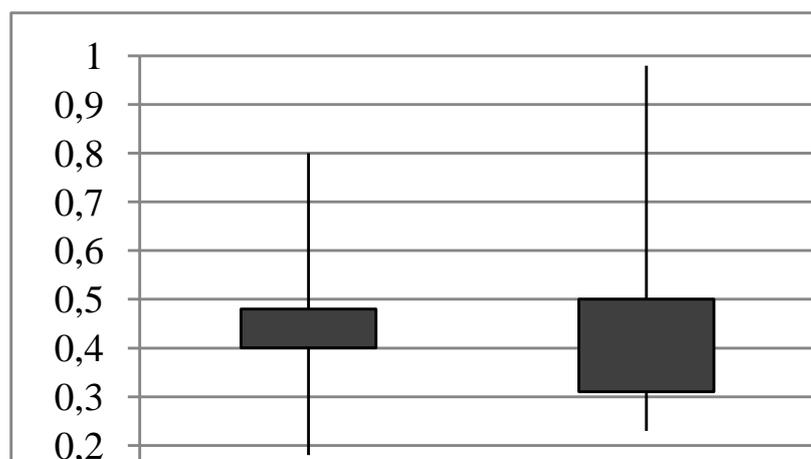


Рисунок 31. Динамика индекса Lille у больных алкогольным гепатитом к 7 суткам терапии

Из рисунка видно, что лучший ответ с наиболее выраженной динамикой получен на терапию пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом во II группе (от $0,5\pm 0,04$ до $0,31\pm 0,05$ ($t=2,97$, $p<0,01$)). На фоне терапии таурином в III группе также отмечалась достоверная динамика (от $0,51\pm 0,05$ до $0,36\pm 0,05$ ($t=2,12$, $p<0,05$)). В I группе (контроля эффективности терапии) наблюдалась позитивная динамика, но она была статистически не значимой (от $0,48\pm 0,04$ до $0,4\pm 0,06$ ($t=1,19$, $p>0,1$)).

После завершения курса терапии была проведена оценка динамики показателей состояния пациентов. Результаты исследования общего клинического анализа крови представлены в таблице 37.

Таблица 37. Динамика показателей клинического анализа крови 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
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)				
До лечения	$4,26\pm 0,28$	$3,98\pm 0,27$	$3,75\pm 0,21$	$3,67\pm 0,22$
После лечения		$4,09\pm 0,26$	$4,19\pm 0,22$	$4,13\pm 0,24$
Достоверность		$t=0,29$, $p>0,05$	$t=1,45$, $p>0,05$	$t=1,41$, $p>0,05$
Гемоглобин (г/л)				
До лечения	$123,17\pm 8,2$	$119,29\pm 11,3$	$111,72\pm 13,4$	$109,27\pm 12,6$
После лечения		$114,82\pm 13,9$	$118,27\pm 11,3$	$116,61\pm 12,7$
Достоверность		$t=0,25$, $p>0,05$	$t=0,37$, $p>0,05$	$t=0,41$, $p>0,05$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)				
До лечения	$6,39\pm 1,4$	$10,37\pm 1,2^*$	$11,31\pm 1,5^*$	$12,14\pm 1,2^*$
После лечения		$8,79\pm 1,4$	$7,29\pm 1,2$	$7,36\pm 1,3$
Достоверность		$t=0,79$, $p>0,05$	$t=2,09$, $p<0,05$	$t=2,70$, $p<0,02$
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)				
До лечения	$239,42\pm 18,2$	$212,43\pm 21,6$	$204,96\pm 19,1$	$201,72\pm 21,7$
После лечения		$239,61\pm 20,2$	$246,7\pm 19,4$	$242,5\pm 20,1$
Достоверность		$t=0,92$, $p>0,05$	$t=1,53$, $p>0,05$	$t=1,38$, $p>0,05$

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

Выявлено, что на фоне лечения алкогольного гепатита, во всех группах наблюдалась позитивная динамика всех контролируемых показателей клинического анализа крови. Однако статистически значимые изменения выявлены только по динамике уровня лейкоцитов во II-ой и III-ей группах, получавших антиоксиданты, ($p < 0,05$).

На данном этапе исследования у больных алкогольным гепатитом при поступлении в стационар наблюдалось снижение синтетической функции печени с дисбалансом показателей свертываемости крови в сравнении с лицами контрольной группы. После окончания курса стационарного лечения была изучена динамика этих показателей. Данные представлены в таблице 38.

Таблица 38. Динамика показателей коагулограммы у больных алкогольным гепатитом

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
Протромбиновый индекс (норма 95-105%)				
До лечения	96,3±3,4	70,9±3,4*	69,8±3,3*	69,1±3,1*
После лечения		80,3±3,3	86,2±3,1	85,9±3,0
Достоверность		t=1,98, p>0,05	t=3,62, p<0,01	t=3,89, p<0,01
Международное нормализованное отношение (норма – 0,85-1,35)				
До лечения	1,09±0,07	1,38±0,1*	1,42±0,08*	1,40±0,09*
После лечения		1,21±0,07	1,15±0,1	1,12±0,09
Достоверность		t=1,39, p>0,1	t=2,11, p<0,05	t=2,19, p<0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время (норма – 30-40 сек)				
До лечения	32,7±1,2	46,4±1,5*	47,4±1,8*	47,5±1,7*
После лечения		43,2±1,6	37,3±2,1 t=3,65,	39,8±1,6
Достоверность		t=1,46, p>0,05	p<0,01	t=3,30, p<0,01

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

Из таблицы видно, что после курса терапии в I группе выраженность нарушений синтетической функции печени уменьшилась, наблюдалась

положительная, но статистически не значимая динамика показателей коагулограммы ($p>0,05$). Во II и III группах наблюдалась статистически значимая позитивная динамика всех изученных показателей свертываемости крови: повышение протромбинового индекса во II группе на 23,5%, в III группе на 24,3%; снижение международного нормализованного отношения на 19,01% и 20,0% и активированного частичного тромбопластинового времени на 21,3% и 16,2%, соответственно ($p<0,05$).

По окончании лечения была проведена оценка эффективности схем терапии алкогольного гепатита по индексу Maddrey и MELD. Данные представлены в таблице 39.

Таблица 39. Оценка эффективности терапии алкогольного гепатита по динамике дискриминантной функции Maddrey и индекса MELD

Показатель	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Дискриминантная функция Maddrey			
До лечения	30,71±4,2	31,72±3,7	33,16±3,9
После лечения	19,7±3,9	15,2±3,9	16,6±4,3
Достоверность	t=1,92, p>0,05	t=3,07, p<0,01	t=2,85, p<0,02
Индекс MELD			
До лечения	11,9±1,9	14,5±2,1	15,1±2,3
После лечения	7,48±2,1	6,1±1,7	7,2±1,9
Достоверность	t=1,56, p>0,1	t=3,11, p<0,01	t=2,65, p<0,05

Из таблицы видно, что во всех группах достигнуто улучшение состояния пациентов: показатели выраженности нарушений функции печени снизились. В I группе на фоне дезинтоксикационной терапии и УДХК динамика была не достоверной ($p>0,05$). Наиболее выраженная динамика наблюдалась во II группе у пациентов, получавших с момента поступления в стационар в дополнение к стандартной терапии и УДХК пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (по индексу Maddrey – 52,08%, по индексу

MELD – 57,93%). В III группе на фоне комплексной терапии, включавшей таурин, также наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей (49,94% Maddrey и 52,32% MELD). По результатам терапии группы II и III, получавшие лекарственные средства, влияющие на метаболические процессы, достоверно отличались от I группы, получавшей УДХК (Maddrey: $t=2,86$, и $t=2,89$, $p<0,01$; MELD: $t=2,96$, $p<0,01$ и $t=2,58$, $p<0,02$). Однако отличия между результатами II группы, получавшей пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, и III группы, получавшей таурин, были статистически не значимыми (Maddrey: $t=0,02$, $p>0,1$; MELD: $t=0,37$, $p>0,1$).

Несмотря на терапию, на этом этапе среди больных острым алкогольным гепатитом наблюдалось 3 летальных случая (5,0%). Однако, анализ летальности показал, что в группах, получавших антиоксиданты смертельных исходов не наблюдалось. Все три летальных исхода произошли в I группе на фоне УДХК. Отличия групп по летальности были статистически значимыми ($\chi^2=6,316$, $p<0,0425$). Данные представлены на рисунке 32.

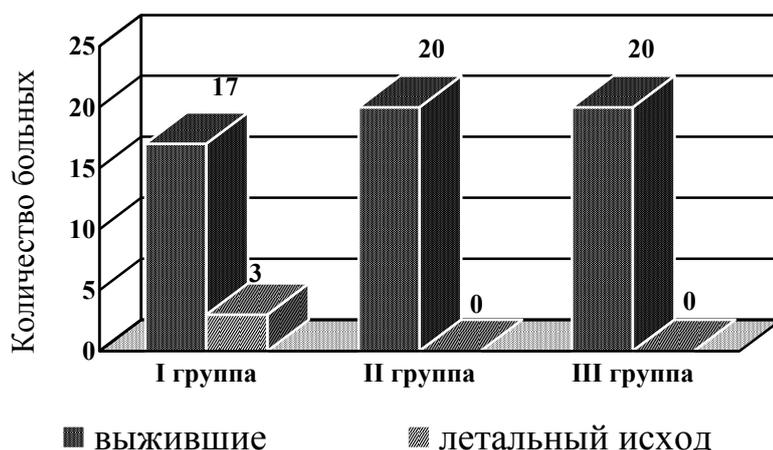


Рисунок 32. Частота летальных исходов среди больных острым алкогольным гепатитом

По окончании исследования был проведен анализ влияния схемы терапии на длительность стационарного лечения. 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. Данные представлены на рисунке 33.

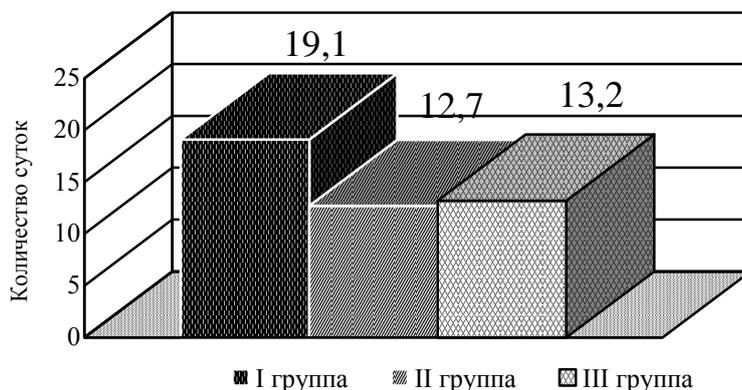


Рисунок 33. Длительность стационарного лечения в группах больных алкогольным гепатитом

Анализ показал, что дополнение дезинтоксикационной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом и таурином достоверно уменьшает длительность стационарного лечения ($t=2,26$, $p<0,05$ по сравнению I группы со II-ой; $t=2,19$, $p<0,05$ по сравнению с III-ей группой). Сокращение сроков госпитализации составило 6,4 суток (33,51%) и 5,9 (30,89%). Кроме того, выявлены прямые корреляции длительности стационарного лечения с уровнем дискриминантной функции Maddrey и индекса MELD при поступлении, чем выше были эти показатели, тем дольше сроки госпитализации (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,56$ и $r=0,58$, соответственно). Корреляции других показателей с длительностью пребывания в стационаре были статистически не значимы ($p>0,05$).

Была исследована динамика уровня Т-лимфоцитов у больных алкогольным гепатитом и в контрольной группе на фоне лечения. Показано, что применение антиоксидантов с момента поступления в стационар позволяет повысить абсолютное количество CD3, CD4 и CD16 лимфоцитов и иммунно-регуляторный индекс, а уровень цитотоксических

лимфоцитов CD8 снизить по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 40.

Таблица 40. 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±41,2	1438,4±40,6	1432,9±41,7	1436,9±39,8
После лечения		1472,9±43,7	1569,7±42,1	1579,4±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±23,1	871,6±31,8	869,1±29,7	866,9±30,3
После лечения		893,8±32,5	993,7±30,9	991,9±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±19,7	706,9±28,1	712,5±30,2	711,8±29,4
После лечения		672,9±24,9	609,2±31,7	601,9±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±14,3	149,1±13,8	141,3±15,2	137,9±13,7
После лечения		158,2±12,9	196,7±12,7	199,8±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±0,12	1,233±0,14	1,220±0,13	1,218±0,11
После лечения		1,328±0,13	1,631±0,12	1,648±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 в группе, получавшей только УДХК, недостаточность клеточного звена иммунитета также уменьшалась, но динамика изученных показателей была менее выражена и изменения были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Сравнение результатов II и III групп показало, что препараты обладали сопоставимым действием на уровень Т-

лимфоцитов, отличия групп статистически незначимы ($p>0,05$). Итак, применение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина оказывает сопоставимое иммуномодулирующее влияние на Т-клеточный пролиферативный ответ и снижает недостаточность клеточного звена иммунитета. 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%

Анализ динамики уровня цитокинов у больных алкогольным гепатитом на фоне терапии показал, уменьшение нарушений цитокинового обмена во всех группах. Данные представлены в таблице 41.

Таблица 41. Динамика уровня цитокинов на фоне лечения алкогольного гепатита в сравнении с контрольной группой

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

Однако статистически значимая динамика уровня цитокинов наблюдалась только во II и III группах, получавших препараты, влияющие на метаболические процессы. Таурин снижал концентрацию ИЛ-4 на 40,2%, ИЛ-6 на

32,2% и ФНО- α на 33,3%. В I группе на фоне УДХК также наблюдалась позитивная динамика цитокинов, но она была не достоверной ($p>0,05$).

В ходе исследования была изучена динамика показателей качества жизни больных алкогольным гепатитом на фоне лечения. Данные представлены в таблицах 42 и 43.

Таблица 42. Оценка динамики физического компонента качества жизни по опроснику SF-36 на фоне терапии алкогольного гепатита

Показатель	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Физическое функционирование (Physical functioning)			
До лечения	60,7 \pm 5,1	54,3 \pm 4,8	51,2 \pm 5,2
После лечения	71,5 \pm 5,2	81,9 \pm 5,9	82,2 \pm 6,3
Достоверность	t=1,48, p>0,05	t=3,63, p<0,01	t=3,79, p<0,05
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical functioning)			
До лечения	48,1 \pm 5,8	46,3 \pm 5,7	45,7 \pm 6,2
После лечения	59,1 \pm 6,2	72,6 \pm 6,4	70,9 \pm 6,1
Достоверность	t=1,30, p>0,05	t=3,07, p<0,01	t=2,89, p<0,01
Интенсивность боли (Bodily pain)			
До лечения	57,2 \pm 4,9	59,7 \pm 4,6	60,7 \pm 5,2
После лечения	51,3 \pm 4,6	46,2 \pm 5,4	44,8 \pm 6,1
Достоверность	t=0,88, p>0,05	t=1,90, p>0,05	t=1,98, p>0,05
Общее состояние здоровья (General health)			
До лечения	51,4 \pm 4,8	50,2 \pm 5,1	51,9 \pm 5,4
После лечения	59,8 \pm 5,3	67,5 \pm 5,4	69,7 \pm 5,2
Достоверность	t=1,17, p>0,05	t=2,33, p<0,05	t=2,37, p<0,05
Физический компонент здоровья (Physical health)			
До лечения	54,4 \pm 5,2	52,6 \pm 5,1	52,4 \pm 5,5
После лечения	60,4 \pm 5,3	67,1 \pm 5,8	66,9 \pm 5,9
Достоверность	t=0,81, p>0,05	t=1,88, p>0,05	t=1,80, p>0,05

Таблица 43. Оценка динамики психологического компонента качества жизни по опроснику SF-36 на фоне терапии

Показатель	I группа ДТ+УДХК n=20	II группа ДТ+УДХК+М n=20	III группа ДТ+УДХК+Д n=20
Жизненная активность (Vitality)			
До лечения	51,4±5,2	52,7±4,8	51,8±5,1
После лечения	59,3±4,7	71,7±5,3	69,8±4,9
Достоверность	t=1,12, p>0,05	t=2,66, p<0,05	t=2,55, p<0,05
Социальное функционирование (Social functioning)			
До лечения	64,2±6,1	60,3±5,6	63,5±5,7
После лечения	76,4±5,3	89,3±5,1	87,6±5,4
Достоверность	t=1,51, p>0,05	t=3,83, p<0,01	t=3,07, p<0,01
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional)			
До лечения	69,5±5,6	68,3±4,9	67,8±5,9
После лечения	76,2±4,7	88,5±5,1	86,7±5,2
Достоверность	t=0,92, p>0,05	t=3,86, p<0,01	t=2,40, p<0,05
Психическое здоровье (Mental health)			
До лечения	51,7±5,4	50,8±5,2	49,9±5,1
После лечения	64,6±4,7	79,4±5,8	78,3±5,9
Достоверность	t=1,80, p>0,05	t=3,67, p<0,01	t=3,64, p<0,01
Психологический компонент здоровья (Mental health)			
До лечения	59,2±5,6	58,0±5,1	58,3±5,8
После лечения	69,1±4,9	82,2±5,3	80,6±5,4
Достоверность	t=1,33, p>0,05	t=3,29, p<0,01	t=2,89, p<0,01

Из таблиц видно, что на фоне лечения наблюдалось повышение качества жизни пациентов по всем изученным категориям, однако выраженность изменений отличалась в разных группах. По физическому компоненту здоровья статистически значимая динамика наблюдалась лишь в группах, получавших в метаботропные препараты, по показателям физического

функционирования, влияния физического состояния на повседневную ролевую деятельность и общему состоянию здоровья.

По психологическому компоненту здоровья во II и III группах наблюдалась достоверная динамика по всем составляющим ($p < 0,05$). Динамика показателей качества жизни на фоне терапии алкогольного гепатита УДХК была позитивной, но изменения были выражены статистически не значимо ($p > 0,05$). Видно, что применение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, достоверно повышает качество жизни больных алкогольным гепатитом, особенно значительно это влияние на психологический компонент. Кроме того, сравнение полученных результатов на фоне терапии таурином и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом показало их сопоставимое влияние на физическое и психологическое здоровье пациентов.

Таким образом, для алкогольного гепатита характерно развитие стойкого холестатического и цитолитического синдрома, дисбаланс T-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 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.

3.2.3. Третий этап: результаты фармакоэкономического анализа эффективности таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с алкогольным поражением печени

Был проведен фармакоэкономический анализ эффективности методов лечения алкогольного поражения печени, применяемых на современном этапе. Оценка экономической эффективности терапии осуществлялась методом анализа «затраты-эффективность». Учитывались прямые и непрямые медицинские и прямые немедицинские затраты, а именно стоимость курсовой терапии и койко/дня стационарного лечения.

Стоимость лекарственной терапии рассчитывали в рублях по официальным тарифам, действующим в России, и ценам на лекарственные препараты по г. Волгограду на 2015 год (таблица 44) на курс терапии с учетом стоимости стационарного лечения.

Таблица 44. Применяемые лекарственные средства

Лекарственное средство	Фирма производитель	Дозировка	Стоимость
Раствор глюкозы для инфузий	Биосинтез, РФ	5% 400 мл	30,0 руб
Раствор натрия хлорида для инфузий	Биосинтез, РФ	0,9% 400 мл	26,0 руб
Преднизолон	Индус Фарма, Индия	30 мг/1 мл №3	21,0 руб
Дибикор	ПИК-Фарма, РФ	0,25 №60	230 руб
Метадоксил	Laboratory Baldacci S.p.A., Италия	300 мг/5 мл №10	470,0 руб
Урсосан	PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика	0,25 №100	1400 руб

Для оценки эффективности терапии в качестве критерия эффективности использовали процент больных с положительным ответом на лечение по индексу Lille в соответствии с клиническими рекомендациями. Стоимость койко/дня стационарного лечения составляла 642,40 рубля. Кроме того учитывалась длительность стационарного лечения.

Схема терапии, которая характеризовалась меньшими затратами на единицу эффективности считалась более приемлемой с экономической точки зрения. Расчет стоимости схемы лечения проводили за период наблюдения. Данные представлены в таблице 45.

Таблица 45. Фармакоэкономический анализ эффективности схем терапии у больных с алкогольным поражением печени

Схема терапии	Стоимость схемы (руб/сут)	Длительность терапии, (дней)	Стоимость схемы (руб/курс)	% эффе- ктивности	СЕА, (руб/курс)
<u>I группа</u> Дезинтоксикационная терапия + Урсосан 500 мг/сут + Стоимость койко/дня стационарного лечения	796,40	19,1±5,9	15 211,24 ±4 698,76	70%	19 774,61 ±6 108,39
<u>II группа</u> Дезинтоксикационная терапия + Урсосан 500 мг/сут + Метадоксил 10 мл/сут + Стоимость койко/дня	937,40	12,7±4,1	11 904,98 ±3 843,34	100%	11 904,98 ±3 843,34
<u>III группа</u> Дезинтоксикационная терапия + Урсосан 500 мг/сут + Дибикор 1000 мг/сут + Стоимость койко/дня стационарного лечения	811,72	13,2±4,8	10 714,70 ±3 896,26	95%	11 250,44 ±4 091,07

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%), во II группе. Однако лучшими показателями по критерию «затраты-эффективность» обладала схема терапии, включавшая прием таурина в комбинации с УДХК, в III группе. 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 II и III групп 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.

3.3. III часть: результаты исследования гепатопротекторных свойств и фармакодинамики таурина и УДХК в терапии лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне специфической противотуберкулезной терапии

3.3.1. Первый этап: результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа первичной медицинской документации больных туберкулёзом лёгких

Лекарственно-индуцированные поражения печени при лечении туберкулеза заслуживают особого внимания в связи с тем, что в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости туберкулезом и распространение его не только среди асоциальных слоев общества как в мире, так и в Российской Федерации [174]. Учитывая, что все противотуберкулезные препараты гепатотоксичны и назначение их в комбинации усиливает этот эффект, неудивительно, что следствием этого является частое развитие поражений печени. В связи с этим на данном этапе была изучена частота и сроки развития, а также особенности клинического течения гепатотоксических реакций у больных туберкулезом.

Развитие лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом ухудшает течение основного заболевания и значительно осложняет его лечение [23,518], что подтвердили результаты проведенного нами ретроспективного анализа. На сегодняшний день в стандарты лечения туберкулеза не включены гепатопротективные препараты [198]. В клинической практике профилактика токсических гепатитов обычно не применяется, а для их лечения назначается базисная терапия (щадящий режим, диета №5 по Певзнеру, питье 5% раствора глюкозы) и препараты, содержащие расторопшу пятнистую (легален, карсил и др.) или эссенциальные фосфолипиды (эссенциале). Недостатком этих способов является то, что предлагаемые препараты имеют возрастные ограничения в их назначении и длительности приема и нередко не обеспечивают ощутимого повышения антитоксической функции печени. Кроме того, указанные гепатопротекторные препараты у части больных

могут способствовать нарастанию холестаза [173]. Поэтому постоянно идет поиск новых средств фармакологической коррекции и профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени.

В связи с этим нами была изучена 2-аминоэтансульфоновая аминокислота – таурин, синтезируемая в небольших количествах в печени, но уровень его биосинтеза у человека крайне низок, а при поражении печени приводит к развитию его дефицита [275]. В эксперименте на лабораторных животных применение таурина при туберкулезе повышает антиоксидантный потенциал, резистентность организма и эффективность химиотерапии [212], поэтому компенсация дефицита таурина в организме больных туберкулезом представляется патогенетически оправданной. В комплексной терапии сахарного диабета, метаболического синдрома и других заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ используется синтетический таурин [71,101,133,151,531,549,555,581]. В России разработан инновационный препарат таурина в таблетках по 500 мг.

В рамках данного исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 250 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер №1» в 2007-2008 годах, с отрицательными результатами анализов на маркеры вирусных гепатитов и не злоупотребляющие алкоголем по анамнезу.

Основная часть обследованных пациентов являлись лицами трудоспособного возраста. Среди обследованных 165 мужчин (66%) и 85 женщин (34%) в возрасте от 18 до 67 лет. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $39,9 \pm 21,6$ лет. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту ($t=0,71$, $p>0,05$). Распределение больных туберкулезом органов дыхания по полу и возрасту представлено на рисунке 34.

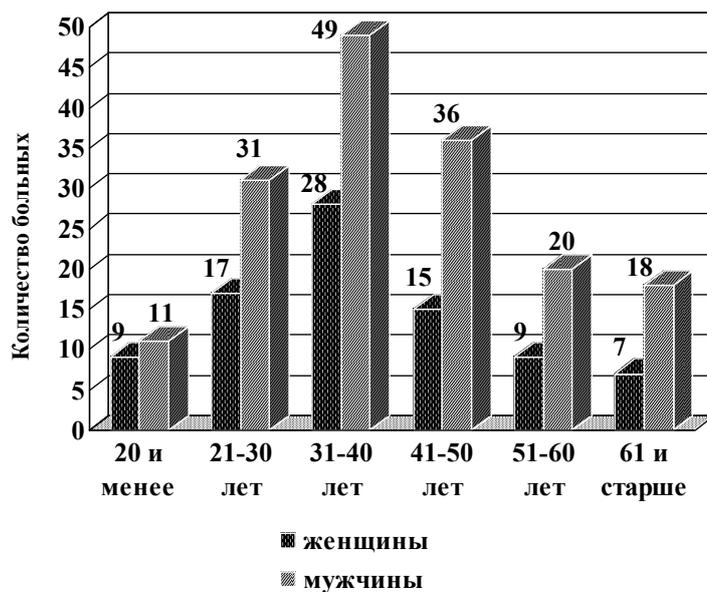


Рисунок 34. Распределение больных по возрасту и полу

Анализ структуры заболеваемости показал, что среди находившихся на лечении преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких (231 пациент (92,4%)), ранее не получавшие противотуберкулезные препараты. Данные представлены на рисунке 35.

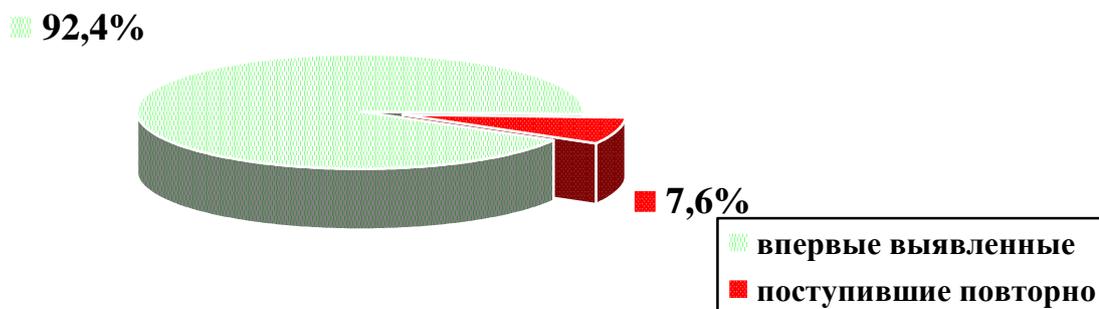


Рисунок 35. Структура заболеваемости больных туберкулезом.

Инвалидность по данному заболеванию имели 16 пациентов из числа повторно поступивших, что составило 6,4% от общего числа больных туберкулезом. Инвалидность I группы имел 1 человек (6,25% от общего числа инвалидов), II группы - 6 человек (37,5%), III группы - 9 человек (56,25%). Необходимо отметить, что 11 больных с инвалидностью были в возрасте до 50 лет (68,75% от общего числа инвалидов).

Было изучено распределение пациентов по тяжести клинического течения туберкулеза. Данные представлены в таблице 46.

Таблица 46. Распределение больных по степени тяжести туберкулеза

Степень тяжести	Абсолютное число больных (n)	%
Легкая	82	32,8%
Средняя	97	38,8%
Тяжелая	71	28,4%
Итого	250	100,0%

Из таблицы видно, что преобладали больные со средней степенью тяжести заболевания.

Согласно первичной медицинской документации в зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам больные получали лечение по стандартным режимам химиотерапии: 1-й режим – 112 человек, 2а - 12, 2б – 52, 3-й – 62, 4-й – 12 человек, что представлено на рисунке 35.

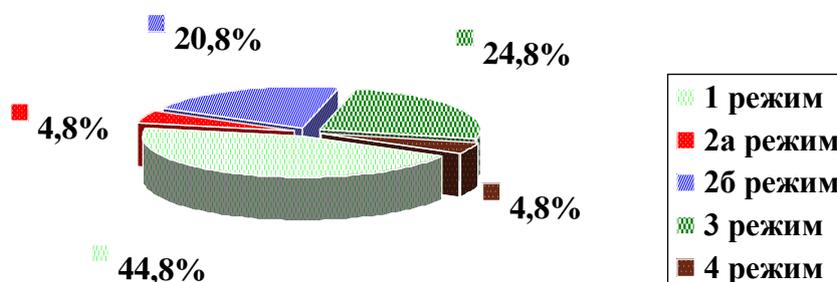


Рисунок 36. Распределение больных по режимам химиотерапии

Из рисунка видно, что чаще всего пациенты проходили лечение по 1-ому и 3-ему режимам химиотерапии.

Был проведен анализ характеристики клинических форм туберкулеза легких у больных первого этапа. Данные представлены в таблице 47.

Таблица 47. Характеристика клинических форм туберкулеза легких

Клинические формы туберкулеза	Инфильтративный	Диссеминированный	Всего
	n (%)	n (%)	n (%)
	180 (72,0%)	70 (28,0%)	250 (100%)
Деструктивные изменения			
с распадом	124 (70,86%)	51 (29,14%)	175 (100%)
без распада	56 (74,67%)	19 (25,33%)	75 (100%)
Бактериовыделение			
МБТ +	118 (76,13%)	37 (23,87%)	155 (100%)
МБТ –	62 (65,26%)	33 (34,74%)	95 (100%)

Изучена распространенность клинических симптомов туберкулеза у пациентов первого этапа исследования. Данные представлены в таблице 48.

Таблица 48. Частота развития клинических симптомов туберкулеза

Симптомы	Абсолютное число	%
Сухой кашель	65	26,0%
Кашель с выделением мокроты	170	68,0%
Кровохарканье	15	6,0%
Одышка	120	48,0%
Боли в грудной клетке	147	58,8%
Потливость	117	46,8%
Слабость	182	72,8%
Снижение массы тела	67	26,8%
Увеличение лимфоузлов	221	88,4%

Видно, что чаще всего пациентов беспокоили кашель с выделением мокроты, одышка, боли в грудной клетке, потливость, снижение массы тела, наблюдалось увеличение лимфоузлов.

Проанализированы основные пути заражения туберкулезом. Данные представлены в таблице 49.

Таблица 49. Основные пути заражения больных туберкулезом

Место контакта с больным	Абсолютное число	%
Во время пребывания в ИТУ	52	20,8%
В семье	45	18,0%
На работе	49	19,6%
По адресу	84	33,6%
Не установлено	20	8,0%
Всего больных	250	100%

Видно, что преобладает заражение через контакт с больным по месту жительства. В ходе ретроспективного исследования проведен анализ социального состава пациентов. Данные представлены в таблице 50.

Таблица 50. Распределение больных по социальному составу

Контингент	Абсолютное число	%
Наличие работы		
Работают	158	63,2%
Не работают	92	36,8%
Специальность		
Безработные (не работающие)	48	19,2%
Инвалиды не работающие	19	7,6%
Инвалиды работающие	12	4,8%
Пенсионеры не работающие	25	10,0%
Пенсионеры работающие	16	6,4%
Учащиеся (Студенты)	14	5,6%
Служащие	61	24,4%
Рабочие	55	22,0%
Наличие семьи		
Имеют семью	53	21,2%
Не имеют семью	197	78,8%
Наличие жилья		
Отдельная квартира (дом)	176	70,4%
Общежитие	57	22,8%
БОМЖ	17	6,8%

Видно, что туберкулезом чаще страдали работающие (служащие, рабочие) или безработные, не имеющие семьи.

Таким образом, из первичной медицинской документации видно, что среди пациентов первого этапа исследования преобладали мужчины трудоспособного возраста, с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом с двусторонним поражением верхнесредних отделов легких, средней степенью тяжести заболевания, с распадом и бактериовыделением, ранее не получавшие противотуберкулезные препараты. Пациентов беспокоили кашель с выделением мокроты, одышка, боли в грудной клетке, потливость, снижение массы тела, наблюдалось увеличение лимфоузлов. Заражение чаще всего происходило через контакт с больным по месту жительства. Среди больных туберкулезом преобладали служащие, рабочие и безработные, не имеющие семьи. Обычно пациентам назначалось лечение по 1-ому и 3-ему стандартным режимам химиотерапии.

Диагноз лекарственно-индуцированного поражения печени устанавливали в соответствии с критериями Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001 [23] при повышении сывороточной АлАТ в два раза выше нормы в условиях отсутствия альтернативных клинических диагнозов.

Вероятность взаимосвязи поражения печени с приемом противотуберкулезных препаратов по критерию Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) [27] у наших пациентов первого этапа оценивался в 6-8 баллов и выше, что означает, что связь лекарственно-индуцированного поражения печени с противотуберкулезной терапией вероятна и высоко вероятна.

Перед началом исследования, был проведен корреляционный анализ взаимосвязи биохимических маркеров функционального состояния печени у здоровых лиц и больных туберкулезом легких до начала химиотерапии. Установлено, что все изученные биохимические показатели, не связаны

друг с другом, кроме АсАТ и АлАТ, имеющих выраженную положительную корреляционную взаимосвязь ($r=0,617$, $p<0,05$).

Был оценен уровень биохимических показателей при поступлении в стационар больных туберкулезом легких и лиц контрольной группы. Данные представлены в таблице 51.

Таблица 51. Исходный уровень биохимических показателей у больных туберкулезом до начала химиотерапии в сравнении с контрольной группой

Биохимические Показатели	Контрольная группа, n=20	Больные туберкулезом n=250	
		до лечения	Достоверность
АсАТ	14,7±1,7	24,9±1,9	t=4,00, p<0,001
АлАТ	16,4±1,9	27,6±2,8	t=3,31, p<0,01
Щелочная фосфатаза	31,9±13,3	58,0±17,4	t=1,01, p>0,05
Общий билирубин	12,4±1,7	14,7±2,1	t=0,85, p>0,05
Триглицериды	1,18±0,1	0,98±0,1	t=1,41, p>0,05
Общий холестерин	5,3±0,08	5,4±0,1	t=0,78, p>0,05

Из таблицы видно, что до начала химиотерапии у больных туберкулезом изученные показатели были в пределах нормы, но выше, чем у лиц контрольной группы. Превышение уровней составило АлАТ в 1,68 раза, АсАТ в 1,69 раза и щелочной фосфатазы в 1,19 раза в сравнении с лицами контрольной группы, отличия статистически значимые ($p<0,001$).

Была проанализирована динамика уровня биохимических показателей на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Согласно первичной медицинской документации к третьему месяцу специфической терапии достоверным изменениям подверглись только уровни трансаминаз: уровень АсАТ достоверно повысился в 2,43 раза, АлАТ – 2,58 раза, изменения других биохимических показателей были статистически не значимыми ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 52.

Таблица 52. Динамика биохимических показателей у больных туберкулезом на фоне химиотерапии

Показатели	Больные туберкулезом (n=250)		
	до лечения	после лечения	Достоверность
АсАТ	24,9±1,9	60,4±6,2	t=5,47, p<0,001
АлАТ	27,6±2,8	71,2±9,4	t=4,45, p<0,001
Щелочная фосфатаза	58,0±17,4	94,5±19,1	t=1,39, p>0,05
Общий билирубин	14,7±2,1	19,4±2,3	t=1,51, p>0,05
Триглицериды	0,98±0,1	1,12±0,11	t=0,94, p>0,05
Общий холестерин	5,4±0,1	5,7±0,12	t=1,92, p>0,05

Повышенные уровни трансаминаз к третьему месяцу активной фазы лечения туберкулеза были выявлены у 170 пациентов, что составило 68%. Диагноз лекарственно-индуцированного поражения печени ставили в соответствии с критериями консенсуса Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS15) при повышении сывороточной АлАТ в два раза выше нормы при отсутствии альтернативных диагнозов. Данные представлены на рисунке 37.



Рисунок 37. Частота развития ЛИПП у больных туберкулезом

Таким образом, лекарственно-индуцированное поражение печени 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%). Из чего следует, что частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени у женщин была статистически значимо, в 1,67 раза выше, чем у мужчин ($\chi^2=6,14$, $p=0,0132$).

Была проведена оценка влияния возраста на частоту развития поражения печени отдельно для женщин и мужчин. Выявлено, что уже в возрасте 41 года и старше у больных на фоне противотуберкулезной терапии наблюдалась тенденция к повышению частоты поражения печени, статистически значимо чаще лекарственно-индуцированное поражение печени развивалось у лиц старше 50 лет ($\chi^2=14,902$, $p=0,0001$). Данные представлены на рисунках 38 и 39.

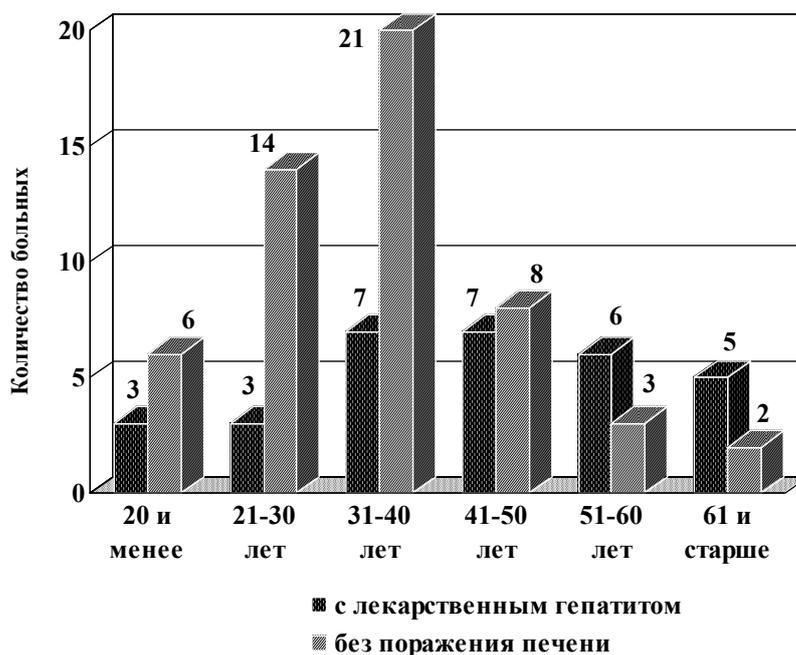


Рисунок 38. Частота развития лекарственного поражения печени у женщин, больных туберкулезом в зависимости от возраста

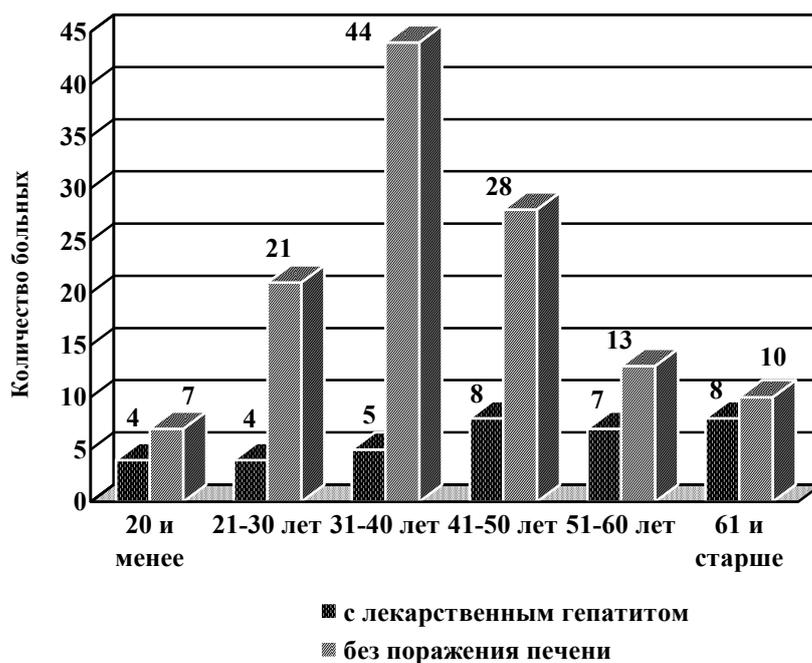


Рисунок 39. Частота развития лекарственного поражения печени у мужчин, больных туберкулезом в зависимости от возраста

Таким образом, выявлено, что достоверными факторами, повышающими риск развития поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии, являются женский пол и возраст старше 50 лет.

В ходе исследования было изучено влияние тяжести клинического течения туберкулеза на риск развития поражения печени. Данные представлены в таблице 53.

Таблица 53. Распределение больных туберкулезом по степени тяжести клинического течения заболевания

Степень тяжести	Больные с ЛИПП n (%)	Больные без поражения печени, n (%)
Легкая	2 (2,44%)	80 (97,56%)
Средняя	22 (22,68%)	75 (77,32%)
Тяжелая	43 (61,51%)	28 (39,44%)
Итого	67 (26,8%)	183 (73,2%)

Выявлено, что лекарственно-индуцированное поражение печени статистически значимо чаще развивалось у больных с высокой степенью тяжести заболевания ($\chi^2=66,903$, $p<0,0001$).

Был проведен анализ взаимосвязи клинических форм туберкулеза легких у больных первого этапа с частотой развития лекарственно-индуцированного поражения печени. Данные представлены в таблице 54.

Таблица 54. Взаимосвязь поражения печени с клиническими формами туберкулеза

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

Примечание: 1 строка – больные с ЛИП, 2 строка – без поражения

Из таблицы видно, что лекарственно-индуцированное поражение печени статистически значимо чаще развивается при диссеминированной форме туберкулеза с распадом легочной ткани и бактериовыделением ($p<0,001$).

Проведен анализ скорости развития лекарственно-индуцированного поражения печени у лиц разного пола и возраста. Выявлены достоверные гендерные различия. Так, вне зависимости от схемы противотуберкулезной

терапии у женщин наблюдался более выраженный подъем уровня АлАТ за первый месяц терапии - на 60%, при этом, у мужчин подъем составил 30% от исходного уровня. Уровень АсАТ у женщин повысился на 28,5%, у мужчин – на 21%. Тимоловая проба возросла у женщин – на 22,8%, у мужчин – на 12,8%.

Для изучения значимости динамики биохимических показателей была разработана регрессионная модель, представленная на рисунке 40.

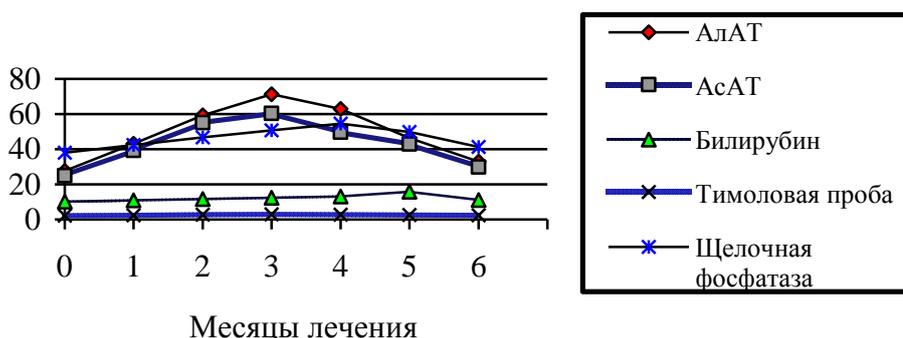


Рисунок 40. Регрессионная модель, отражающая динамику биохимических показателей на фоне противотуберкулезной терапии

Благодаря этой модели, установлено, что АлАТ и АсАТ отражают цитолитические изменения гепатоцитов уже в первые два месяца от начала терапии независимо от применяемого режима терапии. Показатели тимоловой пробы не информативны. Уровень общего билирубина максимально повышается к пятому месяцу, щелочная фосфатаза к четвертому месяцу, но их динамика статистически не значима.

Таким образом, доказано, что 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 также раньше других показателей отражают развитие гепатотоксических реакций.

В ходе ретроспективного анализа важно было изучить частоту развития лекарственного поражения печени в зависимости от режима

химиотерапии. Согласно первичной медицинской документации лечение назначалось больным в зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам. На фоне разных режимов терапии наблюдалась следующая частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени: 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%), данные представлены на рисунке 41.

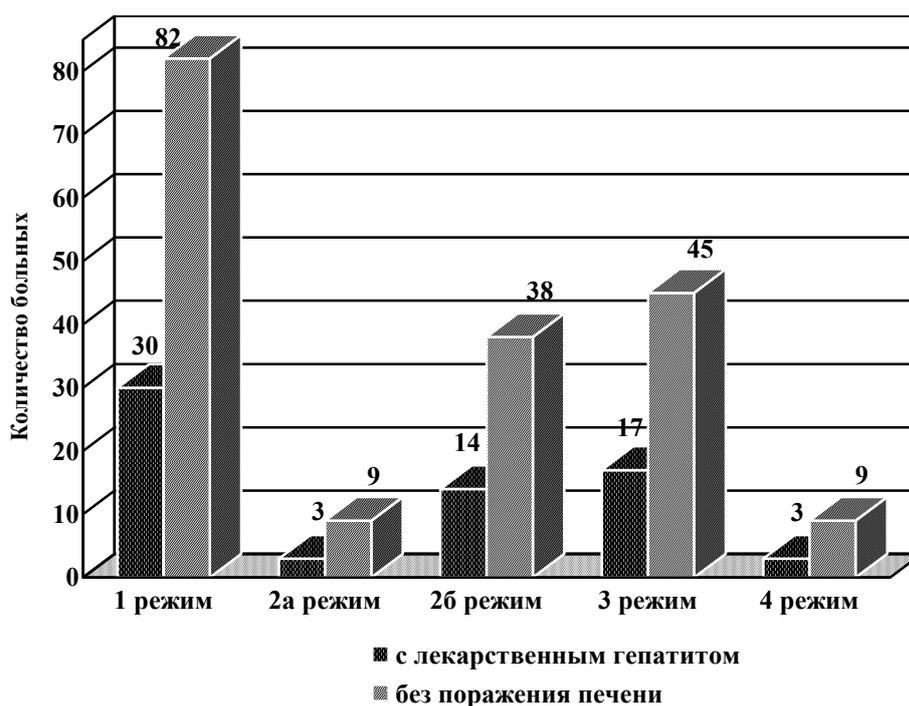


Рисунок 41. Частота развития лекарственного поражения печени в зависимости от режима противотуберкулезной химиотерапии.

Анализ диаграммы показывает, что независимо от режима стандартной противотуберкулезной химиотерапии частота лекарственного поражения печени была сопоставимой и отличия групп терапии были статистически не значимыми ($\chi^2=0,052$, $p=0,9997$).

Были изучены клинические проявления лекарственно-индуцированного поражения печени. Статистически значимо чаще поражение печени на фоне противотуберкулезной терапии протекало бессимптомно ($\chi^2=36,10$, $p<0,0001$). Данные представлены в таблице 55.

Таблица 55. Клинические проявления лекарственного поражения печени

Синдромы	Частота выявления синдромов	
	n	%
Диспепсический синдром	11	16,42%
Астеновегетативный синдром	9	13,43%
Гепатомегалия	12	17,91%
Сочетание синдромов	14	20,90%
Бессимптомное течение	21	31,34%

Необходимо также было определить тип поражения печени на фоне разных режимов стандартной химиотерапии. На основании результатов лабораторных исследований, учитывая уровень АлАТ, щелочной фосфатазы и их соотношения (коэффициент R), рекомендуется выделять три типа лекарственных поражений печени [195]. В нашем исследовании согласно первичной медицинской документации больных туберкулезом режимы стандартной противотуберкулезной терапии оказывали непосредственное влияние на тип поражения печени. Данные представлены в таблице 56.

Таблица 56. Влияние режима противотуберкулезной химиотерапии на тип лекарственного поражения печени

Режимы химиотерапии	Коэффициент R (АлАТ/ЩФ)	Тип поражения печени
1-ый режим	5,4±0,3	Гепатоцеллюлярный
2а режим	5,2±0,2	Гепатоцеллюлярный
2б режим	2,7±0,6	Смешанный
3-ий режим	5,6±0,5	Гепатоцеллюлярный
4-ый режим	1,4±0,5	Холестатический

Из таблицы видно, что к окончанию активной фазы противотуберкулезной терапии при 1-ом, 2а и 3-ем режимах терапии преобладал

цитолитический тип поражения печени. При 2б режиме терапии наблюдался комбинированный (смешанный) тип поражения печени. При четвертом режиме – холестатический (коэффициент R ниже 2).

Известно, что развитие гепатотоксических реакций на лекарственную терапию часто приводит к отмене противотуберкулезных препаратов и снижению интенсивности специфической терапии, что может оказывать негативное влияние на эффективность лечения туберкулеза. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что в условиях реальной клинической практики противотуберкулезная терапия отменяется даже при умеренном превышении верхней границы нормы уровня трансаминаз. Хотя лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 67 (26,8%) пациентов, химиотерапия прерывалась у всех 170 (68,0%) больных с повышенным уровнем трансаминаз ($\chi^2=85,102$, $p<0,0001$).

Нами было изучено, насколько развитие лекарственного поражения печени взаимосвязано с эффективностью лечения туберкулеза легких, которую оценивали по степени абациллирования и закрытию полостей распада. Результаты исследования показали, что наблюдалась выраженная достоверная взаимосвязь между исследуемыми показателями. Данные представлены в таблице 57.

Таблица 57. Эффективность лечения туберкулеза в зависимости от наличия поражения печени

Критерии эффективности терапии туберкулеза	Больные с ЛИПП n=67	Больные без ЛИПП n=183	Достоверность
Закрытие полости распада	28 (41,79%)	121 (66,12%)	$\chi^2=12,056$ $p<0,0001$
Абациллирование	52 (77,61%)	164 (89,62%)	$\chi^2=6,016$, $p=0,0142$
Лекарственно-устойчивые формы	54 (80,60%)	11 (6,01%)	$\chi^2=141,8$ $p<0,0001$

Проведенное исследование показало, что развитие ЛИПП весьма неблагоприятно для больных туберкулезом. Эффективность лечения туберкулеза статистически значимо ниже при развитии лекарственно-индуцированного поражения печени. Из-за выраженных клинико-лабораторных проявлений поражения печени была изменена схема лечения. Временная отмена и дальнейшая коррекция схемы противотуберкулезной терапии привела к замедленной рентгенологической динамике туберкулёзных изменений и повышению частоты развития лекарственно-устойчивых форм микобактерий. Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов, которым потребовалась коррекция схемы противотуберкулезной терапии, отмечалось статистически значимое увеличение сроков пребывания в стационаре почти на два месяца по сравнению с больными туберкулезом без ЛИПП ($261,7 \pm 19,8$ 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 ($\chi^2=79,303$, $p<0,0001$).

Таким образом, развитие лекарственно-индуцированного поражения печени как осложнения специфической противотуберкулезной терапии диагностировано у 26,8% пациентов. Факторами риска лекарственного поражения печени являлись женский пол и возраст старше 50 лет. Гепатотоксические реакции статистически значимо чаще наблюдались у больных с диссеминированной формой туберкулеза с распадом легочной ткани, бактериовыделением и высокой степенью тяжести заболевания. Выявлены достоверные гендерные различия: у женщин лекарственно-

индуцированное поражение печени развивается в более ранние сроки и проявления его интенсивнее, чем у мужчин. Самыми ранними и наиболее информативными рутинными биохимическими тестами, отражающими состояние печени в динамике, являются АлАТ и АсАТ. Выявлено, что режим стандартной химиотерапии определяет тип поражения печени: при 1-ом, 2а и 3-ем режимах преобладал цитолитический гепатоцеллюлярный тип, при 2б режиме – комбинированный (смешанный) тип, 4-ом – холестатический. Доказано, что повторное назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 94,03% пациентов приводит к повторному развитию гепатотоксических реакций, что способствует формированию лекарственно-устойчивых форм микобактерий и снижает эффективность лечения.

3.3.2. Второй этап: результаты клинического сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне специфической химиотерапии

На этом этапе в клиническом исследовании приняли участие 80 больных с лекарственно-индуцированным поражением печени, развившимся на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии, проходивших лечение в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер №1» в 2010 году, с отрицательными результатами анализов на маркеры вирусных гепатитов и не злоупотребляющие алкоголем по анамнезу.

Все больные получали противотуберкулезные препараты по 1-му стандартному 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.

Для достижения поставленных целей пациенты были рандомизированы на четыре группы по 20 человек: Ia группа лечения

дополнительно получала в течение 3-х месяцев таурин 500 мг 2 раза в день. Па группа дополнительно получала комбинацию таурина 500 мг 2 раза в день и УДХК 250 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев. Ша группа сравнения дополнительно получала в течение 3-х месяцев УДХК 250 мг 2 раза в день. У больных Ia, Pa, Ша групп старались сохранить противотуберкулезную терапию в полном объеме, при отсутствии клинико-лабораторного улучшения состояния пациентов ее отменяли до снижения уровня трансаминаз. В IVa группе химиотерапия в связи с лекарственным поражением печени отменялась до снижения уровня трансаминаз, назначался экстракт плодов расторопши пятнистой в суточной дозе до 420 мг - по 1-4 драже 3 раза/сут, при необходимости дезинтоксикационная терапия по стандартам лечения, преднизолон, плазмаферез.

Среди них 48 мужчин (60,0%) и 32 женщины (40,0%) в возрасте от 18 до 68 лет. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $42,7 \pm 23,9$ лет и был сопоставим с группой сравнения ($t=0,83$, $p>0,05$). Распределение больных туберкулезом органов дыхания по полу и возрасту представлено на рисунке 42. Из рисунка видно, что большая часть пациентов являлись лицами трудоспособного возраста.

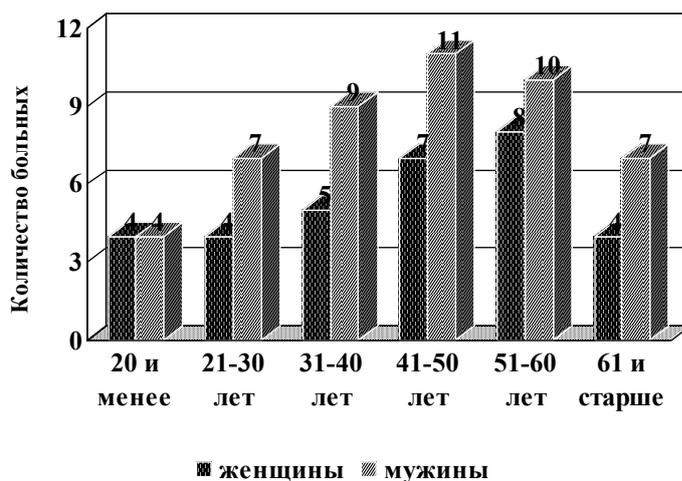


Рисунок 42. Распределение больных по возрасту и полу

Был проведен анализ характеристики клинических форм туберкулеза. Данные представлены в таблице 58.

Таблица 58. Характеристика клинических форм туберкулеза легких

Клинические формы туберкулеза	Инфильтративный	Диссеминированный	Всего
	n (%)	n (%)	n (%)
	59 (72,0%)	21 (28,0%)	80 (100%)
Деструктивные изменения			
с распадом	39 (68,42%)	18 (31,58%)	57 (100%)
без распада	20 (86,96%)	3 (13,04%)	23 (100%)
Бактериовыделение			
МБТ +	33 (70,21%)	14 (29,79%)	47 (100%)
МБТ –	26 (78,79%)	7 (21,21%)	33 (100%)

Из таблицы видно, что у 45 (65,0%) больных основной группы и у 14 (70,0%) больных группы сравнения был выявлен инфильтративный туберкулез легких, диссеминированный - у 15 (25,0%) и 6 (30,0%) больных соответственно. Двустороннее поражение легких выявили у 24 (40,0%) и 8 (40,0%) пациентов соответственно. Поражение легочной ткани носило распространенный характер (более трех сегментов) у 22 (36,67%) больных основной группы и 7 (35,0%) в группы сравнения. Чаще всего туберкулезный процесс локализовался в верхнесредних отделах (49 (81,67%) и 16 (80,0%) больных соответственно). Распад легочной ткани обнаружен у 44 (73,33%) больных основной группы и 13 (65,0%) в группе сравнения. Экссудативный плеврит, как осложнение туберкулезного процесса, был диагностирован у 3 (5,0%) и 1 (5,0%) пациентов соответственно. Бактериовыделение наблюдалось у 36 (60,0%) и 11 (55,0%) больных соответственно.

Среди пациентов этого этапа лекарственно-индуцированное поражение печени наблюдалось как у больных с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавших противотуберкулезные препараты (72 (90,0%), так и у повторно поступивших (8 пациентов (10,0%) (см. рисунок 43).

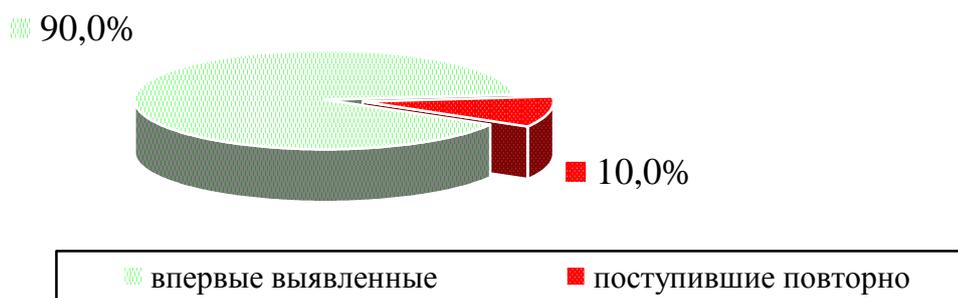


Рисунок 43. Влияние длительности противотуберкулезной терапии на частоту развития лекарственно-индуцированного поражения печени

В фазе интенсивной терапии все больные, включенные в исследование на третьем этапе, получали лечение по 1-му стандартному 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) в течение трех месяцев. Для изучения гепатопротективных свойств таурина при лечении больных туберкулезом с токсическим поражением печеночных структур пациенты были рандомизированы на четыре группы.

Ia группу лечения составили 20 больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени в возрасте от 18 до 64 лет, из которых 7 женщин и 13 мужчин, дополнительно получавшие в течение 3-х месяцев таурин 500 мг 2 раза в день.

IIa группу лечения составили 20 больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени в возрасте от 18 до 65 лет, из которых 8 женщин и 12 мужчин, дополнительно получавшие комбинацию таурина 500 мг 2 раза в день и УДХК 250 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев.

IIIa группа сравнения – 20 больных туберкулезом с ЛИПП в возрасте от 18 до 68 лет, из которых 9 женщин и 11 мужчин, дополнительно получавшие в течение 3-х месяцев УДХК 250 мг 2 раза в день.

У больных Ia, IIa, IIIa групп при этом противотуберкулезная терапия сохранялась в полном объеме.

IVa группу контроля эффективности терапии составили 20 больных туберкулезом легких, сопоставимых по полу и возрасту (в возрасте от 18 до 66 лет, из которых 8 женщин и 12 мужчин), химиотерапия которым отменялась в связи с лекарственным поражением печени, назначался экстракт расторопши в суточной дозе до 420 мг - по 1-4 драже 3 раза/сут, при необходимости дезинтоксикационная терапия по стандартам лечения (преднизолон, плазмаферез).

Всем больным назначалась диета №5 по Певзнеру. Клиническое наблюдение за больными осуществлялось ежедневно на протяжении курса лечения. Исследование биохимических маркеров цитолиза проводилось исходно и ежемесячно до окончания курса лечения.

Клиническая картина лекарственного поражения печени и уровень цитолиза перед началом терапии у больных исследуемых групп представлены в таблицах 59, 60.

Таблица 59. Клинические синдромы лекарственного поражения печени

Синдромы	Частота выявления синдромов, n (%)			
	Ia группа ПТТ+Д	IIa группа ПТТ+УДХК+Д	IIIa группа ПТТ+УДХК	IVa группа ПТТ+К
Диспепсический синдром	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)	3 (15%)
Астеновегетативный синдром	2 (10%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)
Гепатомегалия	3 (15%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)
Сочетание синдромов	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)
Бессимптомное течение	8 (40%)	5 (25%)	9 (45%)	10 (50%)

Таблица 60. Исходный уровень показателей активности печеночных ферментов у больных с ЛИПП в сравнении с группой контроля

Группы пациентов	АсАТ	Достоверность	АлАТ	Достоверность
Группа контроля	13,2±1,7		16,1±1,9	
Ia группа	114,1±17,7	t=5,67, p<0,001	121,8±19,8	t=5,31, p<0,001
IIa группа	117,7±14,9	t=6,97, p<0,001	134,6±15,9	t=7,40, p<0,001
IIIa группа	103,9±18,1	t=4,99, p<0,001	123,8±17,2	t=6,22, p<0,001
IVa группа	101,8±18,6	t=4,74, p<0,001	109,2±18,9	t=4,90, p<0,001

Из приведенных данных видно, что до начала гепатопротективного лечения группы больных туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени достоверно отличались от группы контроля и не имели статистически значимых отличий между собой по возрастно-половому составу и характеристике туберкулезного процесса в легких, клинической картине лекарственного поражения печени и уровне цитолиза.

Развитие поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии может усугубить уже имеющиеся нарушения, поэтому нами была изучена степень выраженности нарушений иммунного статуса у больных туберкулезом с ЛИПП.

У больных туберкулезом с поражением печени всех групп наблюдался слабый Т-клеточный пролиферативный ответ и недостаточность клеточного звена иммунитета, недостаточный для элиминации микобактерий цитотоксический ответ лимфоцитов и повышенный уровень цитокинов.

Данные представлены в таблицах 61, 62.

Таблица 61. Уровень Т-лимфоцитов у больных туберкулезом с ЛИПП

Показатель	Контрольная группа, n=20	Ia группа ПТТ+Д n=20	IIa группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIa группа ПТТ+УДХК n=20	IVa группа ПТТ+К n=20
Зрелые Т-лимфоциты CD3					
До лечения:	1687,8±42,3	1454,6±39,6	1462,3±36,9	1487,3±38,2	1472,9±35,7
Достоверность:		t=4,0,2, p<0,001	t=4,02, p<0,01	t=3,52, p<0,001	t=3,88, p<0,001
Т-хелперы/индукторы CD4					
До лечения:	1068,3±27,9	863,1±27,2	881,8±27,9	879,5±25,8	867,4±28,2
Достоверность:		t=5,27, p<0,001	t=4,73, p<0,001	t=4,97, p<0,001	t=5,06, p<0,001
цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8					
До лечения:	525,6±24,9	706,9±26,1	713,8±27,9	704,5±24,8	701,9±24,3
Достоверность:		t=5,03, p<0,001	t=5,03, p<0,001	t=5,09, p<0,001	t=5,07, p<0,001
Натуральные киллеры CD16					
До лечения:	225,3±14,1	149,2±14,9	152,8±16,2	158,2±14,8	152,9±18,9
Достоверность:		t=3,71, p<0,01	t=3,38, p<0,01	t=3,28, p<0,01	t=3,07, p<0,01
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8					
До лечения:	2,033±0,14	1,221±0,11	1,235±0,14	1,248±0,15	1,236±0,12
Достоверность:		t=4,56, p<0,001	t=4,03, p<0,001	t=3,83, p<0,01	t=4,32, p<0,001

Таблица 62. Уровень цитокинов у больных туберкулезом с ЛИПП

Показатель	Контрольная группа, n=20	Ia группа ПТТ+Д n=20	IIa группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIa группа ПТТ+УДХК n=20	IVa группа ПТТ+К n=20
ИЛ-4					
До лечения	14,6±1,3	37,2±4,1	37,6±4,3	36,8±3,4	39,4±3,6
Достоверность:		t=5,25, p<0,001	t=5,12, p<0,001	t=6,1, p<0,001	t=6,48, p<0,001
ИЛ-6					
До лечения	6,9±1,1	17,8±1,6	18,3±1,8	17,9±1,8	18,2±1,7
Достоверность:		t=5,61, p<0,001	t=5,40, p<0,001	t=5,2, p<0,001	t=5,58, p<0,001
ФНО-α					
До лечения	17,2±1,6	52,4±5,9	55,7±5,9	52,9±5,4	51,8±5,3
Достоверность:		t=5,76, p<0,001	t=6,30, p<0,001	t=6,3, p<0,001	t=6,25, p<0,001

Таким образом, до начала гепатопротективного лечения группы больных с ЛИПП достоверно отличались от группы контроля и не имели статистически значимых отличий между собой по возрастно-половому составу и характеристике туберкулезного процесса, клинической картине поражения печени, выраженности нарушений иммунного статуса. Из чего следует, что группы были сопоставимы по анализируемым параметрам.

Изучение клинической эффективности гепатопротекторов показало, что добавление таурина и УДХК позволяет достоверно снизить частоту отмены противотуберкулезной терапии ($p < 0,05$) и в минимальные сроки возобновить ее интенсивность, что сокращает сроки и увеличивает частоту закрытия полостей распада и абациллирования (рисунок 44 и 45).

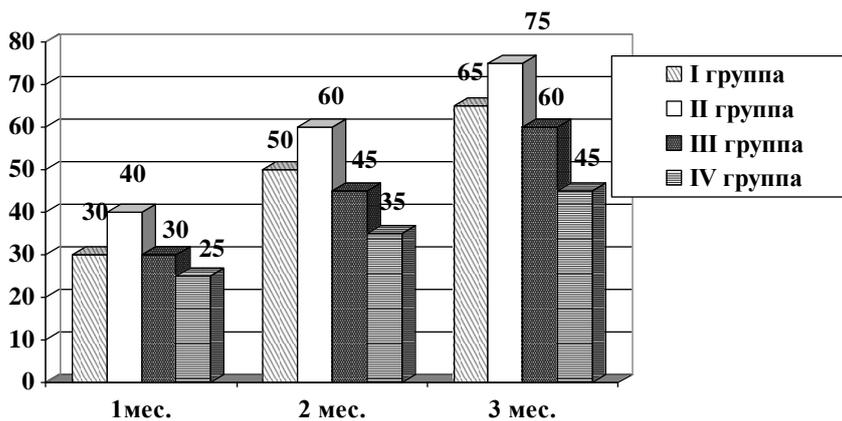


Рис.44. Динамика закрытия полостей деструкции (% больных).

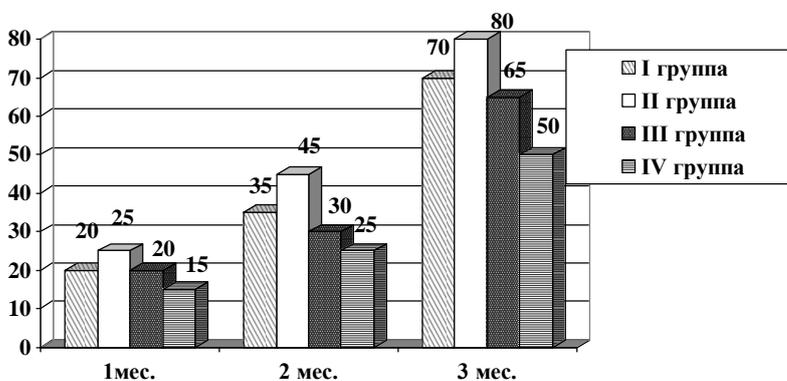


Рис.45. Динамика негативации мокроты (% больных).

Наиболее эффективной оказалась комбинация таурина и УДХК: у 75% пациентов IIa группы к концу третьего месяца полости деструкции перестали определяться, в то время как в IVa группе сравнения лишь у 45%, соответственно ($\chi^2=3,75$, $p=0,05$). Кроме того, на фоне комплексной терапии с использованием таурина и УДХК наблюдалась более ранняя негативация 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% больных перестали определяться микобактерии; в группе сравнения – у 15%, 25% и 55%, соответственно ($\chi^2=3,956$, $p=0,0467$).

Таким образом, назначение таурина и УДХК обладает наибольшей гепатопротективной эффективностью, позволяет сохранить интенсивность и повышает клиническую эффективность противотуберкулезной химиотерапии. Монотерапия лекарственно-индуцированного поражения печени таурином или УДХК менее эффективна, экстракт плодов расторопши пятнистой не дает ожидаемого терапевтического результата.

Из биохимических показателей достоверной динамике были подвержены только уровни АЛАТ и АсАТ. лечение уже развившегося цитолитического синдрома менее эффективно, чем его профилактика. В IVa группе на фоне приема экстракта плодов расторопши пятнистой негативное влияние противотуберкулезной терапии на клетки печени сохранялось, что проявлялось статистически не значимым снижением уровня ферментов ($p>0,05$) и приводило к вынужденной отмене противотуберкулезных препаратов у 75% пациентов этой группы ($\chi^2=24,0$, $p=0,0001$). В то же время во IIa группе, получающей одновременно со специфической терапией комбинацию таурина и УДХК, 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 на фоне терапии

таурином 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 применение УДХК достоверно снизило уровень трансаминаз ($p < 0,01$), но показатели оставались выше нормы у 16 пациентов (80%), у 4 больных (20%) наблюдалось их дальнейшее повышение, что привело к вынужденной отмене противотуберкулезных препаратов ($\chi^2 = 3,75$, $p = 0,05$). Данные представлены в таблице 63.

Таблица 63. Эффективность разных схем терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом легких

Ia группа (противотуберкулезная терапия + таурин) (n=20)		
	AcAT (M±m)	AlAT (M±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

Кроме того, было проанализировано влияние разных схем лечения лекарственно-индуцированных поражений печени на частоту отмены противотуберкулезной терапии, данные представлены в таблице 64.

Таблица 64. Влияние схем лечения лекарственно-индуцированных поражений печени на частоту отмены противотуберкулезной терапии

Ia группа (противотуберкулезная терапия + таурин) (n=20)		
	Абс (%)	Достоверность
Начали терапию	20 (100%)	$\chi^2=3,243, p=0,0717$
Отмена терапии	3 (15%)	
IIa группа (противотуберкулезная терапия + таурин + УДХК) (n=20)		
Начали терапию	20 (100%)	$\chi^2=1,026, p=0,311$
Отмена терапии	1 (5%)	
IIIa группа (противотуберкулезная терапия + УДХК) (n=20)		
Начали терапию	20 (100%)	$\chi^2=4,44, p=0,035$
Отмена терапии	4 (20%)	
IVa группа (противотуберкулезная терапия+экстракт расторопши) (n=20)		
Начали терапию	20 (100%)	$\chi^2=24,0, p=0,0001$
Отмена терапии	15 (75%)	

Итак, комбинированное назначение таурина и УДХК при лечении лекарственного поражения печени обладало наибольшей эффективностью и позволяло сохранить интенсивность противотуберкулезной терапии у 95% пациентов. Однако лечение уже развившегося цитолитического синдрома было менее эффективно, чем его профилактика, которая позволяет предотвратить поражение печени и сохранить противотуберкулезную химиотерапию в полном объеме почти у всех больных даже на монотерапии таурином или УДХК. Изученные препараты эффективно купировали проявления лекарственного поражения печени: диспептического, астеновегетативного синдромов и гепатомегалии. Однако у больных разных групп нормализация синдромов отличалась по срокам.

Купирование клинических проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени наступало статистически значимо раньше у больных получавших таурин. Данные представлены в таблице 65, в которой показатели групп, принимавших таурин и УДХК, даны в сравнении с IVa группой.

Таблица 65. Скорость купирования клинических синдромов лекарственного поражения печени у больных туберкулезом

Ia группа (противотуберкулезная терапия + таурин) (n=20)		
Синдромы	Скорость купирования (сутки)	Достоверность
Диспепсический	3,5±0,3	t=2,20, p<0,05
Астеновегетативный	6,2±0,4	t=2,29, p<0,05
Гепатомегалия	7,3±0,5	t=2,12, p<0,05
IIa группа (противотуберкулезная терапия + таурин + УДХК) (n=20)		
Диспепсический	3,2±0,2	t=3,13, p<0,01
Астеновегетативный	5,2±0,5	t=3,59, p<0,01
Гепатомегалия	7,1±0,5	t=2,40, p<0,05
IIIa группа (противотуберкулезная терапия + УДХК) (n=20)		
Диспепсический	3,7±0,4	t=1,59, p>0,05
Астеновегетативный	6,4±0,5	t=1,72, p>0,05
Гепатомегалия	7,5±0,5	t=1,84, p>0,05
IVa группа (противотуберкулезная терапия+экстракт расторопши) (n=20)		
Диспепсический	4,6±0,4	
Астеновегетативный	7,5±0,4	
Гепатомегалия	8,8±0,5	

Из литературных данных [423] известно, что таурин в эксперименте на лабораторных животных снижает уровень липидов. В связи с этим было изучено влияние таурина, УДХК и экстракта плодов расторопши на липидный обмен у больных туберкулезом. У больных туберкулезом легких с поражением печени по сравнению с контрольной группой наблюдается дислипидемия с высоким уровнем холестерина и липопротеинов низкой плотности и статистически значимо сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности. Анализ динамики показателей липидного профиля при лечении поражения печени таурином и УДХК (Ia и IIa группы) показал достоверное снижение сывороточного уровня триглицеридов, холестерина и повышение липопротеинов высокой плотности (p<0,05). В IIIa и IVa группах отмечалась не достоверная динамика этих показателей (p>0,05).

Таким образом, применение таурина у больных туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени помогает стабилизировать липидный профиль. Данные представлены в таблице 66.

Таблица 66. Динамика показателей липидного профиля на фоне лечения лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом легких

Показатель	Ia группа ПТТ+Д n=20	IIa группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIa группа ПТТ+УДХК n=20	IVa группа ПТТ+К n=20
Общий холестерин (норма – до 5,7 ммоль/л)				
До лечения	5,8±0,1	5,8±0,08	5,8±0,09	5,8±0,1
После лечения	5,5±0,09*	5,4±0,07*	5,6±0,09	5,6±0,13
Триглицериды (норма – до 1,71 ммоль/л)				
До лечения	1,56±0,06	1,57±0,08	1,54±0,08	1,56±0,09
После лечения	1,36±0,07*	1,33±0,08*	1,41±0,09	1,43±0,1
ЛПНП (норма - мужчины 1,23 – 4,45 ммоль/л, женщины 1,63 – 4,32 ммоль/л)				
До лечения	4,46±0,28	4,53±0,27	4,47±0,32	4,48±0,29
После лечения	4,02±0,33	3,97±0,31	4,25±0,27	4,31±0,35
ЛПВП (норма – мужчины >1,42 ммоль/л, женщины >1,68 ммоль/л)				
До лечения	1,01±0,06	1,03±0,06	1,02±0,07	1,06±0,04
После лечения	1,18±0,05*	1,22±0,06*	1,09±0,09	1,08±0,08

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

Была проведена оценка функции свертываемости крови. Были выявлены нарушения функции свертываемости крови у больных туберкулезом легких с поражением печени в сравнении с лицами контрольной группы. Через три месяца лечения поражения печени сочетанием таурина и УДХК (IIa группа) наблюдалась достоверная нормализация всех наблюдаемых показателей ($p < 0,05$). Применение монотерапии таурином, УДХК или экстрактом плодов расторопши на фоне противотуберкулезной терапии (Ia, IIIa и IVa группы) снижало

выраженность нарушений в системе свертывания, но динамика показателей коагулограммы была не достоверной ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 67.

Таблица 67. Динамика показателей коагулограммы на фоне терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом

Показатель	Группа контроля n=20	Ia группа ПТТ+Д n=20	IIa группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIa группа ПТТ+УДХК n=20	IVa группа ПТТ+К n=20
Протромбиновый индекс (норма 95-105%)					
До лечения	95,5±1,4	92,3±2,2	93,4±2,6	93,6±2,3	92,2±2,5
После лечения		95,9±2,4	96,4±2,1	95,3±2,2	95,0±2,6
Международное нормализованное отношение (норма – 0,85-1,35)					
До лечения	1,02±0,03	1,23±0,03	1,25±0,04	1,24±0,05	1,27±0,03
После лечения		1,16±0,04	1,13±0,04*	1,18±0,06	1,19±0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время (норма – 30-40 сек.)					
До лечения	30,6±1,3	44,2±2,2	43,7±2,4	43,6±2,2	44,9±1,8
После лечения		37,6±2,3	36,1±2,1*	37,2±2,2	39,8±1,7*

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

Была изучена степень выраженности нарушений иммунного статуса у больных с лекарственным поражением печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии и влияние на его динамику различных схем гепатопротективного лечения. Установлено, что у больных туберкулезом с поражением печени всех групп до начала химиотерапии наблюдалась лейкопения. Уровень лейкоцитов у них ($4,71\pm0,46\times10^9/\text{л}$) был статистически значимо ниже показателей как по сравнению с больными без поражения печени ($6,55\pm0,37\times10^9/\text{л}$) ($t=3,11$, $p<0,01$), так и по сравнению с контрольной группой ($7,26\pm0,31\times10^9/\text{л}$) ($t=4,59$, $p<0,01$). В ходе исследования у больных туберкулезом с поражением печени наблюдался слабый Т-клеточный пролиферативный ответ и недостаточность клеточного звена иммунитета, а также недостаточный для элиминации микобактерий цитотоксический ответ

лимфоцитов. Выявлено, что выраженность иммунных нарушений зависела от биохимической активности печени. Данные представлены на рисунке 46.

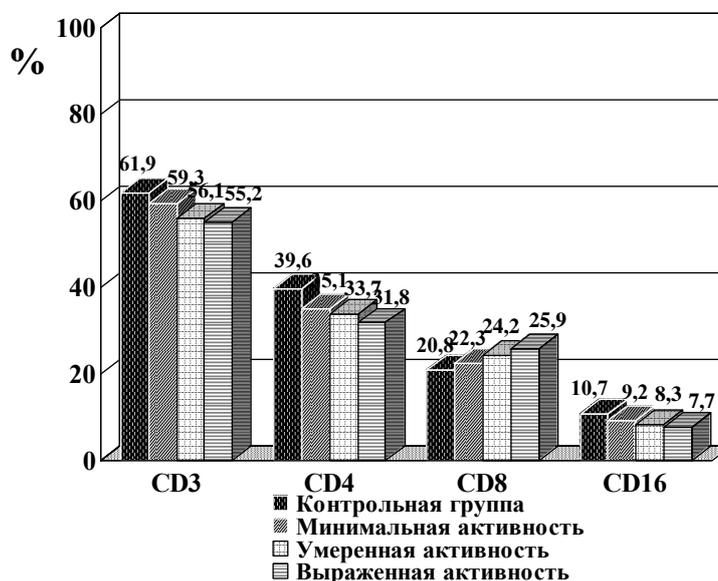


Рисунок 46. Т-клеточный иммунитет у больных туберкулезом с ЛИПП в зависимости от биохимической активности печени

Из рисунка видно, что относительное количество CD3, CD4, CD16 лимфоцитов имеет обратно пропорциональную, а CD8 – прямо пропорциональную зависимость от биохимической активности лекарственно-индуцированного поражения печени.

После трех месяцев лечения оценили динамику показателей Т-клеточного иммунитета. Оценка иммунологической эффективности разных схем терапии показала, что при успешном лечении поражения печени абсолютное количество лимфоцитов CD3, CD4 и CD16 и иммунорегуляторный индекс повышаются, а CD8 снижается по сравнению с исходными данными. Максимальный статистически значимый иммунодулирующий эффект наблюдался во на фоне терапии комбинацией таурина и УДХК. На фоне монотерапии таурином и УДХК отмечалась позитивная динамика, но эти изменения были не достоверны. В IVa группе на фоне лечения поражения печени экстрактом плодов расторопши

недостаточность клеточного звена иммунитета сохранялась, но она была менее выражена, чем до лечения. Данные представлены в таблице 68.

Таблица 68. Динамика уровня Т-лимфоцитов у больных туберкулезом на фоне лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом

Показатель	Группа контроля n=20	Ia группа ПТТ+Д n=20	IIa группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIa группа ПТТ+УДХК n=20	IVa группа ПТТ+К n=20
Зрелые Т-лимфоциты CD3					
До лечения:	1687,8±42,3	1454,6±39,6	1462,3±36,9	1487,3±38,2	1472,9±35,7
После лечения:		1526,1±37,9	1572,7±39,5*	1521,8±37,5	1492,1±33,9
Т-хелперы/индукторы CD4					
До лечения:	1068,3±27,9	863,1±27,2	881,8±27,9	879,5±25,8	867,4±28,2
После лечения:		933,4±28,9	978,2±29,7*	914,1±28,1	892,4±27,3
цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8					
До лечения:	525,6±24,9	706,9±26,1	713,8±27,9	704,5±24,8	701,9±24,3
После лечения:		657,2±27,6	639,4±25,8*	669,3±27,3	689,7±23,1
Натуральные киллеры CD16					
До лечения:	225,3±14,1	149,2±14,9	152,8±16,2	158,2±14,8	152,9±18,9
После лечения:		183,7±15,7	197,9±13,6*	176,9±12,7	169,8±14,1
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8					
До лечения:	2,033±0,14	1,221±0,11	1,235±0,14	1,248±0,15	1,236±0,12
После лечения:		1,420±0,15	1,530±0,16	1,366±0,17	1,294±0,13

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

Туберкулез является интерлейкинзависимым иммунодефицитным заболеванием с дисбалансом регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и изменениями уровня цитокинов. При лекарственном повреждении печени чувствительность ее ткани к агрессивному воздействию активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов повышена [204]. Наиболее отчетливо с характером течения заболевания связаны количественные изменения интерлейкинов-4, 6 и ФНО- α , определяющие продуктивность путей иммунной защиты. Проведенный анализ результатов показал выраженную дисфункцию цитокинового статуса у больных туберкулезом с

поражением печени. У них выявлено выраженное, статистически значимое повышение синтеза ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и больными туберкулезом без повреждения печени ($p < 0,01$). Возможно, ведущие синдромы и системные реакции у этих пациентов были обусловлены выраженной гиперпродукцией цитокинов, что определяло цитотоксический эффект и вызывало повреждение гепатоцитов. Обнаружена достоверная зависимость уровня цитокинов от выраженности биохимической активности печени при ее лекарственно-индуцированном поражении. Данные представлены на рисунке 47.

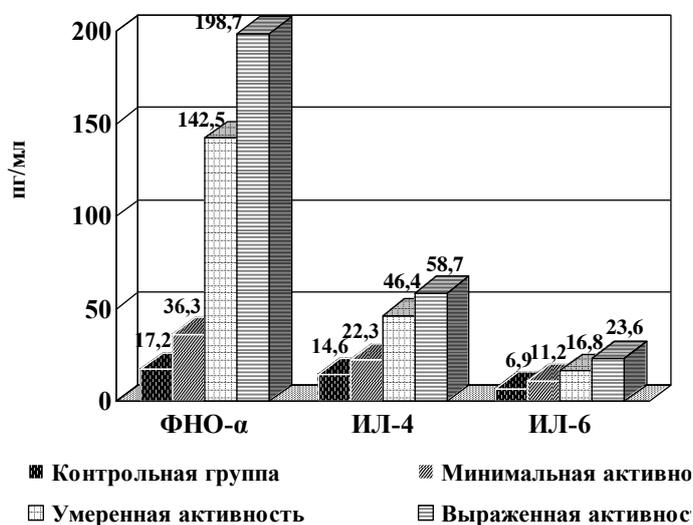


Рисунок 47. Цитокиновый профиль больных туберкулезом в зависимости от биохимической активности печени

Были исследованы корреляционные взаимосвязи уровня цитокинов с клинико-лабораторными показателями. Концентрации цитокинов достоверно прямо коррелировали с уровнем АЛАТ, тяжестью и болью в правом подреберье и гепатомегалией, что указывает на выраженный иммунопатологический характер нарушений при развитии поражения печени у больных туберкулезом. Статистически значимая прямая корреляция уровней ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6 с выраженностью лимфаденопатии может объяснять системные проявления заболевания. Необходимо отметить,

выраженную степень взаимосвязи цитокинового статуса и длительности госпитализации. Данные представлены в таблице 69.

Таблица 69. Коэффициент корреляции уровня цитокинов и клинико-лабораторных показателей

Показатель	ИЛ4	ИЛ6	ФНО- α
Длительность госпитализации	0,37*	0,41*	0,68*
Тяжесть и/или боли в пр. подреберье	0,89**	0,71**	0,96**
Гепатомегалия	0,92**	0,57*	0,98**
АлАТ	0,54*	0,37*	0,71**
Лимфаденопатия	0,79**	0,41*	0,91**

Примечание: степень достоверности корреляций * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Таким образом, высокая корреляция уровня цитокинов с клинико-лабораторными показателями позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных диагностических критериев течения туберкулеза, прогноза развития поражения печени и длительности стационарного лечения больных туберкулезом.

В ходе исследования была изучена динамика уровня цитокинов на фоне разных схем терапии лекарственно-индуцированного поражения печени. Критериями эффективности терапии на данном этапе являлось снижение уровня цитокинов, которое обнаружено во всех группах. Однако максимальный эффект со статистически значимой динамикой наблюдался лишь во IIa группе на фоне комбинации таурина и УДХК. В группах монотерапии таурином, УДХК изменения цитокинового профиля были не достоверными. В IVa группе на фоне экстракта плодов расторопши наблюдалась минимальная динамика ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6, что определяло его низкую клиническую эффективность. Из этого следует, что для эффективного лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом необходимо назначать комбинацию таурина и УДХК. Данные представлены в таблице 70.

Таблица 70. Динамика уровня цитокинов у больных туберкулезом с ЛИПП на фоне терапии в сравнении со здоровыми лицами

Показатель	Контрольная группа, n=20	Ia группа ПТТ+Д n=20	IIa группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIa группа ПТТ+УДХК n=20	IVa группа ПТТ+К n=20
ИЛ-4					
До лечения	14,6±1,3	37,2±4,1	37,6±4,3	36,8±3,4	39,4±3,6
После лечения		25,8±4,2	26,3±4,1*	28,2±4,0	31,8±4,7
ИЛ-6					
До лечения	6,9±1,1	17,8±1,6	18,3±1,8	17,9±1,8	18,2±1,7
После лечения		13,7±1,7	11,6±1,9*	13,5±1,5	15,2±1,8
ФНО-α					
До лечения	17,2±1,6	52,4±5,9	55,7±5,9	52,9±5,4	51,8±5,3
После лечения		36,7±5,1	28,3±3,8*	39,8±4,1	42,3±4,0

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

Таким образом, при развитии ЛИПП на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, повышением уровня CD8, значимым снижением иммунно-регуляторного индекса. Обнаруживаются выраженные нарушения цитокинового обмена с достоверной гиперпродукцией ФНО-α, ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Для лечения лекарственно-индуцированного поражения печени достаточной эффективностью обладает комбинация таурина и УДХК. Ее применение способствует сохранению интенсивности противотуберкулезной терапии и сокращению сроков стационарного лечения, стабилизирует липидный профиль и систему свертывания крови, коррегирует иммунитет.

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, с целью профилактики ЛИПП.

3.3.3. Третий этап: результаты сравнительного проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования таурина, УДХК и их комбинации с целью профилактики осложнений специфической противотуберкулезной терапии

На этом этапе нашего исследования были изучены гепатопротективные свойства таурина в профилактике токсического поражения печеночных структур на фоне противотуберкулезной химиотерапии в монотерапии и в комбинации с УДХК. В клиническом исследовании участвовали 80 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавших противотуберкулезные препараты, поступивших на лечение в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер №1» в 2010 году, с отрицательными результатами анализов на маркеры вирусных гепатитов и не злоупотребляющие алкоголем по анамнезу.

Всем пациентам было назначено лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109). В фазе интенсивной терапии все больные получали 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 профилактики дополнительно получала в течение 3-х месяцев таурин 500 мг 2 раза в день. IIб группа профилактики дополнительно получала комбинацию 500 мг 2 раза в день и урсодеоксихолевой кислоты 250 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев. IIIб группа сравнения дополнительно получала в течение 3-х месяцев урсодеоксихолевую кислоту 250 мг 2 раза в день. IVб группа сравнения не получала дополнительных гепатопротективных средств.

Среди них было 52 мужчины (65,0%) и 28 женщин (35,0%) в возрасте от 18 до 62 лет. Средний возраст больных ($M \pm \sigma$) составил $38,7 \pm 20,3$ лет и был сопоставим с группой сравнения ($t=0,14$, $p>0,05$). Распределение больных туберкулезом органов дыхания по полу и возрасту представлено на рисунке 48.

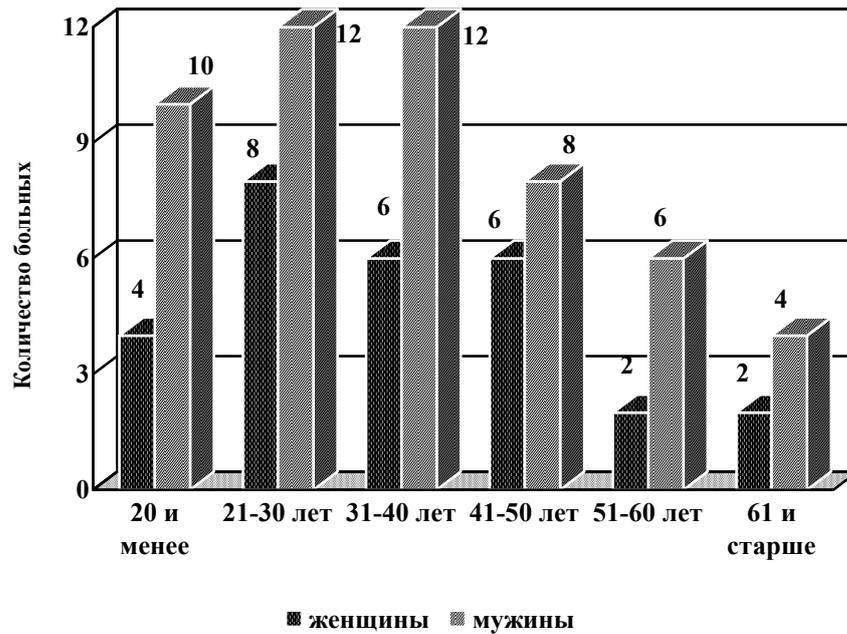


Рисунок 48. Распределение больных туберкулезом по возрасту и полу

Из рисунка видно, что большая часть пациентов являлись лицами трудоспособного возраста. На этом этапе не было больных с инвалидностью в связи с туберкулезом легких.

В ходе исследования был проведен анализ характеристики клинических форм туберкулеза легких. При рентгенологическом обследовании у 62 больных (77,5%) выявлен инфильтративный туберкулез легких, диссеминированный – у 18 пациентов (22,5%), двустороннее поражение легких – у 25 (31,25%). Поражение легочной ткани носило распространенный характер (более трех сегментов) у 21 больных (26,25%). Чаще всего туберкулезный процесс локализовался в верхнесредних отделах (65 больных (81,25%). Распад легочной ткани обнаружен у 42 пациентов (52,9%). Экссудативный плеврит, как осложнение туберкулезного процесса, был диагностирован у 1 (1,67%) пациента. Бактериовыделение наблюдалось у 41 (51,25%). Данные представлены в таблице 71.

Таблица 71. Характеристика клинических форм туберкулеза легких

Клинические формы туберкулеза	Инфильтративный n (%)	Диссеминированный n (%)	Всего n (%)
	62 (77,50%)	18 (22,50%)	80 (100%)
Деструктивные изменения			
с распадом	29 (69,05%)	13 (30,95%)	42 (100%)
без распада	33 (86,84%)	5 (13,16%)	38 (100%)
Бактериовыделение			
МБТ +	30 (73,17%)	11 (26,83%)	41 (100%)
МБТ –	32 (82,05%)	7 (17,95%)	39 (100%)

Всем больным, включенным в исследование на втором этапе, при поступлении было назначено лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109). В фазе интенсивной терапии все больные получали 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. Для изучения гепатопротективных свойств таурина в профилактике токсического поражения печеночных структур при лечении туберкулеза пациенты были рандомизированы на четыре группы.

Iб группу профилактики составили 20 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 61 лет, из которых 7 женщин и 13 мужчин, дополнительно получавшие в течение 3-х месяцев таурин 500 мг 2 раза в день.

IIб группу профилактики составили 20 больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени в возрасте от 18 до 62 лет, из которых 8 женщин и 12 мужчин, дополнительно получавшие комбинацию таурина 500 мг 2 раза в день и УДХК 250 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев.

IIIб группа сравнения – 20 больных туберкулезом в возрасте от 18 до 62 лет, из которых 6 женщин и 14 мужчин, дополнительно получавшие в течение 3-х месяцев УДХК 250 мг 2 раза в день.

IVб группу контроля эффективности терапии составили 20 больных туберкулезом легких, сопоставимых по полу и возрасту (в возрасте от 18 до 59 лет, из которых 7 женщин и 13 мужчин), не получавшие гепатопротективных средств.

Результаты оценки исходного уровня активности печеночных ферментов у пациентов терапевтических групп представлены в таблице 72.

Таблица 72. Исходный уровень показателей активности печеночных ферментов

Группы пациентов	АсАТ	АлАТ
Iб группа	23,9±1,8	28,8±2,0
IIб группа	25,3±1,7	27,9±2,0
IIIб группа	24,9±2,0	27,9±2,2
IVб группа	21,9±2,4	26,6±3,1
Контрольная группа	12,2±1,1	14,8±1,2

Всем больным назначалась диета №5 по Певзнеру. Клиническое наблюдение за больными осуществлялось ежедневно на протяжении курса лечения. Исследование биохимических маркеров проводилось исходно и ежемесячно до окончания курса лечения, при необходимости еженедельно.

Кроме того, был исследован иммунный статус до начала терапии в группах больных туберкулезом и лиц контрольной группы. Выявлено, что исходное количество Т-хелперов CD4 и NK-клеток-эффекторов CD16 у больных туберкулезом статистически значимо ниже, а цитотоксических лимфоцитов CD8 достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Отличия групп больных туберкулезом между собой были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 73.

Таблица 73. Уровень Т-лимфоцитов у больных туберкулезом до лечения

Показатель	Контрольная группа, n=20	Iб группа ПТТ+Д n=20	IIб группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIб группа ПТТ+УДХК n=20	IVб группа ПТТ n=20
Зрелые Т-лимфоциты CD3					
До лечения:	1687,8±42,3	1534,7±44,6	1547,9±39,7	1579,3±30,2	1575,6±32,4
Достоверность:		t=2,49, p<0,05	t=2,41, p<0,05	t=2,09, p<0,05	t=2,11, p<0,05
Т-хелперы/индукторы CD4					
До лечения:	1068,3±27,9	943,8±25,7	951,6±28,6	942,7±27,3	960,9±26,7
Достоверность:		t=3,28, p<0,01	t=2,92, p<0,02	t=3,22, p<0,01	t=2,78, p<0,02
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8					
До лечения:	525,6±24,9	667,3±23,7	673,6±26,3	651,4±26,3	621,3±25,2
Достоверность:		t=4,12, p<0,001	t=4,1, p<0,001	t=3,47, p<0,01	t=2,70, p<0,02
Натуральные киллеры CD16					
До лечения:	225,3±14,1	184,2±12,7	179,4±14,5	178,9±13,7	185,6±11,5
Достоверность:		t=2,17, p<0,05	t=2,27, p<0,05	t=2,36, p<0,05	t=2,18, p<0,05
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8					
До лечения:	2,033±0,14	1,414±0,11	1,413±0,14	1,447±0,15	1,547±0,10
Достоверность:		t=3,48, p<0,01	t=3,13, p<0,01	t=2,86, p<0,01	t=2,82, p<0,02

Из приведенных данных видно, что до начала лечения группы больных туберкулезом не имели статистически значимых отличий по возрастно-половому составу и характеристике туберкулезного процесса в легких. Кроме того, не было существенных различий между терапевтическими группами в активности печеночных ферментов и уровня показателей иммунного статуса. Таким образом, анализируемые параметры и группы в целом были сопоставимы.

Сравнение групп при поступлении в стационар по уровню цитокинов также выявило выраженные нарушения у больных туберкулезом: наблюдалось выраженное повышение синтеза интерлейкинов 4, 6 и фактора некроза опухолей α по сравнению с контрольной группой. Отличия групп между собой были статистически не значимыми ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 74.

Таблица 74. Уровень цитокинов у больных туберкулезом до лечения

Показатель	Контрольная группа, n=20	Iб группа ПТТ+Д n=20	IIб группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIб группа ПТТ+УДХК n=20	IVб группа ПТТ 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
Достоверность		t=4,05, p<0,001	t=4,73, p<0,001	t=4,10, p<0,001	t=3,54, p<0,01
ИЛ-6					
До лечения	6,9±1,1	13,7±1,2	14,2±1,3	13,8±1,1	13,3±1,1
Достоверность		t=4,18, p<0,001	t=4,29, p<0,001	t=4,44, p<0,001	t=4,11, p<0,001
ФНО-α					
До лечения	17,2±1,6	35,2±3,3	38,6±3,7	35,1±3,1	34,8±3,7
Достоверность		t=4,91, p<0,001	t=5,31, p<0,001	t=5,13, p<0,001	t=4,37, p<0,001

Изучение клинической эффективности таурина показало, что его профилактическое назначение в качестве постоянного сопровождения противотуберкулезной терапии сокращает сроки и увеличивает частоту закрытия полостей распада и абациллирования. уже к концу первого месяца терапии наблюдались различия между группами. Наиболее эффективной оказалась комбинация таурина и УДХК: через три месяца у 90% больных II группы полости деструкции перестали определяться, в то время как в группе сравнения без гепатопротекторов 55% ($\chi^2=6,144$, $p=0,0132$). Кроме того, на фоне комплексной терапии с использованием таурина регистрировалась более ранняя негативация мокроты. К концу первого месяца – у 25% и 30% пациентов I и II групп, соответственно, второго – у 45% и 55%, к концу третьего месяца - у 80,0% и 90,0% больных перестали определяться микобактерии; в группе сравнения – у 15%, 35% и 65%, соответственно. Данные представлены на рисунке 49 и 50.

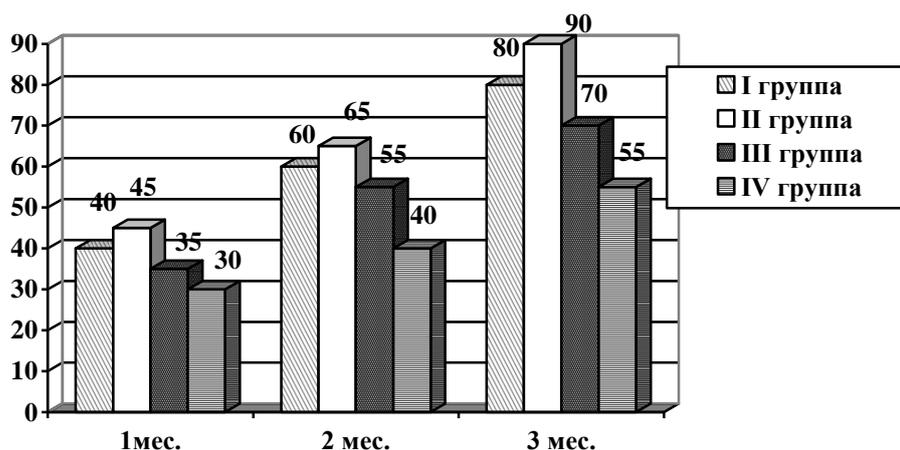


Рис.49. Динамика закрытия полостей деструкции (% больных).

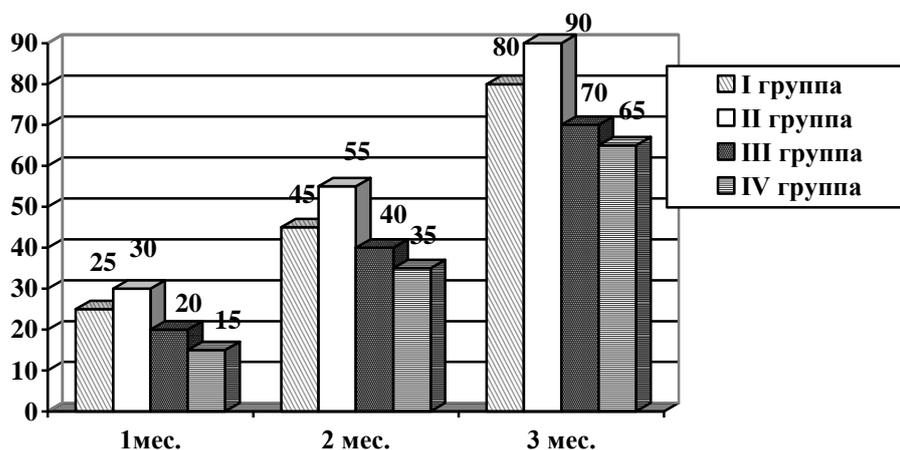


Рис.50. Динамика негативации мокроты (% больных).

Таким образом, профилактическое назначение таурина и/или УДХК повышает клиническую эффективность противотуберкулезной химиотерапии: позволяет сократить сроки и увеличить частоту закрытия полостей распада и абациллирования. Лучшие результаты получены при применении комбинации этих препаратов.

Уровень щелочной фосфатазы оставался в пределах нормы в течение всего срока наблюдения во всех группах ($p > 0,05$). Со второй недели противотуберкулезной терапии в IVб группе без гепатопротекции наблюдалась тенденция к повышению концентрации конъюгированного и неконъюгированного билирубина, однако изменения носили

недостоверный характер ($p>0,05$). IVб группе без гепатопротекции выявлено нарастающее негативное влияние специфической терапии на клетки печени, что проявлялось достоверным повышением уровня изучаемых ферментов ($p<0,001$). В группах профилактики, получающих препараты таурина, УДХК или их комбинацию, лекарственное повреждение печени удалось предупредить: уровень АлАТ и АсАТ оставался в пределах нормы. Применение УДХК стабилизировало его у 16 пациентов (80%), однако у 2 больных (10%) наблюдалось умеренное превышение границ нормы этих показателей 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). Статистически значимой динамике были подвержены только уровни АлАТ и АсАТ, данные представлены в таблице 75.

Таблица 75. Эффективность схем профилактики ЛИПП

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

Было проанализировано влияние разных схем профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени на частоту отмены противотуберкулезной терапии. Данные представлены в таблице 76.

Таблица 76. Влияние схем профилактики ЛИПП на частоту отмены противотуберкулезной терапии

Iб группа (противотуберкулезная терапия + таурин)		
	Абс (%)	Достоверность
Начали терапию	20 (100%)	$\chi^2=40,0; p<0,0001$
Отмена терапии	0 (0%)	
IIб группа (противотуберкулезная терапия + таурин + УДХК)		
Начали терапию	20 (100%)	$\chi^2=40,0; p<0,0001$
Отмена терапии	0 (0%)	
IIIб группа (противотуберкулезная терапия + УДХК)		
Начали терапию	20 (100%)	$\chi^2=32,727, p<0,0001$
Отмена терапии	2 (10%)	
IVб группа (противотуберкулезная терапия)		
Начали терапию	20 (100%)	$(\chi^2=8,485, p<0,0001)$
Отмена терапии	13 (65%)	

Выявлено, что в группе без гепатопротекции повышенные уровни трансаминаз выявлены у 13 пациентов (65%), лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 6 из них (30%). В связи с развитием поражения печени у этих больных противотуберкулезная терапия вынуждено отменялась или снижалась ее интенсивность. В IIIб группе, получавшей УДХК, противотуберкулезная терапия была отменена у 2 пациентов (10%). Применение таурина и его комбинации с УДХК позволило сохранить интенсивность противотуберкулезной терапии у всех больных Iб и IIб групп.

Было исследовано влияние таурина на липидный обмен у больных туберкулезом. Выявлено, что при туберкулезе органов дыхания нарушения липидного обмена выражены статистически не значимо. Анализ динамики

показателей на фоне противотуберкулезной терапии в группах профилактики с таурином и УДХК выявил снижение сывороточного уровня триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности и повышение липопротеинов высокой плотности, но эти изменения были достоверными только в группах пациентов, принимавших таурин ($p > 0,05$). На фоне УДХК в Шб группе наблюдалась стабилизация показателей липидного профиля. В IVб группе к третьему месяцу противотуберкулезной терапии наблюдалось развитие дислипидемии: достоверно повысились концентрации холестерина и триглицеридов ($p < 0,05$), кроме того уровень липопротеинов низкой плотности и холестерина превысил верхнюю границу нормы. Данные представлены в таблице 77.

Таблица 77. Динамика показателей липидного профиля на фоне лечения

Показатель	Iб группа ПТТ+Д n=20	IIб группа ПТТ+УДХК+Д n=20	IIIб группа ПТТ+УДХК n=20	IVб группа ПТТ n=20
Триглицериды (норма – до 1,71 ммоль/л)				
До лечения	1,49±0,10	1,52±0,09	1,32±0,08	1,31±0,07
После лечения	1,18±0,09*	1,19±0,08*	1,24±0,07	1,52±0,07*
Общий холестерин (норма – до 5,7 ммоль/л)				
До лечения	5,6±0,09	5,6±0,11	5,5±0,09	5,5±0,08
После лечения	5,3±0,10*	5,2±0,12*	5,4±0,08	5,8±0,1*
ЛПНП (норма - мужчины 1,23 – 4,45 ммоль/л, женщины 1,63 – 4,32 ммоль/л)				
До лечения	4,30±0,41	4,31±0,39	4,25±0,36	4,21±0,35
После лечения	3,13±0,32*	3,02±0,31*	4,07±0,29	4,49±0,28
ЛПВП (норма – мужчины >1,42 ммоль/л, женщины >1,68 ммоль/л)				
До лечения	1,09±0,07	1,12±0,09	1,09±0,08	1,14±0,08
После лечения	1,31±0,08*	1,44±0,09*	1,17±0,11	1,03±0,07

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

Таким образом, профилактическое назначение таурина у больных туберкулезом достоверно улучшает липидный профиль. Применение УДХК помогает стабилизировать уровень триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности. У больных с поражением печени на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается развитие дислипидемии.

Были изучены показатели коагулограммы: протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время. Данные представлены в таблице 78.

Таблица 78. Динамика показателей коагулограммы на фоне химиотерапии

Показатель	Группа контроля n=20	Iб группа ПТТ+Д n=20	IIб группа ПТТ+УДХК +Д, n=20	IIIб группа ПТТ+УДХК n=20	IVб группа ПТТ n=20
Протромбиновый индекс (норма 95-105%)					
До лечения	95,5±1,4	95,3±1,7	95,9±1,7	96,8±1,6	96,7±1,6
После лечения		96,9±1,8	97,8±1,9	97,1±1,5	93,4±1,4
Международное нормализованное отношение (норма – 0,85-1,35)					
До лечения	1,02±0,03	1,07±0,07	1,09±0,05	1,08±0,04	1,07±0,05
После лечения		1,03±0,04	1,04±0,05	1,06±0,07	1,21±0,04*
Активированное частичное тромбопластиновое время (норма – 30-40 сек.)					
До лечения	30,6±1,3	35,8±1,6	35,3±1,4	35,1±1,6	36,0±1,3
После лечения		32,4±1,2	31,2±1,5	32,6±1,2	40,6±1,5*

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

При анализе было установлено, что достоверные отличия больных туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии от лиц контрольной группы наблюдались только по уровню активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,05$). Через три месяца химиотерапии без гепатопротекции (IVб группа) отмечалась негативная динамика всех изученных показателей, но статистически значимо изменились международное нормализованное отношение и АЧТВ ($p < 0,05$),

выраженное изменение которых при низкой вариации можно считать наиболее значимыми для мониторинга лечения. Нарушение функции свертывания крови выявлено у 6 больных с поражением печени (30%) из этой группы. Применение таурина и УДХК на фоне противотуберкулезной терапии (Iб, IIб, IIIб группы) помогало стабилизировать эти показатели и предотвратить нарушения в системе свертывания крови, но их динамика была не достоверной ($p > 0,05$).

Выявлено, что уровень лейкоцитов у больных туберкулезом даже до начала химиотерапии был ниже показателей контрольной группы ($6,55 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$ и $7,26 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$, соответственно), но отличия были статистически не значимы ($t=1,47$, $p > 0,05$). У женщин количество было CD4 на 18% меньше, чем у здоровых лиц, а показатель CD16, выше на 6% ($p < 0,05$). На фоне химиотерапии дисбаланс усугубляется: CD4 продолжает снижаться, а CD16 увеличиваться ($p < 0,05$). У мужчин динамика этих показателей менее выражена. Было изучено влияние возраста больных туберкулезом на иммунный статус. У пациентов 18-25 лет количество CD3, CD4, CD8 изменилось не достоверно, а CD16 было выше на 15% ($p < 0,05$). У больных 26-45 лет показатель CD4 был на 14% ниже ($p < 0,05$), а CD16 выше на 7%, чем в контрольной группе. У пациентов старше 45 лет CD4 было на 2% выше, а CD16% выше на 64% ($p < 0,01$).

Выявлено, что у больных туберкулезом всех групп до начала лечения наблюдалась недостаточность клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовали выраженная Т-лимфоцитопения у 59% пациентов, снижение количества CD4 у 69%, умеренное повышение уровня CD8 у 48%, снижение CD16 в 57% случаев. Снижение иммуно-регуляторного индекса CD4/CD8 было выявлено у 58% больных туберкулезом. После интенсивной фазы химиотерапии в IVб группе без гепатопротекции наблюдалось усугубление негативных изменений: количество CD3, CD4 и CD16 продолжало снижаться ($p < 0,05$), а значение CD8 достоверно

нарастать ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. Оценка иммунологической эффективности таурина показала, что абсолютное и относительное количество лимфоцитов CD3, CD4 и CD16 через три месяца применения таурина в качестве гепатопротективного сопровождения противотуберкулезной терапии статистически значимо повысилось ($p < 0,05$), количество CD8 достоверно снизилось ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными, с максимально значимым эффектом в Пб группе (таурин+УДХК). Данные представлены в таблице 79.

Таблица 79. Динамика уровня Т-лимфоцитов у больных туберкулезом на фоне гепатопротекции и химиотерапии в сравнении с группой контроля

Показатель	Группа контроля n=20	Иб группа ПТТ+Д n=20	Пб группа ПТТ+УДХК+Д n=20	Шб группа ПТТ+УДХК n=20	IVб группа ПТТ n=20
Зрелые Т-лимфоциты CD3					
До лечения:	1687,8±42,3	1534,7±44,6	1547,9±39,7	1579,3±30,2	1575,6±32,4
После лечения:		1663,9±39,2*	1672,8±38,6*	1647,8±39,4	1463,7±33,9
Т-хелперы/индукторы CD4					
До лечения:	1068,3±27,9	943,8±25,7	951,6±28,6	942,7±27,3	960,9±26,7
После лечения:		1027,7±29,4*	1048,3±24,2*	998,1±25,9	867,6±28,8*
Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8					
До лечения:	525,6±24,9	667,3±23,7	673,6±26,3	651,4±26,3	621,3±25,2
После лечения:		561,4±28,5*	543,7±28,6*	573,8±28,2	698,7±24,3*
Натуральные киллеры CD16					
До лечения:	225,3±14,1	184,2±12,7	179,4±14,5	178,9±13,7	185,6±11,5
После лечения:		219,8±10,5*	220,4±12,9*	196,7±11,9	152,5±12,7*
Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8					
До лечения:	2,033±0,14	1,414±0,11	1,413±0,14	1,447±0,15	1,547±0,10
После лечения:		1,831±0,15*	1,928±0,17*	1,739±0,17	1,242±0,10*

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

На фоне профилактики ЛИПП таурином отмечена позитивная динамика относительного количества Т-лимфоцитов. Данные представлены на рисунке 51.

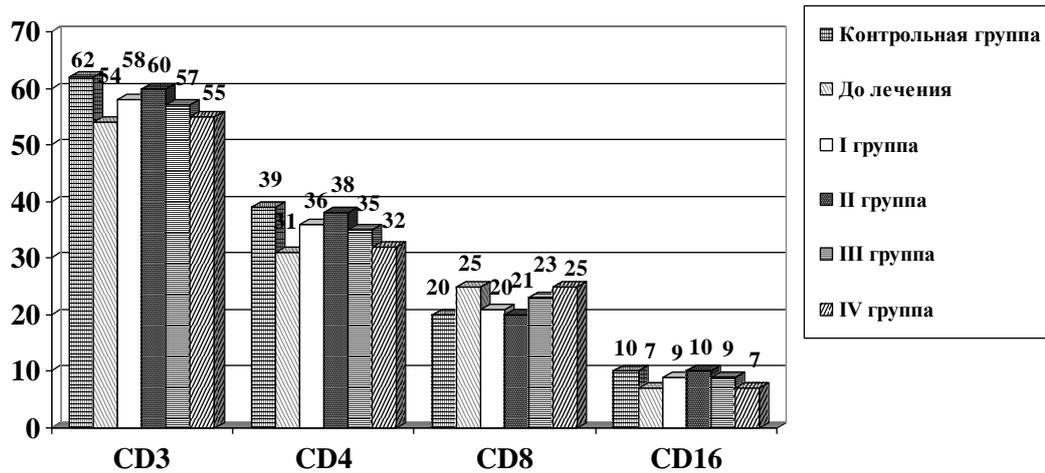


Рис. 51. Динамика относительного количества Т-лимфоцитов у больных туберкулезом на фоне лечения (%).

Из рисунка видно, что достоверно повышено содержание НК-клеток, CD8 Т-лимфоцитов достоверно снижено у большинства больных этих групп (65,0% и 75,0%, соответственно), а в группе стандартной терапии - у 35% больных. Повышение уровня CD4 и снижение содержания CD8 Т-лимфоцитов привело к повышению иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$). 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.

Анализ корреляционных взаимосвязей иммунологических показателей выявил статистически значимые прямые корреляции между возрастом и количеством CD3 ($r=0,34$, $p=0,043$), CD4 ($r=0,31$, $p=0,044$), CD8 ($r=0,37$, $p=0,042$), CD16 ($r=0,49$, $p=0,035$). Корреляция между полом пациентов и количеством CD4 составила $r=0,39$ ($p=0,041$), CD16 – $r=0,47$ ($p=0,037$). Снижение количества CD16 имело выраженную корреляцию с иммуно-регуляторным индексом ($r=0,51$, $p=0,034$). Количество цитотоксических лимфоцитов CD8 и НК-клеток CD16 коррелировало с уровнем АлАТ ($r=0,53$, $p=0,031$ и $r=0,64$, $p=0,024$, соответственно) и

развитием лекарственного поражения печени ($r=0,47$, $p=0,037$ и $r=0,59$, $p=0,026$, соответственно).

Вероятно, статистически значимо низкая экспрессия CD4 у больных туберкулезом по сравнению с контрольной группой указывала на слабый Т-клеточный пролиферативный ответ на микобактерии. Достоверное повышение CD8 пациентов свидетельствовало о том, что цитотоксический ответ лимфоцитов недостаточен для элиминации микобактерий. Большое прогностическое значение для развития туберкулеза имела оценка иммуно-регуляторного индекса CD4/CD8. Проведенные исследования показали, что у больных туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени этот показатель достоверно ниже как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с больными туберкулезом без него. Значимое снижение уровня NK-клеток CD16 свидетельствовало о слабой резистентности организма, определяло слабую активность NK-клеток и неполноценное участие этого звена в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе.

Выявлен выраженный дисбаланс цитокинового профиля в сыворотке крови больных туберкулезом. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с уровнем цитокинов контрольной группы. Продукция всех наблюдаемых цитокинов была повышена и при впервые выявленном туберкулезе и при его рецидивах ($p<0,05$). Выявлена высокая степень зависимости продукции цитокинов от клинических форм туберкулеза легких (коэффициент корреляции 0,64-0,89). Так, концентрация ИЛ-6 была достоверно выше у больных с инфильтративной формой туберкулеза, чем с диссеминированной ($p<0,05$). Изменения уровня изученных цитокинов были, в свою очередь, неодинаковыми и при различных вариантах инфильтративного туберкулеза. Так для бронхолобулярного варианта исходный уровень ИЛ-4 составил $39,3\pm 3,6$ пкг/мл, в случаях лобита он был значимо выше: $73,8\pm 7,2$ пкг/мл ($t=4,29$, $p<0,001$). Различия с контрольной

группой ($14,6 \pm 1,3$ пкг/мл) были также достоверны ($t=6,45$, $p<0,001$). Синтез цитокинов достоверно зависел от наличия деструкции. При деструктивном туберкулезе наблюдалось достоверно более высокое содержание ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с больными без деструкции, концентрация цитокинов изменялась также в зависимости от интенсивности и длительности туберкулезного процесса ($p<0,01$). У всех больных туберкулезом выявлена статистически значимо повышенная концентрация ФНО- α . Кроме того, выраженность поражения печени на фоне химиотерапии может быть обусловлена значительным повышением концентраций ФНО- α , что подтверждает важную роль этого цитокина в развитии воспалительных реакций, т. к. выраженная гиперпродукция ФНО- α вызывает цитотоксический эффект и приводит к повреждению клеток. По результатам нашего исследования наблюдалось также достоверное повышение концентраций ИЛ-6 ($p<0,001$), ИЛ-4 ($p<0,01$) при лекарственном поражении печени, выявлена также достоверная зависимость уровня интерлейкинов от активности процесса ($p<0,01$).

Была изучена динамика уровня цитокинов на фоне разных схем профилактики лекарственного поражения печени у больных туберкулезом в сравнении со здоровыми лицами. Исследования цитокинового статуса в зависимости от метода профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени выявили достоверное снижение уровней исследуемых цитокинов во всех группах профилактики, с максимально значимым эффектом в Ib и IIb группах. Показателями иммуномодулирующего влияния таурина являлась тенденция к нормализации иммунного статуса и снижение уровня цитокинов до концентраций близких к значениям здоровых лиц. На фоне УДХК динамика была статистически не значимой. В группе стандартной химиотерапии концентрации цитокинов достоверно продолжали нарастать, с максимальными значениями у больных с поражением печени. Данные представлены в таблице 80.

Таблица 80. Динамика уровня цитокинов у больных туберкулезом на фоне гепатопротекции и химиотерапии в сравнении со здоровыми лицами

Показатель	Группа контроля n=20	Iб группа ПТТ+Д n=20	IIб группа ПТТ+УДХК +Д, n=20	IIIб группа ПТТ+УДХК n=20	IVб группа ПТТ 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 достоверны (p<0,05).

Таким образом, при туберкулезе наблюдается стойкий дисбаланс клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, снижением иммунно-регуляторного индекса, повышением CD8. Определяются значимые нарушения в цитокиновом статусе с гиперпродукцией ФНО-α, ИЛ-4 и ИЛ-6, уровень которых коррелирует со степенью выраженности повреждения печени. Профилактическое назначение таурина предупреждает развитие ЛИПП и связанное с ним увеличение сроков стационарного лечения, позволяет сохранить интенсивность противотуберкулезной терапии. У больных туберкулезом таурин нормализует липидный обмен, стабилизирует систему свертывания крови, устраняет дисбаланс иммунного статуса, повышая количество CD3, CD4, CD16 и иммунно-регуляторный индекс, снижая содержание CD8, а также уровень цитокинов ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6. На фоне стандартной химиотерапии сохраняются нарушения в работе иммунной системы, но они менее выражены, чем до лечения. Однако при развитии ЛИПП иммунный дисбаланс усугубляется.

3.3.4. Четвертый этап: результаты фармакоэкономического анализа эффективности таурина и УДХК у больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне специфической терапии

Был проведен фармакоэкономический анализ эффективности методов лечения туберкулеза, применяемых на современном этапе, методом оценки экономической эффективности проводимой терапии служил анализ «затраты-эффективность». Стоимость лекарственной терапии рассчитывали в рублях по официальным тарифам, действующим в России, и ценам на лекарственные препараты по г. Волгограду на 2015 год на курс терапии с учетом стоимости стационарного лечения. Данные представлены в таблице 81.

Таблица 81. Применяемые лекарственные средства

Лекарственное средство	Фирма производитель	Доза	Стоимость
Изониазид	Биосинтез, РФ	0,3 г № 100	70,0 руб
Рифампицин	Люпин Лтд, Индия	0,15 №100	150 руб
Пиразинамид	Люпин Лтд, Индия	0,15 №100	150 руб
Этамбутол (Комбутол)	Люпин Лтд, Индия	0,4 г №100	75 руб
Дибикор	ПИК-Фарма, РФ	0,25 №60	230 руб
Урсосан	PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика	0,25 №100	1400 руб
Карсил	Sopharma, Болгария	0,35 мг. №80	246 руб

Учитывались прямые и непрямые медицинские и прямые немедицинские затраты, а именно стоимость курсовой терапии и койко/дня стационарного лечения больных туберкулезом. В качестве критерия эффективности использовали процент больных, у которых противотуберкулезная терапия не отменялась и сохранялась ее интенсивность, с учетом длительности стационарного лечения. Расчет стоимости схемы лечения проводили за период наблюдения. Данные представлены в таблице 82.

Таблица 82. Фармакоэкономический анализ эффективности терапии туберкулеза легких без поражения печени и с ЛИПП на современном этапе

Схема терапии	Стоимость схемы (руб/сут)	Длительность терапии (дней)	Стоимость схемы (руб/курс)	% эффектив- ности	СЕА, (руб/курс)
Больные туберкулезом легких без поражения печени без применения гепатопротекции					
Противотуберкулезная терапия: Изониазид 600 мг/сут + Рифампицин 450 мг/сут + Пиразинамид 1 500 мг/сут + Этамбутол 1 200 мг/сут + Стоимость койко/дня	12,65 532,86	203,1±17,3	110793,08 ±9 437,32	35%	182808,58 ±15571,58
Больные туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени					
Противотуберкулезная терапия: Изониазид 600 мг/сут + Рифампицин 450 мг/сут + Пиразинамид 1 500 мг/сут + Этамбутол 1 200 мг/сут + Карсил 420 мг + Стоимость койко/дня	12,65 36,96 532,86	261,7±19,8	152 432,4 ±11 532,91	25%	266756,7 ±20182,59

Таблица 83. Фармакоэкономический анализ эффективности схем фармакотерапии ЛИПП у больных туберкулезом

Схема терапии	Стоимость схемы (руб/сут)	Длительность терапии, (дней)	Стоимость схемы (руб/курс)	% эффектив- ности	СЕА, (руб/курс)
<u>Юб группа</u> Противотуберкулезная терапия + Дибикор 1000 мг/сут + Стоимость койко/дня	560,83	251,2±16,7	140 880,5 ±9 365,86	85%	162012,58 ±10770,74
<u>Пб группа</u> Противотуберкулезная терапия + Урсосан 500 + Дибикор 1000 + Стоимость койко/дня	588,83	241,6±16,3	142 261,33 ±9 597,93	95%	149374,4 ±10077,83
<u>Шб группа</u> Противотуберкулезная терапия + Урсосан 500 мг/сут + Стоимость койко/дня	573,51	253,2±18,2	145 212,73 ±10 437,88	80%	174255,28 ±12525,46
<u>IVб группа</u> Противотуберкулезная терапия + Карсил 420 мг + Стоимость койко/дня	582,47	261,7±19,8	152 432,4 ±11 532,91	25%	266756,7 ±20182,59

В нашем исследовании был проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения гепатопротективных препаратов таурина и УДХК для лечения ЛИПП. В качестве показателя эффективности схемы терапии использовали процент больных, у которых интенсивность противотуберкулезной терапии удавалось сохранить без отмен в течение всего срока стационарного лечения. Данные представлены в таблице 83.

Кроме того, был проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина и УДХК для профилактики ЛИПП у больных туберкулезом. В качестве показателя эффективности схемы терапии использовали процент больных, у которых интенсивность противотуберкулезной терапии удавалось сохранить без отмен в течение всего срока стационарного лечения. Данные представлены в таблице 84.

Таблица 84. Фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина и УДХК в качестве постоянного сопровождения противотуберкулезной терапии для профилактики ЛИПП

Схема терапии	Стоимость схемы (руб/сут)	Длительность терапии, (дней)	Стоимость схемы (руб/курс)	% эффе- ктив- ности	СЕА, (руб/курс)
<u>Ia группа</u> Противотуберкулезная терапия + Дибикор 1000 мг/сут + Стоимость койко/дня	560,83	189,1±16,6	106 052,95±9 309,78	100%	106 052,95 ±9 309,78
<u>IIa группа</u> Противотуберкулезная терапия + Урсосан 500 +Дибикор 1000 + Стоимость койко/дня	588,83	180,9±17,3	106 519,35±10 186,76	100%	106 519,35 ±10 186,76
<u>IIIa группа</u> Противотуберкулезная терапия + Урсосан 500 мг/сут + Стоимость койко/дня стационарного лечения	573,51	192,3±16,8	110 285,97 ±9 634,97	90%	121 314,57 ±10 598,47
<u>IVa группа</u> Противотуберкулезная терапия + Стоимость койко/дня	545,51	203,1±17,3	110 793,08±9 4 37,32	35%	182 808,58 ±15 571,58

Результаты расчета показали, что каждая из изученных схем, содержащих препарат с гепатопротективной активностью, повышает эффективность противотуберкулезной терапии и позволяет сохранить ее интенсивность не менее чем у 80% больных и экономически более оправдан. Максимальный процент эффективности терапии наблюдался на фоне приема таурина и его комбинации с УДХК (от 85% при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени, до 100% при профилактическом назначении в качестве постоянного сопровождения противотуберкулезной терапии). Лучшими показателями по критерию «затраты-эффективность» также обладала терапия таурином и его комбинацией с УДХК. Назначение таурина и его комбинации с УДХК обеспечивало уменьшение затрат при профилактике на 160 703 руб/курс (60%), при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени на 117 382 руб/курс (44%).

Таким образом, фармакоэкономический анализ разных схем лечения доказывает, что с экономической точки зрения назначение таурина и его комбинации с УДХК для профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом обеспечивает уменьшение затрат и является экономически наиболее оправданным. Применение препарата в качестве постоянного сопровождения противотуберкулезной терапии позволяет значительно сократить частоту развития поражения печени и существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным туберкулезом.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

В настоящее время в развитых странах отмечается значительный рост заболеваемости экзогенно-токсическими гепатитами, чаще всего вследствие воздействия алкоголя, его суррогатов и лекарственных препаратов [78,151,320,381]. Масштабы и социальную значимость проблемы подчеркивает и Всемирная организация здравоохранения в Докладах 2010, 2013, 2014 гг., указывая на высокое количество смертельных исходов токсических поражений печени [564,567,386]. В Волгоградской области за последний год зарегистрировано 2344 случая отравлений из них 419 – алкогольных, 363 – тяжелых, 25 – с летальным исходом. Все это определило тему исследования и спектр изучаемых патологий.

Из литературы известно, что патогенетическими механизмами повреждения печеночных структур являются цитолиз, холестаза, воспаление, нарушения регенерации и метаболических процессов, а также окислительный стресс [183,370,432]. Поэтому в ходе нашего исследования было важно уточнить, преобладание каких синдромов способствует поражению печени при токсическом воздействии алкоголя, его суррогатов и лекарственных препаратов.

Кроме того, особое значение имело проведение исследования в условиях реальной клинической практики, так как эксперименты на лабораторных животных обычно проходят при незначительном повреждении печени, в то время как у человека часто наблюдается тяжелые формы заболевания.

Лечение экзогенно-токсических гепатитов в России проводится согласно рекомендациям и базируется на исключении повреждающего фактора, применении кортикостероидов, симптоматических средств, диеты и гепатопротекторов (EASL, 2012, PGA, 2013). Однако, эти методы терапии часто не дают ожидаемого эффекта, способствуют нарастанию холестаза и

ферментативной гиперактивности клеток печени, кроме того, точные механизмы действия препаратов в большинстве случаев, являются лишь предполагаемыми [122,146,313]. Кроме того, при токсических гепатитах остается высокой смертность, несмотря на многочисленные попытки повысить эффективность терапии [35,190,455].

В связи с этим нами был проведен поиск новых лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с целью повышения эффективности патогенетической коррекции экзогенно-токсических поражений печени. Антиоксидантными и антигипоксантами свойствами при лечении острых отравлений этиловым спиртом и алкогольных поражениях печени обладает пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (Метадоксил) [144].

Однако в условиях высокой потребности импортозамещения фармпрепаратов, необходимо было изучить возможности лекарственных средств российского производства. В результате анализа литературных данных, в наше исследование был включен оригинальный отечественный препарат таурина – Дибикор. Известно, что таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) улучшает энергетические и обменные процессы, стабилизирует клеточные мембраны, стимулирует репаративные процессы [3,16,18,101,330,572]. Имеются сведения о том, что таурин обладает терапевтическим потенциалом в отношении ацетаминофен-индуцированного поражения печени [480].

Есть экспериментальные данные о применении таурина при алкогольном поражении печени у лабораторных животных [583]. Кроме того, указывается на снижение уровня таурина на фоне противотуберкулезной терапии [439,467], а Российские ученые в эксперименте на лабораторных животных показали, что применение таурина при туберкулезе повышает антиоксидантные резервы и резистентность организма, эффективность химиотерапии [212].

В нашем исследовании в результате ретроспективного анализа первичной медицинской документации 60 больных, выявлено, что для острого токсического гепатита, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, характерна гепатомегалия, желтуха, латентная анемия, лейкоцитоз, выраженный холестаза, умеренный цитолиз, увеличение α -амилазы и снижение уровня креатинина, коагулопатия, диффузное увеличение эхогенности печени, увеличение размеров печени и селезенки. Полученные нами результаты соответствуют литературным данным [168,177].

Терапию токсического поражения печени вследствие отравления суррогатами алкоголя рекомендуется проводить по стандартам лечения острого алкогольного гепатита с холестатическим синдромом [60,78,175]. Учитывая эти рекомендации, наши пациенты обязаны были соблюдать безалкогольный режим в течение периода стационарного лечения, получали стандартную дезинтоксикационную терапию, глюкокортикостероиды и урсодезоксихолевую кислоту.

Для оценки эффективности терапии мы применяли дискриминантную функцию Maddrey [451] в модификации 1989 г. По литературным данным, при ее значении выше 32 риск летального исхода составляет более 50% в короткие сроки (в течение 30 дней) [13,35,451].

Однако, функция Маддрей имеет низкую чувствительность и специфичность для определения вероятности летального исхода — 66,7 и 61,5%, соответственно [430,469]. Поэтому для оценки тяжести пациентов с токсическими гепатитами и прогноза выживаемости мы применяли шкалу MELD (Mayo end-stage liver disease), которая предсказывает смертность пациентов с более высокой чувствительностью и специфичностью — 86 и 81%, соответственно [306,333,443,532].

Для оценки краткосрочной выживаемости по рекомендациям EASL использовали индекс Lille [353,445,446].

Нами выявлено, что включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию с момента поступления в стационар достоверно повышает частоту ответа на терапию по индексу Lille ($\chi^2=7,059$, $p=0,0079$), позволяет достичь значимого снижения уровня общего билирубина (от $261,4\pm 27,45$ до $112,9\pm 47,1$ мкмоль/л) ($p<0,02$) и индекса Maddrey (от $34,6\pm 3,7$ до $16,2\pm 4,5$) ($p<0,01$).

Базисная 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.

Отсроченное подключение препарата не давало ожидаемого эффекта по индексу Lille ($\chi^2=2,5$, $p=0,1138$). Анализ показал, что дополнение стандартной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом достоверно снижало длительность пребывания в стационаре: в I группе – $44,7\pm 2,4$ суток, во II группе – $37,4\pm 2,3$ ($p=0,05$), в III группе – $31,5\pm 1,8$ ($p=0,001$), и частоту летальных исходов ($\chi^2=5,67$, $p=0,05$).

Из литературы известно [56,95], что пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат был создан для лечения алкогольной интоксикации, повышает активность ферментов утилизирующих этанол, тем самым ускоряет процессы переработки и выведения этанола, восстанавливает клетки печени, улучшает психическое состояние больных. Некоторые авторы не рекомендуют применять его при отравлении суррогатами алкоголя (метанолом, этиленгликолем), т.к. ускорение переработки и выведения этих веществ может усилить их токсическое действие на организм [153]. Однако, другие исследователи в ходе эксперимента при серийном определении концентраций этанола, ацетальдегида и ацетона не выявили существенных изменений метаболизма этанола [112]. Проведенный нами ретроспективный анализ первичной медицинской документации показал,

что включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в схему лечения токсического гепатита с момента поступления в стационар достоверно повышает эффективность терапии и снижает летальность.

На основании полученных при ретроспективном анализе результатов нами было запланировано и проведено проспективное клиническое исследование гепатопротекторных свойств и фармакодинамики пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина при лечении 60 больных острым токсическим гепатитом, развившимся вследствие отравления суррогатами алкоголя. Через 7 дней от начала терапии достоверная динамика индекса Lille получена только на фоне терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом (от 0,52 до 0,30) ($p < 0,01$) и на фоне приема таурина (от 0,48 до 0,31) ($p < 0,02$). После курса терапии во II группе наблюдалась статистически значимая динамика протромбинового индекса от $68,9 \pm 3,7$ до $84,1 \pm 3,2$ ($p < 0,01$), МНО от $1,41 \pm 0,15$ до $1,03 \pm 0,1$ ($t = 2,11$, $p < 0,05$), АЧТВ от $47,2 \pm 2,3$ до $38,5 \pm 1,9$ ($p < 0,01$). На фоне терапии таурином наблюдалась менее выраженная положительная динамика показателей свертываемости крови ($p < 0,05$). По функции Maddrey выявлена на фоне пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата динамика составила 65,56% ($p < 0,001$) и по индексу MELD 62,28% ($p < 0,001$). На фоне приема таурина динамика составила: 56,13% ($p < 0,01$) и 45,64% ($p < 0,02$), соответственно. Летальный исход наблюдался у 5 пациентов (25,0%) группы стандартной терапии, и лишь у 2 (28,57%) пациентов из группы таурина, во II группе летальных исходов не было ($\chi^2 = 6,15$, $p = 0,046$). Кроме того, дополнение комплексной терапии токсического гепатита пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом статистически значимо сокращало сроки госпитализации: на 11,7 суток (27,08%) ($p < 0,05$), таурином на 10,1 суток (23,38%) ($p < 0,05$), соответственно.

Как известно, практически любое воздействие на организм человека оказывает то или иное влияние на его иммунитет. Научные исследования

прошлых лет были сосредоточены на изучении состояния иммунной системы у больных вирусными гепатитами [21,70,498]. В последние годы ученые стали больше внимания уделять изучению иммунного статуса больных с экзогенно-токсическими поражениями печени. На сегодня принято считать, что поступление токсического вещества активирует клетки Купфера, звездчатые клетки, гепатоциты и стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, снижает активность протеасом. Затем включается активация адаптивного иммунитета с инфильтрацией CD4 и CD8 Т-клеток в печени [182,183,370]. Участие адаптивной иммунной системы в развитии алкогольной болезни печени связывают с обнаружением циркулирующих антител к собственным гепатоцитам, измененным под действием токсических веществ, поликлональной гиперпродукцией γ -глобулинов, выявлением в тканях печени CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, продукцией интерферона гамма и фактора некроза опухолей альфа в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов [289,350,545].

У наших больных острым токсическим гепатитом при поступлении выявлено 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 ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами. 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.

Применение лекарственных препаратов, влияющих на метаболические процессы, непосредственно с момента поступления в стационар оказывало статистически значимое иммуномодулирующее действие. На фоне приема таурина повышение количества CD3 составило 9,9% ($p < 0,02$), CD4 13,2% ($p < 0,05$), CD16 34,9% ($p < 0,02$) и иммуно-

регуляторного индекса 32,4% ($p < 0,05$), а количество цитотоксических лимфоцитов CD8 снизилось на 14,46% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. На фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата во II группе повышение количества CD3 составило 9,28% ($p < 0,05$), CD4 11,62% ($p < 0,05$), CD16 32,23% ($p < 0,05$) и иммуно-регуляторного индекса 28,95% ($p < 0,05$), а количество цитотоксических лимфоцитов CD8 снизилось на 13,44% ($p < 0,05$). В группе контроля эффективности терапии динамика количества Т-лимфоцитов была недостоверной по всем изученным показателям ($p > 0,05$).

Концентрация цитокинов на фоне терапии снижалась, однако статистически значимая динамика наблюдалась только в группах, получавших лекарственные препараты, влияющие на метаболические процессы. На фоне приема таурина в III группе снижение уровня ИЛ-4 составило 69,5% ($p < 0,01$), ИЛ-6 71,8% ($p < 0,05$), ФНО-а 72,8% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. На фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата во II группе снижение ИЛ-4 составило 65,81% ($p < 0,02$), ИЛ-6 70,03% ($p < 0,05$), ФНО-а 67,05% ($p < 0,05$). В I группе стандартной терапии также наблюдалась позитивная динамика уровня цитокинов, но она была не достоверной ($p > 0,05$).

Важной темой исследований многих ученых в последние годы стало изучение качества жизни пациентов, при оценке которого наилучшим образом зарекомендовал себя опросник "SF-36 Health Status Survey" [555]. Доказано, что качество жизни является значимым компонентом эффективности терапии широкого круга заболеваний. О динамике SF-36 при патологии печени сообщает Минушкин О.Н., указывая на повышение качества жизни больных на фоне успешной терапии [144].

Наше исследование динамики качества жизни больных токсическим гепатитом на фоне лечения показало, что на фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата статистически значимо улучшились показатели влияния физического состояния на повседневную ролевую

деятельность, общего состояния здоровья и по всем компонентам психологического здоровья ($p < 0,05$).

На фоне приема таурина достоверное улучшение зарегистрировано также по показателю общего состояния здоровья и в целом психологического компонента здоровья ($p < 0,05$), а также наблюдались близкие к достоверным тенденции по социальному функционированию и психическому здоровью ($p > 0,05$).

Известно, что экономические затраты здравоохранения на лечение патологий, связанных со злоупотреблением алкоголем и его суррогатами, составляют до 12% общей суммы затрат на охрану здоровья [151,294,375,376].

В связи с этим нами был проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения УДХК, пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина у больных с токсическим поражением печени, вызванным отравлением суррогатами алкоголя. Результаты расчета показали, что включение в схему лечения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, повышает экономическую эффективность терапии. На фоне УДХК эффективность составила 75%; СЕА «затраты-эффективность» 43 005,60±3 086,05 руб/курс. Максимальный процент эффективности терапии наблюдался на фоне приема пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комбинации с УДХК (95%; 48 375,16±5 835,73 руб/курс), снижение затрат составило 17 058,8 руб/курс (26,07%) по сравнению с группой контроля эффективности терапии. 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±4 313,46 руб/курс), уменьшение затрат составило 17 842,08 руб/курс (27,27%).

Анализ полученных результатов позволил разработать алгоритм обследования и лечения больных токсическим гепатитом, представленный на рисунке 52.

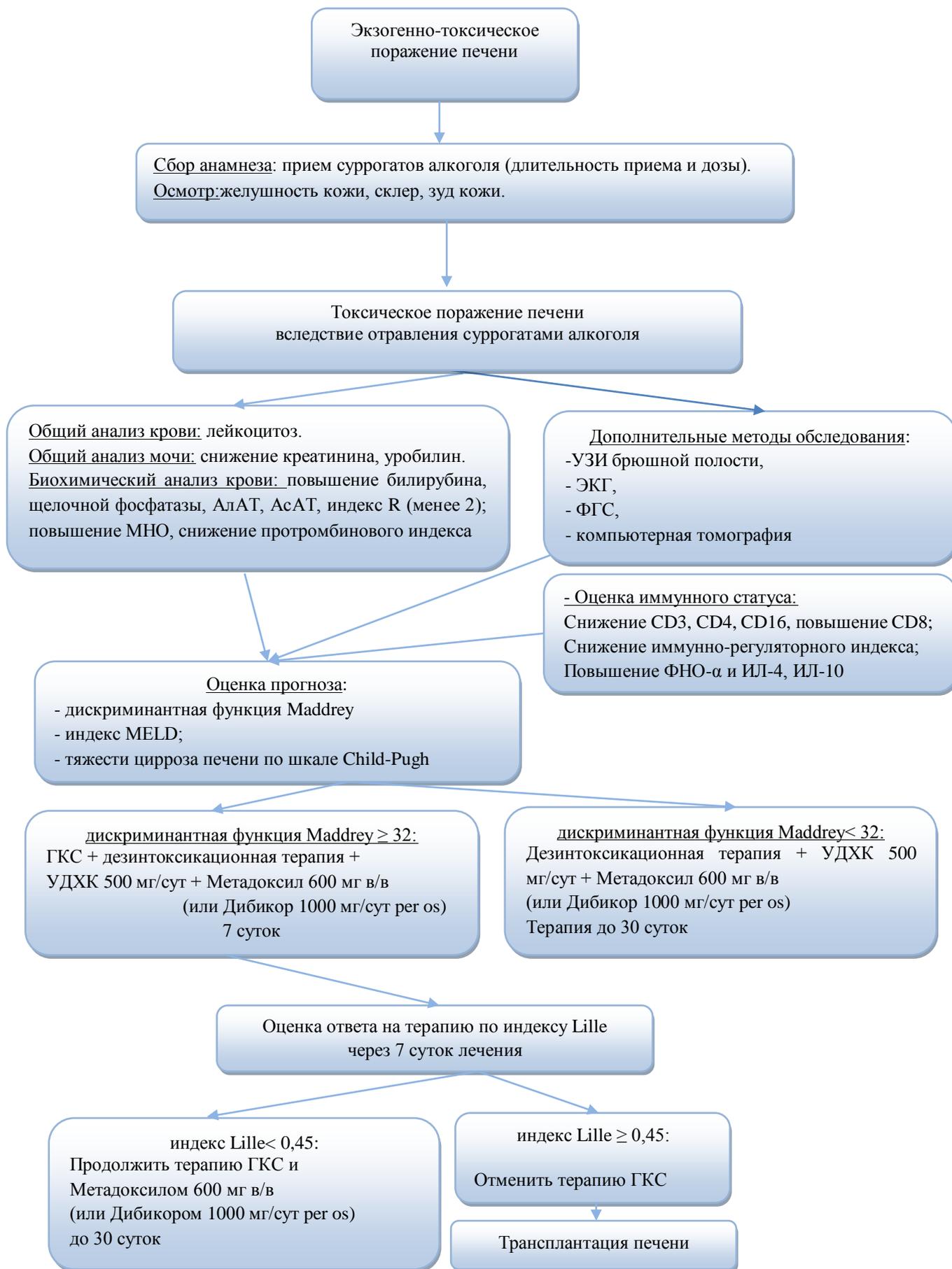


Рис. 52. Алгоритм обследования и терапии больных с токсическим поражением печени вследствие отравления суррогатами алкоголя

Известно, что одной из главных причин экзогенно-токсического поражения печени и связанной с ним смертности населения является избыточное потребление алкоголя [13,151,564,565]. В России до 10% взрослой популяции злоупотребляют алкоголем [13,77]. Алкоголь приводит к госпитализации 20—35% больных, обращению в поликлинику 10—20%, направлению на консультацию к психиатру более 40% больных с патологией психики [78,118,161,177]. У 10–20% из них развивается алкогольный гепатит, приводящий к циррозу печени в течение 10–20 лет [349,370].

В связи с этим во второй части нашего исследования был проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 60 больных алкогольным гепатитом для оценки клинико-лабораторных особенностей заболевания и клинического опыта применения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы.

Алкогольный гепатит часто заканчивается летальным исходом [35]. В Российской Федерации в 2014 г. среди причин смерти мужчин на первое место вышли причины, связанные с употреблением алкоголя [81].

В нашем исследовании выявлено, что средний возраст госпитализированных составляет $42,67 \pm 19,8$ лет, средняя длительность злоупотребления алкоголем - $12,4 \pm 9,37$ лет, средняя длительность запоя – $23,85 \pm 18,63$, среди них преобладают пациенты со средней степенью тяжести по функции Maddrey.

Одним из определяющих показателей краткосрочной выживаемости больных алкогольным гепатитом по рекомендациям EASL является частота ответа на терапию через неделю от ее начала по индексу Lille [353,445,446]. Есть экспериментальные данные, что пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат эффективнее других препаратов предотвращает летальный исход под влиянием этанола в дозе LD₅₀ [112].

Ретроспективный анализ показал, что включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию алкогольного

гепатита достоверно повышало частоту положительного ответа на терапию по индексу Lille ($\chi^2=6,234$, $p=0,0443$). На фоне терапии динамика индекса Maddrey составила 47,56% (от $30,7\pm 3,8$ до $14,6\pm 3,5$ ($t=3,12$, $p<0,01$)) и индекса MELD 57,14% (от $11,9\pm 1,5$ до $6,8\pm 1,3$ ($t=2,57$, $p<0,02$)), летальных случаев не было. На фоне терапии экстрактом плодов расторопши динамика этих показателей была не достоверной, наблюдались 4 летальных случая (20,0%). Включение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в комплексную терапию алкогольного гепатита статистически значимо уменьшало длительность пребывания в стационаре на 7,74 суток (38,2%) ($t=2,10$, $p<0,05$ по сравнению с группой УДХК), на 12,19 суток (49,33%) ($t=3,12$, $p<0,01$ по сравнению с группой, получавшей экстракт расторопши).

На основании полученных при ретроспективном анализе результатов нами было запланировано и проведено проспективное клиническое исследование гепатопротекторных свойств и фармакодинамики лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы. ого периода ($p>0,05$).

В нашем исследовании через 7 дней от начала терапии положительный ответ по индексу Lille был получен лишь у 70,0% пациентов получавших УДХК, у 100,0%, получавших пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат ($\chi^2=7,059$, $p=0,0079$), у 95,0%, получавших таурин ($\chi^2=4,329$, $p=0,0375$). Наиболее выраженная динамика получена на терапию пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом (от $0,5\pm 0,04$ до $0,31\pm 0,05$ ($p<0,01$)). На фоне терапии таурином также отмечалась достоверная динамика (от $0,51\pm 0,05$ до $0,36\pm 0,05$ ($p<0,05$)). Повышение протромбинового индекса во II группе на 23,5% (от $69,8\pm 3,3$ до $86,2\pm 3,1$ ($p<0,01$)), в III группе на 24,3% (от $69,1\pm 3,1$ до $85,9\pm 3,0$ ($p<0,01$)); снижение МНО на 19,01% (от $1,42\pm 0,08$ до $1,15\pm 0,1$ ($t=2,11$, $p<0,05$)) и 20,0% (от $1,40\pm 0,09$ до $1,12\pm 0,09$ ($t=2,19$, $p<0,05$)) и АЧТВ на 21,3% (от $47,4\pm 1,8$ до

37,3±2,1 (p<0,01) и 16,% (от 47,5±1,7 до 39,8±1,6 (p<0,01), соответственно. По индексу Maddrey и MELD наиболее выраженная динамика наблюдалась во II группе 52,08% и 57,93%, соответственно. На фоне терапии таурином также наблюдалась статистически значимая динамика этих показателей (49,94% и 52,32%, соответственно). Несмотря на терапию, на этом этапе среди больных алкогольным гепатитом наблюдалось 3 летальных случая (15,0%), однако все они произошли в группе УДХК, по летальности отличия II и III групп от группы контроля были статистически значимыми ($\chi^2=6,316$, p<0,04). Дополнение дезинтоксикационной терапии пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом достоверно сокращало сроки госпитализации на 6,4 суток (33,51%) (p<0,05); таурином – на 5,9 суток (30,89%) (p<0,05).

Согласно В.Gao и R. Bataller важную роль в патогенезе алкогольного поражения печени играет дисбаланс иммунного статуса [370]. Поэтому нами была проведена оценка иммунного статуса больных алкогольным гепатитом по сравнению с контрольной группой. Выявлено снижение CD3 на 15,03%, CD4 на 19,68%, CD16 на 38,91%, иммуно-регуляторного индекса на 40,11%, увеличение CD8 на 34,13%. В остром периоде наблюдался резкий подъем синтеза цитокинов ИЛ-4 в 9,24 раза, ИЛ-6 в 6,23 раза и ФНО- α в 5,17 раз (p<0,001). Выявлено, что у мужчин повышение уровня цитокинов более значительно (ИЛ-4 183,6±39,1, ИЛ-6 63,7±17,2, ФНО- α 101,2±28,6), чем у женщин (ИЛ-4 119,7±37,8, ИЛ-6 39,7±19,1, ФНО- α 62,1±32,2). Кроме того, обнаружена статистически значимая прямо пропорциональная зависимость уровня цитокинов от степени поражения печени (r=0,51, p<0,01), уровня общего и прямого билирубина, креатинина, лейкоцитоза, наличия и степени цирроза печени (r=0,42-0,87, p<0,05), что указывает на роль нарушений цитокинового обмена в патогенезе поражения печени.

Была исследована также динамика показателей состояния иммунитета на фоне лечения. Выявлено, что таурин оказывает наиболее значимое влияние, нормализуя 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%. Пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат также оказывал достоверное нормализующее влияние на показатели иммунного статуса, но их динамика была менее выражена. Анализ динамики уровня цитокинов на фоне терапии у больных алкогольным гепатитом показал уменьшение нарушений цитокинового обмена, однако статистически значимая динамика уровня цитокинов наблюдалась только в группах, получавших лекарственные средства, влияющие на метаболические процессы: более выраженным было снижение их концентрации на фоне таурина: ИЛ-4 на 40,2%, ИЛ-6 на 32,2% и ФНО- α на 33,3%. На фоне УДХК также наблюдалась позитивная динамика цитокинов, но она была не достоверной ($p > 0,05$).

Из литературы известно, что оценка качества жизни больных является важным показателем эффективности терапии [555]. Есть данные о позитивной динамике показателей по опроснику SF-36 у больных с циррозом печени на фоне терапии [144].

В нашем исследовании у больных алкогольным гепатитом на фоне лечения пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилатом статистически значимо повысились показатели физического функционирования: от $54,3 \pm 4,8$ до $81,9 \pm 5,9$ баллов ($p < 0,01$), влияния физического состояния на повседневную ролевую деятельность: от $46,3 \pm 5,7$ до $72,6 \pm 6,4$ баллов ($p < 0,01$), общего состояния здоровья: от $50,2 \pm 5,1$ до $67,5 \pm 5,4$ ($p < 0,05$). На фоне приема таурина динамика была сопоставимой: от $51,2 \pm 5,2$ до $82,2 \pm 6,3$ ($p < 0,05$), от $45,7 \pm 6,2$ до $70,9 \pm 6,1$ ($p < 0,01$) и от $51,9 \pm 5,4$ до $69,7 \pm 5,2$ ($p < 0,05$), соответственно. По психологическому компоненту здоровья в

группе пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина выявлена достоверная динамика по всем составляющим ($p < 0,05-0,01$). В группе контроля эффективности терапии динамика качества жизни была недостоверной ($p > 0,05$).

Учитывая высокий уровень экономических расходов, связанных с фармакологической коррекцией заболеваний, развившихся вследствие злоупотребления алкоголем [294,375,376], нами был проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина, УДХК и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата у больных с алкогольным поражением печени. 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), снижение составило 7 869,63 руб/курс (39,80%) по сравнению с группой контроля. Однако лучшими показателями по критерию «затраты-эффективность» обладала схема терапии, включавшая прием таурина в комбинации с УДХК (95%; СЕА 11 250,44 \pm 4 091,07 руб/курс), уменьшение затрат составило 8 524,17 руб/курс (43,11%). На фоне терапии УДХК эффективность составила 70%; СЕА 19 774,61 \pm 6 108,39 руб/курс. Таким образом, фармакоэкономический анализ показал, что с экономической точки зрения назначение таурина в комбинации с УДХК для лечения алкогольного поражения печени является экономически наиболее оправданным.

Анализ полученных результатов позволил разработать алгоритм обследования и лечения больных алкогольным гепатитом, представленный на рисунке 53.

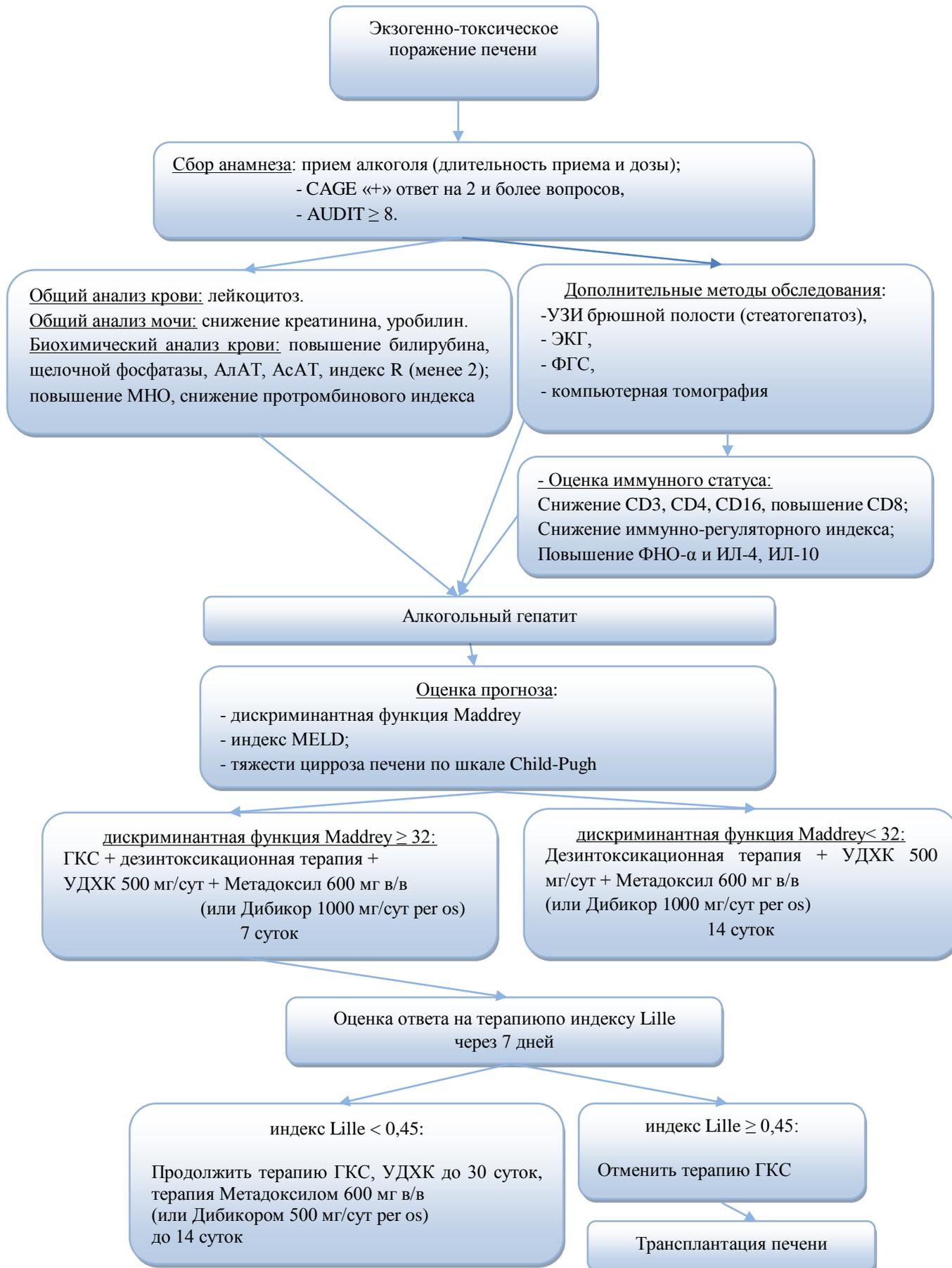


Рис. 53. Алгоритм обследования и терапии больных с алкогольным поражением печени

Следующей по распространенности причиной экзогенно-токсического гепатита, после отравления алкоголем и его суррогатами, является лекарственно-индуцированное поражение печени, которое по данным литературы развивается у 5,4% - 85,7% пациентов [80,286,503,556]. Чаще других гепатотоксическое влияние оказывают лекарственные средства, применяемые для специфической противотуберкулезной химиотерапии [115,149,287,548].

В настоящее время, как в России, так и в других странах мира, отмечается рост заболеваемости туберкулезом и распространение его среди социальноблагополучных слоев общества [174,40,95]. В Волгоградской области эпидемиологическая обстановка по туберкулезу остается напряженной, хотя имеются тенденции к ее стабилизации и улучшению [32,137]. В нашем исследовании при ретроспективном анализе первичной медицинской документации больных туберкулезом легких было выявлено, что статистически значимо чаще назначается лечение по 1-ому (44,8%) стандартному режиму химиотерапии (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109) [198], что согласуется с литературными данными [149,158,238,249]. Этот режим в фазе интенсивной терапии предусматривает назначение изониазида – 0,6 г/сут; рифампицина – 0,45 г/сут; этамбутола – 1,2 г/сут и пиразинамида – 1,5 г/сут в течение двух-трех месяцев. Учитывая высокую гепатотоксичность этих препаратов, дополнительно возрастающую в связи с одновременным их применением в больших дозах, у больных туберкулезом нередко развивается лекарственно-индуцированное поражение печени [148,306,518].

Кроме того, взаимно отягчающее воздействие на организм пациента туберкулёзного процесса и патологии печени, а также необходимость длительного использования потенциально гепатотоксичных препаратов, создают условия для увеличения частоты развития лекарственных осложнений [134,196,247].

По нашим данным лекарственно-индуцированное поражение печени, в соответствии с рекомендациями консенсуса Совета международных научно-медицинских организаций «Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001» [23] и при оценке вероятности взаимосвязи по критерию Roussel Uclaf Causality Assessment Method [27], диагностировано у 67 пациентов, что составило 26,8% от всех больных туберкулезом, при повышении сывороточной АлАТ в два раза выше нормы при отсутствии альтернативных клинических диагнозов. Однако повышенные уровни трансаминаз к третьему месяцу активной фазы противотуберкулезной химиотерапии были выявлены у 170 пациентов, что составило 68%. Поражение печени статистически значимо чаще наблюдалось у женщин (36,47%) ($\chi^2=6,14$, $p=0,0132$), лиц старше 50 лет ($\chi^2=14,902$, $p=0,0001$) и у больных с высокой степенью тяжести туберкулеза ($\chi^2=66,903$, $p<0,0001$), что согласуется с литературными данными [149,154,231,402].

Анализ скорости развития лекарственно-индуцированного поражения печени выявил достоверные гендерные различия. Так, вне зависимости от схемы противотуберкулезной терапии у женщин наблюдался более выраженный и быстрый подъем изученных показателей за первый месяц терапии: АлАТ на 60%, АсАТ на 28,5%, тимоловой пробы на 22,8%, у мужчин – на 30%, 21% и 12,8%, соответственно.

Для оценки значимости динамики биохимических показателей состояния печени была разработана регрессионная модель, которая показала, что только АлАТ и АсАТ отражают цитолитические изменения гепатоцитов уже в первые недели от начала терапии независимо от применяемого режима. Динамика других показателей статистически не значима и отражает изменения в значительно более поздние сроки.

На основании результатов биохимических исследований, учитывая уровень АлАТ, щелочной фосфатазы и их соотношения (коэффициент R), рекомендуется выделять три типа лекарственных поражений печени [195]:

гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. В нашем исследовании у больных туберкулезом первого этапа режимы стандартной противотуберкулезной терапии оказывали непосредственное влияние на тип поражения печени. Выявлено, что при 1-ом, 2а и 3-ем режимах терапии преобладал цитолитический гепатоцеллюлярный тип поражения печени. При 2б режиме терапии наблюдался комбинированный (смешанный) тип поражения печени. При четвертом режиме – холестатический. Поражение печени развивалось преимущественно в первые 2-8 недель противотуберкулезной терапии и чаще всего характеризовалось бессимптомным течением, наиболее частым являлось развитие цитолитического синдрома (70,15%).

Развитие лекарственно-индуцированного поражения печени часто сопряжено с необходимостью корректировать схему противотуберкулезной терапии, что приводит к замедленной регрессии рентгенологических признаков туберкулеза, снижению скорости абациллирования мокроты, способствует формированию лекарственно-устойчивых форм микобактерий [32,134,149,402,518]. При ретроспективном анализе историй болезни больных туберкулезом на первом этапе нашего исследования выявлено, что лекарственное поражение печени способствовало достоверному увеличению сроков пребывания в стационаре на $58,6 \pm 18,8$ дней.

Из литературы известно, что лекарственно-индуцированное поражение печени, развивающееся на фоне противотуберкулезной терапии, осложняет лечение основного заболевания и значительно ухудшает его прогноз [23,518], что подтверждают результаты и первого этапа нашего исследования. В связи с этим проблема профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом чрезвычайно актуальна. В настоящее время гепатопротекция не регламентируется стандартами лечения туберкулеза [198]. Имеются лишь отдельные научные разработки, рекомендуемые проведение

гепатопротективных мероприятий. Например, «Методические рекомендации», обосновывающие применение урсodeоксихолевой кислоты (Урсосан (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика) [9] или сукцинатсодержащих препаратов [230]. Однако в клинической практике профилактика лекарственно-индуцированного поражения печени обычно не осуществляется, а для его лечения отменяется специфическая противотуберкулезная терапия, назначается диета, липотропные и мембраностабилизирующие препараты, содержащие расторопшу пятнистую или эссенциальные фосфолипиды [115,203,204]. Предлагаемые средства не всегда дают ожидаемый клинический эффект и обеспечивают значимое улучшение состояния печени. Кроме того, у некоторых больных препараты этих групп могут способствовать нарастанию холестаза [173]. Поэтому продолжается поиск новых средств фармакологической коррекции лекарственно-индуцированного поражения печени.

В связи с этим в настоящем исследовании были изучены гепатопротективные свойства таурина при профилактике и лечении поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии. Таурин представляет собой 2-аминоэтансульфоновую аминокислоту, которая в миллимолярных концентрациях содержится во всех тканях млекопитающих, синтезируется из метионина и цистеина в печени, причем ее биосинтез у человека крайне низок, а также таурин поступает в организм с пищей, в основном из морепродуктов [275]. При поражении печени снижаются ее синтетические возможности, что способствует развитию дефицита в том числе и таурина. Учитывая, что функции таурина в организме не в состоянии взять на себя другие соединения, симптомы его дефицита носят системный характер, способствуя развитию в печени застойных явлений, образованию камней и нарушению всасывания жиров и витаминов, в клетках крови к нарушению иммунитета, нежелательным изменениям взаимодействия клеток крови с эндотелием и увеличению агрегационных свойств тромбоцитов [581,572]. В эксперименте

использование таурина при туберкулезе повышало антиоксидантный потенциал, резистентность организма и эффективность химиотерапии [212].

В связи с этим, патогенетически оправданным представляется фармакологическая компенсация недостаточности таурина в организме больных туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени. В настоящее время во всех странах применяется синтетический таурин в комплексной терапии хронических заболеваний печени, сахарного диабета, метаболического синдрома и других патологий, связанных с нарушением обмена веществ [71,101,133,151,549,555,581]. Сотрудниками Волгоградского государственного медицинского университета МЗ РФ, Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ и Института биофизики МЗ РФ, ООО «ПИК-Фарма» разработан и защищен патентами РФ № 2024256, Р №001698/01-2003 и №2054936 препарат таурина Дибикор в таблетках по 500 мг. Были изучены гепатопротективные свойства, фармакодинамика этого препарата в профилактике и лечении токсического поражения печеночных структур в монотерапии и в комбинации с УДХК.

Изучение клинической эффективности гепатопротекторов показало, что их профилактическое назначение в качестве постоянного сопровождения противотуберкулезной терапии сокращает сроки и увеличивает частоту закрытия полостей распада и абациллирования. Уже к концу первого месяца наблюдались различия между группами, наиболее эффективной оказалась комбинация таурин и УДХК: через три месяца у 90% больных II группы полости деструкции перестали определяться, в то время как в группе сравнения без гепатопротекторов 55% ($\chi^2=6,144$, $p=0,0132$). Кроме того, на фоне комплексной терапии с использованием таурина регистрировалась более ранняя негативация мокроты: к концу первого месяца – у 25% и 30% пациентов I и II групп, соответственно, к

концу третьего месяца - у 80,0% и 90,0% больных перестали определяться микобактерии; в группе сравнения – у 15% и 65%, соответственно.

При лекарственно-индуцированном поражении печени только комбинация таурина и УДХК обладала достаточной клинической эффективностью, позволяла сохранить интенсивность противотуберкулезной химиотерапии, достоверно снизить частоту ее отмены и в минимальные сроки возобновить ее интенсивность, что сокращало сроки и увеличивало частоту закрытия полостей распада ($\chi^2=3,75$, $p=0,05$) и абациллирования ($\chi^2=3,956$, $p=0,0467$). Монотерапия лекарственно-индуцированного поражения печени таурином или УДХК менее эффективна, экстракт плодов расторопши пятнистой не дает ожидаемого терапевтического результата.

Биохимический контроль показал, что в группах профилактики с таурином или его комбинацией с УДХК, лекарственное повреждение печени удалось предупредить: уровень АлАТ и АсАТ оставался в пределах нормы на протяжении всей интенсивной фазы противотуберкулезной терапии. Применение УДХК стабилизировало его, однако у 4 больных (20%) наблюдалось превышение границ нормы. В группе без гепатопротекции уровень АлАТ и АсАТ достоверно повышался ($p<0,001$), лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 6 пациентов (30%). Лечение уже развившегося цитолитического синдрома комбинацией таурина и УДХК способствовало снижению уровня АлАТ и АсАТ до нормальных значений ($p<0,001$), химиотерапия была сохранена у 95% больных этой группы ($\chi^2=1,026$, $p=0,311$). Таурин достоверно снижал уровень трансаминаз ($p<0,01$), но они оставались выше нормы и отмена противотуберкулезных препаратов была у 15% больных ($\chi^2=3,243$, $p=0,0717$). УДХК значимо снизила уровень трансаминаз ($p<0,01$), но показатели оставались выше нормы, у 4 больных (20%) химиотерапия отменена ($\chi^2=3,75$, $p=0,05$). Расторопша привела к незначительному

снижению АлАТ и АсАТ ($p > 0,05$), химиотерапия отменена у 75% пациентов ($\chi^2 = 24,0$, $p = 0,0001$).

Изученные препараты эффективно купировали диспептический, астеновегетативный синдромы поражения печени и гепатомегалию, однако группы значительно отличалась по срокам их нормализации. Выявлено, что купирование клинических проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени статистически значимо наступало раньше у больных получавших таурин. Таким образом, лечение уже развившегося цитолитического синдрома было менее эффективно, чем его профилактика, которая позволяет предотвратить поражение печени и сохранить противотуберкулезную химиотерапию в полном объеме почти у всех больных даже на монотерапии таурином или УДХК.

Из литературных данных [423] известно, что таурин в эксперименте снижает сывороточные уровни липидов и лептина, за счет повышения чувствительности к инсулину и лептину у крыс линии OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty). Учитывая это, нами было исследовано влияние таурина на липидный обмен у больных туберкулезом. У наших больных с лекарственно-индуцированным поражением печени наблюдалась дислипидемия с высоким уровнем холестерина и липопротеинов низкой плотности и статистически значимо сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности. Применение таурина помогало стабилизировать липидный обмен, достоверно снижало сывороточный уровень триглицеридов, холестерина и повышало липопротеины высокой плотности ($p < 0,05$). Профилактическое назначение таурина у больных туберкулезом достоверно улучшало липидный обмен.

В ходе исследования нами была проведена оценка функции свертываемости крови. Достоверные отличия больных туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии от лиц контрольной группы наблюдались только по уровню активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,05$). Через три месяца химиотерапии без

гепатопротекции отмечалась негативная динамика всех изученных показателей, но статистически значимо изменились международное нормализованное отношение и АЧТВ ($p < 0,05$), выраженное изменение которых при низкой вариации можно считать наиболее значимыми для мониторинга лечения. Профилактическое назначение таурина и УДХК стабилизировало показатели коагулограммы и предотвращало нарушения в системе свертывания крови. При лечении лекарственно-индуцированного поражения печени сочетанием таурина и УДХК наблюдалась достоверная нормализация всех показателей коагулограммы ($p < 0,05$). Применение монотерапии таурином, УДХК или экстрактом плодов расторопши снижало выраженность нарушений в системе свертывания, но динамика показателей коагулограммы была не достоверной ($p > 0,05$).

Согласно современным представлениям, состояние иммунной системы пациента и резервные возможности его организма играют ведущую роль в развитии туберкулеза. Некоторые ученые считают, что развитие туберкулезной инфекции всегда приводит к значительным изменениям иммунного статуса макроорганизма [207,213]. Наиболее тяжелое течение туберкулеза отмечается при нарушении адекватности клеточного иммунного ответа. По данным литературы, степень выраженности специфического клеточного ответа дает прямую корреляцию с динамикой клинико-рентгенологических признаков заболевания, а синдром вторичного иммунодефицита формируется у 98% больных туберкулезом [150]. Развитие поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии может усугубить уже имеющиеся нарушения в иммунной системе.

В связи с этим нами было изучено влияние таурина на состояние иммунного статуса больных туберкулезом. Выявлено, что у больных туберкулезом уже до начала химиотерапии наблюдалась недостаточность клеточного звена иммунитета. Исходное количество зрелых Т-лимфоцитов CD3, Т-хелперов CD4 и NK-клеток-эффекторов CD16 у больных

туберкулезом статистически было значимо ниже, а цитотоксических лимфоцитов CD8 выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Оценка иммунологической эффективности таурина показала, что абсолютное и относительное количество лимфоцитов CD3, CD4 и CD16 повысилось ($p < 0,05$), а CD8 снизилось ($p < 0,05$). В группе без гепатопротекции нарушения иммунного статуса сохраняются, но они менее выражены, чем до лечения, но у больных с поражением печени иммунные нарушения усугубились.

Анализ корреляционных взаимосвязей иммунологических показателей выявил статистически значимые прямые корреляции между возрастом и количеством CD3, CD4, CD8, CD16. Обнаружены гендерные различия: у женщин количество CD4 было на 18% меньше, чем у здоровых лиц, а показатель CD16, выше на 6% ($p < 0,05$), на фоне химиотерапии дисбаланс усугублялся. У мужчин динамика этих показателей была выражена менее значительно. Корреляция между полом пациентов и количеством CD4 составила $r = 0,39$ ($p = 0,041$), CD16 – $r = 0,47$ ($p = 0,037$). Снижение количества CD16 имело выраженную корреляцию с иммуно-регуляторным индексом ($r = 0,51$, $p = 0,034$). Количество цитотоксических лимфоцитов CD8 и НК-клеток CD16 коррелировало с уровнем АЛТ ($r = 0,53$, $p = 0,031$ и $r = 0,64$, $p = 0,024$, соответственно) и развитием лекарственного поражения печени ($r = 0,47$, $p = 0,037$ и $r = 0,59$, $p = 0,026$, соответственно). Возможно, статистически значимо низкая экспрессия CD4 у больных туберкулезом указывала на слабый Т-клеточный пролиферативный ответ на микобактерии. Достоверное повышение CD8 пациентов свидетельствовало о том, что цитотоксический ответ лимфоцитов недостаточен для элиминации микобактерий. Значимое снижение уровня НК-клеток CD16 свидетельствовало о слабой резистентности организма, определяло слабую активность НК-клеток и неполноценное участие этого звена в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе [213,226].

Большое прогностическое значение для развития туберкулеза имела оценка иммуно-регуляторного индекса CD4/CD8. Проведенные исследования показали, что у больных туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени этот показатель достоверно ниже как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с больными туберкулезом с сохранным состоянием печени. Выявлено иммуномодулирующее влияние таурина с повышением иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$).

На современном этапе туберкулез принято считать интерлейкин-зависимым иммунодефицитным заболеванием не только с количественным дисбалансом регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, но и с выраженными изменениями в цитокиновой системе [238,89,244]. При развитии лекарственного повреждения печени на фоне туберкулеза чувствительность ее ткани к агрессивному воздействию провоспалительных цитокинов повышена [55,479]. Проведенные нами исследования выявили выраженный дисбаланс цитокинового профиля в сыворотке крови больных туберкулезом. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с уровнем цитокинов контрольной группы. Продукция всех наблюдаемых цитокинов была повышена и при впервые выявленном туберкулезе и при его рецидивах ($p < 0,05$). Выявлена высокая степень зависимости синтеза цитокинов от клинических форм туберкулеза легких ($p < 0,001$). Так, концентрация ИЛ-6 была достоверно выше у больных с инфильтративной формой туберкулеза, чем с диссеминированной ($p < 0,05$). При деструктивном туберкулезе наблюдалось достоверно более высокое содержание ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α . Концентрация цитокинов зависела также от интенсивности и длительности туберкулезного процесса ($p < 0,01$). У всех больных туберкулезом выявлена статистически значимо повышенная концентрация ФНО- α . Кроме того, выраженность поражения печени на фоне химиотерапии может быть обусловлена значительным повышением концентраций ФНО- α , что

подтверждает важную роль этого цитокина в развитии воспалительных реакций, т. к. выраженная гиперпродукция ФНО- α вызывает цитотоксический эффект и приводит к повреждению клеток [255,287]. По результатам нашего исследования наблюдалось также достоверное повышение концентраций ИЛ-6 ($p < 0,001$), ИЛ-4 ($p < 0,01$) при лекарственном поражении печени, выявлена также достоверная зависимость уровня интерлейкинов от активности процесса ($p < 0,01$).

Во всех группах профилактики наблюдалось снижение уровней исследуемых цитокинов, с максимально значимым эффектом на фоне таурина со снижением уровня цитокинов до концентраций близких к значениям здоровых лиц.

У больных с лекарственным поражением печени до начала лечения наблюдалась лейкопения как по сравнению с больными без поражения печени ($t=3,11$, $p < 0,01$), так и по сравнению с контрольной группой ($t=4,59$, $p < 0,01$). Относительное количество CD3, CD4, CD16 лимфоцитов имело обратно пропорциональную, а CD8 – прямо пропорциональную зависимость от биохимической активности печени. При успешном лечении поражения печени абсолютное количество лимфоцитов CD3, CD4 и CD16 и иммунно-регуляторный индекс повышаются, а CD8 снижается по сравнению с исходными данными. Максимальный статистически значимый иммунодулирующий эффект наблюдался на фоне терапии комбинацией таурина и УДХК. На фоне монотерапии таурином и УДХК отмечалась позитивная иммунологическая динамика, но эти изменения были менее выражены и не достоверны.

При развитии у больных туберкулезом поражения печени наблюдалось значительное нарушение цитокинового обмена: уровни ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α достоверно увеличивались по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и больными туберкулезом без повреждения печени ($p < 0,01$). Концентрации изученных цитокинов коррелировали с уровнем АлАТ, тяжестью и болью в правом подреберье и гепатомегалией, что

указывает на выраженный иммунопатологический характер нарушений при развитии поражения печени у больных туберкулезом. Статистически значимая прямая корреляция уровней цитокинов с выраженностью лимфаденопатии может объяснять системные проявления заболевания. Кроме того, наблюдалась достоверная зависимость длительности госпитализации от степени повышения цитокинов. Возможно, ведущие синдромы и системные реакции у этих пациентов были обусловлены выраженной гиперпродукцией цитокинов, что определяло цитотоксический эффект и вызывало повреждение гепатоцитов.

На фоне разных схем терапии лекарственно-индуцированного поражения печени наблюдалось снижение уровня цитокинов разной степени выраженности. Максимальный эффект наблюдался на фоне комбинации таурина и УДХК. В группах монотерапии таурином, УДХК или экстрактом расторопши изменения цитокинового профиля были не достоверными.

Таким образом, при развитии лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, повышением уровня CD8, значимым снижением иммуно-регуляторного индекса. Обнаруживаются выраженные нарушения цитокинового обмена с достоверной гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Для лечения лекарственно-индуцированного поражения печени достаточной эффективностью обладает комбинация таурина и УДХК. Ее применение способствует сохранению интенсивности противотуберкулезной терапии и сокращению сроков стационарного лечения, стабилизирует липидный профиль и систему свертывания крови, корректирует иммунный статус.

Было проанализировано влияние разных схем профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени на частоту отмены

противотуберкулезной терапии. Выявлено, что в группе без гепатопротекции повышенные уровни трансаминаз выявлены у 13 пациентов (65%), лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 6 из них (30%). В связи с развитием поражения печени у этих больных противотуберкулезная терапия вынуждено отменялась или снижалась ее интенсивность. В группе, получавшей УДХК, противотуберкулезная терапия была отменена у 2 пациентов (10%). Применение таурина и его комбинации с УДХК позволило сохранить интенсивность противотуберкулезной терапии у всех больных.

Из литературных данных [423] известно, что таурин в эксперименте снижает уровень глюкозы, резистентность к инсулину, сывороточные уровни липидов и лептина, за счет повышения чувствительности к инсулину и лептину у крыс линии OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) с длительным диабетом. Учитывая это, нами было исследовано влияние таурина на липидный обмен у больных туберкулезом. Профилактическое назначение таурина у больных туберкулезом достоверно улучшает липидный профиль. Применение УДХК помогает стабилизировать уровень триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности. У больных с поражением печени на фоне противотуберкулезной терапии наблюдалось развитие дислипидемии. у больных туберкулезом легких с поражением печени по сравнению с контрольной группой наблюдается дислипидемия с высоким уровнем холестерина и липопротеинов низкой плотности и статистически значимо сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности. Анализ динамики показателей липидного профиля при лечении поражения печени таурином и УДХК показал достоверное снижение сывороточного уровня триглицеридов, холестерина и повышение липопротеинов высокой плотности ($p < 0,05$).

В литературе имеются отдельные сообщения о положительном влиянии таурина на иммунный статус при вирусных гепатитах, хронических заболеваниях печени и острых токсических гепатитах [19,200,279,373]. Патофизиологами проведено экспериментальное исследование на морских свинках, обосновывающее применение таурина [212] для лечения туберкулеза. Показано, что повышение резистентности происходит на фоне увеличения количества таурина в фагоцитах и лейкоцитах. Авторы считают, что особое значение может иметь участие таурина в реализации «азотистого взрыва» как одного из механизмов повышения функциональной активности лейкоцитов [279,303].

По мнению других ученых, антитоксическое действие таурина осуществляется посредством блокады сигнала воспаления, через образование таурохлорамина. При инфицировании макроорганизма лейкоциты активируются, выделяется миелопероксидаза, что приводит к образованию агрессивного окислителя – гипохлорной кислоты, участвующей в борьбе с микобактериями. Однако это высокореактивное соединение повреждает также и лейкоциты. Таурин, взаимодействуя с ионами хлора, образует относительно стабильный менее агрессивный окислитель – таурохлорамин, который прерывает сигнал воспаления. Таурин может ингибировать синтез фактора некроза опухолей, ИЛ-6, 10, 12, простагландина E₂, макрофагального воспалительного белка 213, пероксинитрита и оксида азота, играет важную роль в ингибировании образования активных супероксидных радикалов, снижая выраженность окислительного повреждения тканей. Показано, что хлортаурин влияет на основной сигнальный механизм активации окислительного повреждения – активацию транскрипционного фактора NF-κB за счет окисления метионина в IκB-альфа, вследствие чего не происходит фосфорилирования гетеродимера IκB-киназой и транслокации его в ядро, что прерывает или ослабляет сигнал воспалительного индуктора [462].

Лечение туберкулеза и его осложнений ложиться на общество тяжелым социально-экономическим бременем во всех странах мира. В Российской Федерации в 2013 году на «закупку противотуберкулезных лекарственных препаратов и диагностических средств для выявления, определения чувствительности микобактерий туберкулеза и мониторинга лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» выделено 3,4 млрд рублей [174,195]. В рамках данного исследования был проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения таурина и УДХК у больных туберкулезом. Выявлено, что 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.

Анализ полученных результатов позволил разработать алгоритм обследования и лечения больных с лекарственно-индуцированным поражением печени, представленный на рисунке 54.

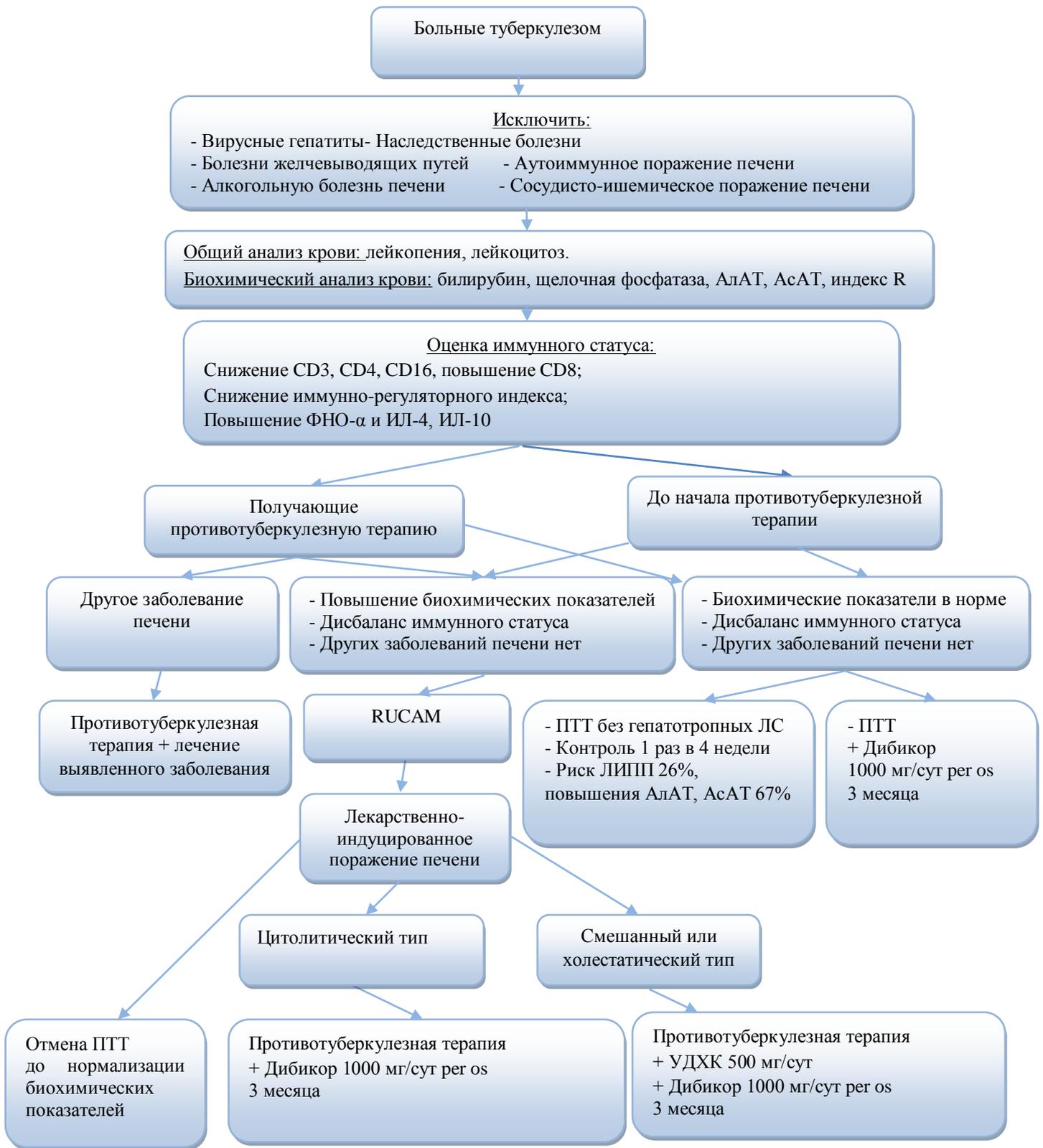


Рис. 54. Алгоритм обследования и терапии больных туберкулезом с целью профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени

Таким образом, при экзогенно-токсическом поражении печени вследствие злоупотребления алкоголем, его суррогатами или приема гепатотоксичных лекарственных препаратов наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, повышением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов CD8, значимым снижением иммунно-регуляторного индекса. Кроме того, обнаруживаются выраженные нарушения цитокинового обмена с достоверной гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Применение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, для фармакологической коррекции выявленных нарушений оказывает гепатопротективное, иммуномодулирующее влияние, стабилизирует липидный профиль и систему свертывания крови, способствует сокращению сроков стационарного лечения и повышает экономическую эффективность терапии, обеспечивает уменьшение затрат и является экономически наиболее оправданным.

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 таурин 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.

Перечень используемых сокращений

АМК - активированные метаболиты кислорода

АОС - антиоксидантная система

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ - аспартатаминотрансфераза

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза

ГИНК - гидразиды изоникотиновой кислоты

Д - дибикор

ДТ – дезинтоксикационная терапия

ИЛ - интерлейкин

ЛИПП – лекарственно-индуцированные поражения печени

ЛПП - лекарственные поражения печени

ЛУ МВТ - лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза

МВТ - микобактерии туберкулеза

М - метадоксил

МКБ - международная классификация болезней

МФК - митохондриальный ферментный комплекс

НАД - никотинамедадениндинуклеотид

ПАСК - парааминосалициловая кислота

ПОЛ - перикисное окисление липидов

ПТТ – противотуберкулезная терапия

СОД - супероксиддисмутаза

ТДК - тиолдисульфидный коэффициент

УДХК – урсодеоксихолевая кислота

ФНО – фактор некроза опухолей

ХГ - хронический гепатит

CD – cluster designation – кластер дифференцировки лимфоцитов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Р.Ю. Лабораторная оценка синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких [Текст] / Р.Ю.Абдуллаев, Г.О.Каминская, О.Г.Комиссарова // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр.- Москва, 2012. – С.309.
2. Абдуллаев Р.Ю. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании стандартных 1 и 2б режимов химиотерапии [Текст] / Р.Ю.Абдуллаев, Э.В.Ваниев, Г.О.Каминская // Пробл. туберкулеза. – 2009. – С.57–60.
3. Абдулмаджид А.К. Влияние Дибикора и таурина на мозговой кровоток в постишемическом периоде [Текст] / А.К.Абдулмаджид, А.В.Арлыт, А.И.Молчанов // Фармация. – 2009. – №1. – С. 45-47.
4. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая характеристика, течение и прогноз [Текст] / Д.Т.Абдурахманов // Фарматека. – 2008. – №2. – С. 25-31.
5. Абдурахманов Д.Т. Возможен ли регресс фиброза печени при хроническом вирусном гепатите? [Текст] / Д.Т.Абдурахманов, М.В.Северов // Клинич. фармакология. – 2011. – Т. 20, №1. – С. 21-22.
6. Абрамова М.В. Особенности течения и оптимизация фармакотерапии токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя [Текст] / М.В.Абрамова, В.Е.Веровский // Вестн. ВолгГМУ. – 2008. – №26, вып.2. – С. 27–30.
7. Адамчик А.С. Влияние Дибикора на эхокардиографические показатели у больных с метаболическим синдромом [Текст] /А.С.Адамчик, И.В.Крючкова, Д.В.Гонтмахер // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, №5. – С. 14-16.
8. Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом [Текст] / А.С.Адамчик, И.В.Крючкова // Фарматека. – 2009. – №15. – С. 106-110.

9. Азаматова М.М. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в республике Башкортостан [Текст] / М.М.Азаматова, Х.К.Аминев, Э.А.Даминов // XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. - Уфа, 2011. – С.287.
- 10.Аксенова В.А. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом [Текст]: методич. рекомендации / В.А.Аксенова [и др.].-Москва, 2012. – С. 22.
- 11.Алимова С.В. Выживаемость и особенности алкогольных циррозов печени при аллельных вариантах алкогольоксилирующих ферментов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук / С.В.Алимов. – Москва, 2005. – 28 с.
- 12.Алкоголь и здоровье населения России:1900-2000 [Текст] / под ред. А.К. Демина. — Москва: Рос.ассоц. обществ. здоровья; фонд «Здоровье и окружающая среда», 1998. – С. 164 – 167; 374 – 375.
- 13.Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов [Текст] / под ред. В.С. Моисеева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 480 с.
- 14.Алятин Ю.С. Токсические поражения печени [Текст]: учеб. - методич. пособие / Ю.С. Алятин.– Москва, 2002. – С. 31-34.
- 15.Аметов А.С. Таурин в лечении сахарного диабета [Текст] / А.С. Аметов, Т.Н. Солуянова // Мед.совет. – 2011. – №1-2. – С. 54-58.
- 16.Аметов А.С. Таурин в лечении сахарного диабета [Текст] / А.С.Аметов, И.И.Кочергина, Е.В.Доскина [и др.] // Тер.архив. – 2011. – Т.83, №10. – С. 31-36.
- 17.Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции [Текст] / О.М. Антоненко // Поликлиника МС. – 2013.- №6, ч. 2.
- 18.Анциферов М.Б. Роль таурина и его дефицита в организме человека и животных [Текст] / М.Б.Анциферов // Фарматека. – 2012. – №16. – С. 60-64.
- 19.Арлыт А.В. Фармакологическая активность новых веществ и препаратов в эксперименте [Текст] / А.В.Арлыт [и др.] // Междунар. журн. по иммунореабилитации. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 142.

- 20.Асмоловский А.В. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза [Текст] /А.В.Асмоловский [и др.] // Туберкулез сегодня: материалы 7 съезда Рос.фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 86-103.
- 21.Астахин А.В. Концентрация фактора некроза опухоли-а при хронических гепатитах [Текст] / А.В.Астахин, Б.Н.Левитан, О.С.Дудина // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – №1. – С. 122.
- 22.Афанасьев В.В. Неотложная токсикология [Текст] / В.В. Афанасьев.- Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 384 с.
- 23.Бабак О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики [Текст] / О.Я.Бабак // Farmacia. Травень.-2008. –Т.120, №4 . – С. 83-88.
- 24.Бакумов П.А. Клиническая эффективность таурина в комплексном лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с инфекцией *Helicobacterpylori* [Текст] / П.А.Бакумов, Е.Л.Шестопалова // Вестн. Волгогр. гос. мед.ун-та. – 2008. – №1. – С. 61-64.
- 25.Баранов В.С. Геном человека и гены «предрасположенности» [Текст] / В.С.Баранов, В.Е.Баранова, Т.Э.Иващенко // Введение в предиктивную медицину.– Санкт-Петербург: Интермедика, 2000. – 272 с.
- 26.Батоцыренов Б.В. Патогенетические основы интенсивной терапии неспецифических поражений в ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – Санкт-Петербург, 2002.
- 27.Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? [Текст] / Ю.Б.Белоусов // Рус.мед. журн. – 2011. – №18. – С.1118–121.
- 28.Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов протеазы вируса гепатита С [Текст] / Ю.Б.Белоусов [и др.] // Фармакоэкономика. – 2013. – №3.
- 29.Бельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? [Текст]. - Москва: LomonosoffPrint, 2009. – 40 с.

30. Бенеманский В.В. Сравнительная морфологическая характеристика изменений в печени у людей при отравлении спиртосодержащими жидкостями и у животных после подострого воздействия этиловым, пропиловым спиртами, этиленгликолем и их смесью [Текст] / В.В. Бенеманский [и др.] // Суд.-мед. экспертиза. – 2010. – №3. – С.14-16.
31. Болезни печени и желчевыводящих путей [Текст]: руководство для врачей / под ред. В.Т.Ивашкина. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва, 2005. – 536 с.
32. Борзенко А.С. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза среди больных туберкулезом легких и ее влияние на стойкую утрату нетрудоспособности в Волгоградской области [Текст] / А.С.Борзенко, С.Г.Гагарина, И.В.Самойлова // Проблемы туберкулеза. – 2007. - № 12. – С. 28 – 30.
33. Бугакова С.Л. Нежелательные побочные реакции на пиперазид у больных туберкулезом [Текст] / С.Л.Бугакова, А.А.Бугаков // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр.- Москва, 2012. – С.275.
34. Бугакова С.Л. Побочные реакции на фоне лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза [Текст] / С.Л.Бугакова[и др.] // XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. - Уфа, 2011. – С.303.
35. Буеверов А. О. Алкогольная болезнь печени: возможно ли улучшение прогноза? [Текст] / А.О.Буеверов, А.И.Павлов, В.Т.Ивашкин // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – N2. – С.3-10.
36. Буеверов А.О. Лечение алкогольной болезни печени [Текст] : методич. рекомендации для студентов мед.вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей / А.О.Буеверов, М.В.Маевская; под ред. В.Т.Ивашкина. – Москва: Планида, 2011. – 24 с.
37. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени [Текст] // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – №4. – С. 21–25.

- 38.Бурневич Э.З. Печеночная энцефалопатия при циррозе печени [Текст] / Э.З.Бурневич, Т.Н., М.С.Краснова // Гепатологич. форум. – 2008. – №2. – С. 19 – 24.
- 39.Буторова Л.И. Лекарственные поражения печени [Текст]: учеб.-методич. пособие / Л.И.Буторова, А.В.Калинин, А.Ф.Логинов. – Москва: ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. – 65 с.
- 40.Вартанян Ф.Е. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира [Текст] / Ф.Е.Вартанян, К.П.Шаховский // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №8. – С. 48-49.
- 41.Василенко Ю.К. Влияние пектоинулина и его сочетания с таурином на детоксицирующую активность печени [Текст] / Ю.К.Василенко [и др.] // Вестн. Рос.ун-та дружбы народов.– 2012. – №1. – С. 22-26.-Сер. Медицина.
- 42.Веденникова А.В. Генетические аспекты алкогольной болезни печени. Результаты исследования [Текст] / А.В.Веденникова[и др.] // Гепатология сегодня: тез.докл. десятой рос. конф. – Москва, 2005. –С.57.
- 43.Ведрова Н.Н. Опыт применения метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени [Текст] / Н.Н. Ведрова, Н.Ю. Гнездилова // Нарколог.-2005.-№ 4. - С. 24–26.
- 44.Венгеровский А.И. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ [Текст] / А.И.Венгеровский, И.В.Маркова, А.С.Саратиков // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /под ред. В.П.Фисенко. – Москва, 2000. – С.228-231.
- 45.Венгеровский А.И. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ [Текст] / А.И.Венгеровский, И.В.Маркова, А.С.Саратиков // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – Москва, 2005. – С.683-691.

- 46.Верохобина Н.В. Место Дибикора в терапии больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом [Текст] / Н.В.Верохобина, А.В.Кузнецова // Фарматека. – 2012. – №3. – С.75-78.
- 47.Вильдерман А.М. Клиника и дифференциальная диагностика поражений печени различной этиологии у больных туберкулезом легких [Текст] : автореф. дис. ... д-ра. мед.наук / А.М.Вильдерман. – Москва, 1972.
- 48.Газизов Р.М. Влияние алкоголя на женское здоровье[Текст] /Р.М.Газизов, Н.С.Волочкова С.Ф.Субханкулова // Кардиология. – 2010. – №6. – С. 83-87.
- 49.Гельберг И.С. Негативные последствия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции [Текст] / И.С.Гельберг [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №4. – С. 12-14.
- 50.Герман Е.Н. Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз [Текст]: клинич. наблюдение / Е.Н.Герман [и др.] // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21,№1. – С. 63 – 68.
- 51.Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году [Текст]. - Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 191 с.
- 52.Государственный реестр лекарственных средств [Текст]. – Москва, 2015. – Т. II, ч.2. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
53. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины [Текст] / Т.Гринхальх. - Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 240с.
- 54.Демичева Т.П. Клиническая оценка эффективности препарата Дибикор у больных сахарным диабетом [Текст] / Т.П.Демичева [и др.] // Биомедицина. – 2010. – Т.1, №4. – С. 77-78.
- 55.Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике [Текст] / А.В.Демьянов, А.Ю.Котов, А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.

56. Диас Мартинес А. Эффективность метадоксила при лечении острой алкогольной интоксикации [Текст] / М. А. Диас [и др.] // Журн. междунар. мед. исследований. – 2002. – №30. – С. 44 – 51.
57. Доронина Т.Д. Туберкулез и алкоголизм у социально дезадаптированных лиц [Текст] / Т.Д. Доронина // Туберкулез сегодня: материалы 7 рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 237.
58. Евтушенко С.К. Алкогольные поражения нервной системы [Текст] / С.К. Евтушенко, А.Б. Грищенко // Междунар. неврологич. журн. – 2012. – Т.48, № 2. – С.210–214.
59. Егоров А.Ю. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи [Текст] / А.Ю. Егоров, Е.М. Крупицкий, А.Г. Софронов // Обзорение психиатрии и мед. психологии. – 2013. – № 1. – С. 36 – 43.
60. Емцов В.И. Анализ ситуации, сложившейся в результате массовых отравлений населения в Волгоградской области и Волгограде спиртосодержащей жидкостью гепатотоксического действия [Текст]: информ. письмо / Админ. Волгограда, Департамент здравоохранения; В.И. Емцов, Е.А. Хлопова, Т.Н. Попова. – Волгоград, 2006. – 3 с.
61. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность [Текст]: библиотека врача-специалиста / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 230 с.
62. Ермохина Т.В. Клинико-токсикометрическая характеристика острых отравлений азалептином [Текст] / Т.В. Ермохина // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России / под ред. Г.Г. Онищенко. – Москва, 2003. – С. 340.
63. Ерышев О.Ф. Гепатопротективное действие метадоксила при лечении алкогольной зависимости [Текст] / О.Ф. Ерышев, Ю.В. Шаломайко, С.П. Ерошин // Человек и лекарство : материалы 8-й Рос. нац. конгр. – Москва, 2000.

64. Журавский С.Г. Сенсоневральная тугоухость: молекулярногенетические, структурные и лечебно-профилактические аспекты [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Г. Журавский. - Санкт-Петербург, 2006.
65. Заболеваемость населения России в 2009 году: статистич. материалы: в 3-х ч. – Москва, 2010.
66. Забродский П.Ф. Иммуотропные свойства ядов и лекарственных средств [Текст] / П.Ф. Забродский. – Саратов, 1998. – 214 с.
67. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов [Текст] / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. - Санкт-Петербург, 2002. – С.225-241.
68. Зарубина И.В. Молекулярная фармакология антигипоксантов [Текст] / И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов. - Москва: Наука, 2004. – С. 17-85.
69. Захаров И.В. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у беременных женщин [Текст] / И.В. Захаров // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, №5. – С. 10-13.
70. Захарова Н.Б. Новые клеточные технологии исследования роли цитокинов в иммунопатологических процессах [Текст] / Н.Б. Захарова, В.Л. Лашкова, Т.И. Спиридонова // Инновационные технологии в трансплантации органов и клеток. – Самара, 2008. – С. 174-177.
71. Звенигородская Л.А. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Л.А. Звенигородская [и др.] // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2010. – №7. – С. 43-50.
72. Звенигородская Л.А. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Л.А. Звенигородская, Т.В. Нилова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2013. – №3. – С.1-7.
73. Змушко Е.И. Медикаментозные осложнения [Текст] / Е.И. Змушко, Е.С. Белозерова. - Санкт - Петербург, 2001. – 425 с.
74. Зыкова Т.А. Изменения метаболизма и состояние репродуктивной функции при использовании Дибикора у женщин с синдромом поликистозных яичников [Текст] / Т.А. Зыкова, А.В. Стрелкова, И.Н. Зыков // Фарматека. – 2010. – №3. – С. 79-86.

- 75.Иванец Н.Н. Наркология [Текст]: нац. руководство / Н.Н.Иванец, И.П.Анохина, М.А.Винникова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа,2008. – С. 355 – 420.
- 76.Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста [Текст] / В.Т.Ивашкин, А.О.Буеверов.- Москва: изд. дом «М-Вести», 2011. – 112 с.
- 77.Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей [Текст]: руководство для врачей / В.Т.Ивашкин. – Москва, 2002. – С. 222-231.
- 78.Ивашкин В.Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя [Текст] / В.Т.Ивашкин, А.О.Буеверов // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии. – 2007. – №1. – С. 4 – 8.
- 79.Ивкова А.Н. Роль цитокинов в развитии фиброза печени [Текст] / А.Н.Ивкова, И.Г.Федоров, Г.И.Сторожаков // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – №1. – С. 2-94.
- 80.Ильченко Л.Ю. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в её терапии [Текст] / Л.Ю.Ильченко, Т.И.Корович // Мед.совет. – 2013. – №10. – С. 32 – 37.
- 81.Информационно-аналитический бюллетень. Анализ динамики наркомании, хронического алкоголизма и алкогольных психозов населения Волгоградской области по показателям социально-гигиенического мониторинга [Текст] / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Волгоград, 2014. –15 с.
- 82.Казимирко В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека [Текст] / В.К.Казимирко, В.И.Мальцев // Здоровье Украины. – 2005. – №2. – С. 2-14.
- 83.Калабрезе В. Воздействие карбоксилата пирролидона и пиридоксина на метаболизм этанола в печени при хроническом поступлении этанола в организм крыс [Текст] / В. Калабрезе, Н. Рагуза, В. Рицца // Междунар. журн. исследований реакций тканей. – 1995. – №17. – С.15–20.

- 84.Каминская Г.О. Трактовка повышенных значений тимоловой пробы у больных туберкулезом легких [Текст] / Г.О.Каминская, Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова // XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. – Уфа, 2011. – С.321.
- 85.Клатт Э.К. Атлас патологии Роббинса и Котрана [Текст] / Э.К.Клатт; под ред. О.Д.Мишнева, А.И.Щёголева. - Москва: Логосфера, 2010. – 544 с.
- 86.Клинико-экономический анализ [Текст] / под ред. П.А.Воробьева. - Москва: Ньюдиамед, 2008. – 707 с.
- 87.Клиническая фармакология гепатопротекторов [Текст] / М.М.Сачек [и др.] // Вестн. фармации. – 2010. – № 1. – С. 7177.
- 88.Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки [Текст] / Т.Г. Кожока. – Москва, 2007. – 136 с.
- 89.Козлов А.В. Некоторые аспекты проблемы цитокинов [Текст] / А.В.Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, №1. – С. 5-8.
- 90.Комкова И.И. Будесонид в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения [Текст] : результаты рандомизированного исследования / И.И.Комкова, М.В.Маевская, В.Т.Ивашкин // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23,№4. – С.37–44.
- 91.Комкова И.И. Новые направления в изучении алкогольной болезни печени [Текст] И.И.Комкова, М.С.Жаркова, М.В.Маевская // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21, №6. – С. 33 – 41.
- 92.Коновалова О.Н. Неинвазивная инструментальная диагностика фиброза печени при хронически гепатитах В и С [Текст]: дис. ... канд. мед.наук / О.Н. Коновалова. – Москва, 2010. – 102 с.
- 93.Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020г. [Текст].- [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/ Tom%2012/1-9.pdf>.

94. Концепция федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» (2007-2011 гг.) [Текст]: распоряжение правительства РФ от 11.12.2006 г. – Москва, 2006. – 33 с.
95. Кораблин Н.И. Лечение острого и хронического алкогольного гепатита с сочетанным применением метадоксила и эссенциале [Текст] / Н.И.Кораблин, В.Н.Медведев // Человек и лекарство: материалы 8 Рос.нац. конгр. – Москва, 2000.
96. Корецкая Н.М. Современная клинико-социальная характеристика больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / Н.М.Корецкая, А.Н.Наркевич // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. - Москва, 2012. – С.305.
97. Корецкая Н.М. Эпидемиологическая опасность больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / Н.М.Корецкая, А.Н.Наркевич // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. - Москва, 2012. – С.298-299.
98. Король О.Э. Фтизиатрия [Текст]: справочник / О.Э.Король, М.Э.Лезовская, Ф.П.Пак. - Москва, 2010. – С. 143-146.
99. Краснов В.А. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе [Текст] / В.А.Краснов, Н.К.Зенков, А.Р.Колпаков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – №9. – С. 9-17.
100. Краснов В.А. Особенности течения туберкулеза легких у больных с патологией печени [Текст] / В.А.Краснов, Е.Г.Роньжина, Т.И.Петренко // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №4. – С. 26-28.
101. Крючкова И.В. Влияние таурина на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом [Текст] / И.В.Крючкова, А.С.Адамчик // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, №7. – С. 65-70.
102. Кужко М.М. Активность метаболитов оксида азота у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких под влиянием стандартной

- противотуберкулезной терапии [Текст] / М.М.Кужко, Д.А.Бутов, А.Л.Степаненко // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания : сб. тр. - Москва, 2012. – С.292.
103. Кузьмин А.Н. Особенности клинического течения и эффективности лечения больных остро прогрессирующими формами туберкулеза легких [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Кузьмин. – Москва, 2002. – 27 с.
104. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных препаратов [Текст] / В.Г.Кукес, В.П. Фисенко, А.К.Стародубцев; под ред. акад. РАМН проф. В.Г.Кукеса, чл.-корр. РАМН проф. В.П.Фисенко, – Москва: Палея-М, 2001. – С.56-68.
105. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Клинико-фармакологические аспекты [Текст] / В.Г.Кукес. – Москва, 2004. – С. 9-23, 81-83.
106. Курышева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее [Текст] / М.А.Курышева // Рус.мед. журн. Болезни органов пищеварения. – 2010. – Т.18, №23.
107. Лагуткина Т.П. Отравления лекарственными средствами как индикатор социальной напряженности и социального неблагополучия [Текст] / Т.П.Лагуткина, П.Н.Аксенова, Е.М.Саломатин // Суд.-мед. экспертиза. – 2011. – №4. – С. 23 – 26.
108. Лазебник Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых [Текст] / Л.Б.Лазебник, В.В.Дроздов.- Москва, 2003. – С. 176-189.
109. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине [Текст]: аннотир. руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А.Ланг, М.С.Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – Москва: Практич. медицина, 2011. – 480 с.
110. Ледяев М.Я. Применение препарата Дибикор у подростков с артериальной гипертензией [Текст] / М.Я.Ледяев, В.Б.Жукова, Я.А.Ананьева // Системные гипертензии. – 2011. – №4. – С.42-47.

111. Ленинджер А. Молекулярные основы структуры и функции клетки. Биохимия [Текст] /А. Ленинджер. – Москва: Мир, 1999. – С.390-422.
112. Ливанов Г.А. Сравнительная оценка пробуждающего эффекта налоксона, аминостигмина, метадоксила и пикамилона при острой тяжёлой интоксикации алкоголем в эксперименте [Текст] / Г.А.Ливанов, Е.Ю.Бонитенко, С.А.Васильев // Биомед. журн. – 2004. – Т.103, №.5. – С. 274.
113. Линева З.Е. Лечение больных деструктивным туберкулезом с сопутствующей патологией ЖКТ [Текст] / З.Е.Линева, Е.С.Павлова // Туберкулез сегодня : материалы 7 Рос.съезда фтизиатров. – Москва, 2003. - С. 237.
114. Литвинов В.И. Эпидемическая ситуация и особенности эпидемии туберкулеза в Москве [Текст] / В.И.Литвинов // Туберкулез сегодня: материалы 7 Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 20-21.
115. Лопаткина Т.Н. Алкогольная болезнь [Текст]: пособие для врачей / Т.Н.Лопаткина.- Москва: Форте принт, 2013. – 44 с.
116. Лопаткина Т.Н. Лекарственные поражения печени [Текст] / Т.Н.Лопаткина, Э.З.Бурневич // Практич. гепатология / под ред. Н.А. Мухина. – Москва, 2004. – С.133-136.
117. Лужников Е.А. Клиническая токсикология [Текст]: учебник.- 4-е изд., перераб. и доп. / Е.А.Лужников, Г.Н.Суходолова. - Москва: Мед.информ. агентство,2008. – 576 с.
118. Лужников, Е.А. Острые отравления у взрослых и детей. История болезни [Текст] / Е.А.Лужников, Г.Н. Суходолова.- Москва: Эксмо, 2009. – 560 с.
119. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений [Текст] / Л.Д. Лукьянова // Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях.- Санкт-Петербург, 2004. – С.36-37.
120. Маев И.В. Алкогольная болезнь печени [Текст] / И.В.Маев, Д.Т. Абдурахманов, Д.Т.Дичева // Клинич. гепатология. – 2012. – №2. – С.33.

121. Маев И.В. Патогенез и принципы лечения алкогольной болезни печени [Текст] / И.В.Маев [и др.] // Фарматека. – 2011. – №11.
122. Маевская М.В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени [Текст] / М.В.Маевская, М.А.Морозова, В.Т.Ивашкин // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21, N1. – С. 4 – 10.
123. МаевскаяМ.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия [Текст] / М.В.Маевская // Рос.журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №6. – С.43 – 48.
124. Маевская М.В. Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя [Текст] / М.В.Маевская [и др.] // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №6. – С.49 – 56.
125. Маевская М.В. Лечение алкогольной болезни печени [Текст] / М.В.Маевская, А.О.Буеверов.- Москва: Планида, 2011. – 24 с.
126. Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени [Текст]: методич. рекомендации для студентов мед.вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей / М.В.Маевская, Е.А.Федосьина; под ред. В.Т.Ивашкина. – Москва: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.
127. МаевскаяМ.В. Правила обследования пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз [Текст] / М.В. Маевская, В.Т.Ивашкин, Е.Н.Герман // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23,№4. – С. 45 – 68.
128. Маколкин В.И. Метаболический синдром [Текст] / В.И.Маколкин.- Москва: МИА, 2009.
129. Малиев Б.М. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / Б.М.Малиев, Р.П.Селицкая, М.П.Грачева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 6. – С. 33-35.
130. Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики [Текст] / А.Н.Мамаев. – Москва: Практич. медицина, 2011. – 128 с.

131. Мановицкая А.В. Клинические эффекты применения таурина у больных с метаболическим синдромом [Текст] / А.В.Мановицкая // Вопр. питания. – 2011. – Т. 80, №3. – С. 57-61.
132. Манушарова Р.А. Влияние Дибикора на эндокринно-метаболические нарушения и функцию репродуктивной системы при первичном синдроме поликистозных яичников [Текст] / Р.А.Манушарова, Э.И.Черкезова // Мед.совет. – 2010. – №7-8. – С. 28-34.
133. Манушарова Р.А. Применение таурина при нейроэндокринно-обменном синдроме [Текст] / Р.А.Манушарова, Э.И.Черкезова // Мед.совет. – 2011. – №7-8. – С. 17-20.
134. Мартынов А.Ю. Оценка электрической нестабильности миокарда у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук / А.Ю. Мартынов. – Москва, 2011.
135. Марушкина Г.И. Оценка клинической и фармакоэкономической эффективности препаратов нейромедиаторных аминокислот и ингибиторов холинэстеразы в лечении хронической сенсоневральной тугоухости у работников железнодорожного транспорта [Текст]: материалы XI Рос.конгр. оториноларингологов / Г.И.Марушкина, Е.А. Миронова, В.Н. Плохов // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – Прил. №5. – С.100 – 102.
136. Махмудова А.А. Причины смерти больных туберкулезом пожилого и старческого возраста [Текст] / А.А.Махмудова, Р.К.Ягафарова, И.Н.Аталипова // XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. – Уфа, 2011. – С.284.
137. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия [Текст] / В.М.Махов // Леч. врач. – 2012. – №7.
138. Машковский М.Д. Лекарственные средства [Текст]. -16-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д.Машковский. - Москва: Новая волна, 2010. – 216 с.
139. Медведева С.Ю. Особенности регуляторных механизмов компенсации диффузного поражения печени при токсическом воздействии четырех-

- хлористого углерода и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида [Текст] / С.Ю. Медведева [и др.] // Клинич. токсикология. – 2014. – Т. 15. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://www.Medline.ru>.
140. Межебовский В.Р. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у больных, проживающих на территориях с различной степенью загрязнения экологии ческой среды [Текст] / В.Р.Межебовский, Г.Х.Даминова, Р.К.Кужатаева // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. – Москва, 2012. – С. 264.
141. Метадоксил [Текст]: инструкция по применению. - [Электронный ресурс].- Режим доступа:<http://www.rlsnet.ru/> метадоксил.
142. Мехтиев С.Н. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия [Текст] / С.Н.Мехтиев [и др.] // Леч. врач. – 2012. – №7.
143. Милованов Ю.С. Почечная анемия, лечение эритропоэтином, препаратами железа. Лечение почечной недостаточности [Текст]: руководство для врачей. – 2-е изд. /Ю.С.Милованов; под ред. А.Ю.Николаева, Ю.С.Милованова. - Москва: мед.информ. агентство, 2011. – С. 534 – 563.
144. Минушкин О.Н. Опыт применения препарата Метадоксил у больных алкогольным циррозом печени [Текст] / О.Н.Минушкин [и др.] // Рус.мед. журн. – 2014. – 968 - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: www.rmj.ru/articles_8871.htm.
145. Минушкин О.Н. Применение гепатопротекторов в клинической практике [Текст] / О.Н.Минушкин, Л.В.Масловский, А.А.Букшук // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012. – №10, вып.2. – С. 67–72.
146. Мишин В.Ю. Многоцентровое рандомизированное исследование клинического излечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких при лечении IIб и I режимом химиотерапии [Текст] / В.Ю.Мишин, А.С.Кононец, Т.В.Мякишева // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. – Москва, 2012. – С.282.

147. Мишин В.Ю. Новые методы диагностики побочных реакций на противотуберкулезные препараты [Текст] / В.Ю.Мишин, В.И.Чуканов, В.Я.Гергерт // Акт.пробл. пульмонологии: сб. тр. Всерос. науч. о-ва пульмонологов. – Москва, 2000. – С.439-448.
148. Мишин В.Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии [Текст] / В.Ю.Мишин, В.И.Чуканов, Ю.Г.Григорьев. – Москва, 2004. – 208 с.
149. Мишин В.Ю. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами [Текст] / В.Ю.Мишин, И.А.Васильева, В.Г.Макиева // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №7. – С. 24-28.
150. Мишин В.Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / В.Ю.Мишин, В.И.Чуканов, И.А.Васильева // Пробл. туберкулеза. – 2002. – №12. – С.18-23.
151. Моисеев В.С. Алкоголь и болезни сердца [Текст] / В.С.Моисеев, А.А.Шелепин.- Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009.
152. Моисеенко Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Е.Е.Моисеенко, Н.В.Лосева // Фарматека. – 2010. – №15. – С. 93-97.
153. Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования [Текст]: Пособие для врачей / С.В.Морозов, Ю.А.Кучерявый.- Москва, 2011. – 28 с.
154. Морозова Т.И. Побочные реакции на химиопрепараты и возможности их коррекции у больных с деструктивным туберкулезом легких [Текст] / Т.И.Морозова, В.И.Завалев, А.В.Абузов // Химиотерапия туберкулеза. – Москва, 2000. – С.79.
155. Мостбауэр Г.В. Алкогольная кардиомиопатия [Текст] / Г.В.Мостбауэр // Терапия. – 2010. – Т.1, №43.

156. Муриэль П. Фиброз и истощение запасов гликогена, вызываемое длительной желчной закупоркой: улучшение состояния при приеме метадоксина [Текст] / П. Муриэль, Р. Дехеза // Печень. – 2003. – № 23. – С.262–268.
157. Муромцева А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика поражений печени у больных туберкулезом легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук / А.А. Муромцева. – Санкт-Петербург, 2005.
158. Наследов А. SPSS 19 профессиональный статистический анализ данных [Текст] / А. Наследов. – Санкт-Петербург: Питер, 2011.
159. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика «Good Clinical Practice, (GCP)» [Текст]: ГОСТ Р 52379-2005. – Введ. 2006-01-04.–Москва, 2006.
160. Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета [Текст]: лит.обзор / Л.В.Недосугова // Фарматека. – 2008. – №17. – С. 22-28.
161. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России, 1980 – 1990 годы [Текст] / А.В. Немцов.- Москва, 2001. – 56 с.
162. Нечаева Г.И. Эффективность и переносимость таурина у пациентов сахарным диабетом 2 типа и диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / Г.И.Нечаева, И.В.Друк, Е.А.Ряполова // Леч. врач. – 2011. – №11. – С.87-91.
163. Низар А. Смертность и алкоголь в разных странах [Текст] / А. Низар // Население и государство. – 1996. – №10. – С. 4.
164. Никитин И.Г. Иммунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени [Текст] / И.Г.Никитин [и др.] // Гепатологич. форум. – 2005. – №4. – С. 8 – 11.
165. Никитин И.Г. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени [Текст] / И.Г.Никитин [и др.] // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23,№6.

166. Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность при алкоголизме / Лечение почечной недостаточности [Текст]: руководство для врачей. – 2-е изд. / А.Ю.Николаев; под ред. А.Ю.Николаева, Ю.С.Милованова. – Москва: мед.информ. агентство, 2011. – С. 65 – 67.
167. Новиков Д.А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) [Текст] / Д.А.Новиков, В.В.Новочадов // Волгоград: изд-во ВолГМУ, 2005. – 84 с.
168. Новикова О.В. Острые отравления полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом. Есть ли отдаленные последствия? [Текст] / О.В.Новикова // Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: тез.докл. Рос.науч. конф. / под ред. В.Г.Сенцова.- Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008. – С. 115–116.
169. Новицкий В.В. Активность ПОЛ и апоптоза при туберкулезе легких [Текст] / В.В.Новицкий [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т.140, №11. – С.497-499.
170. Овсянникова О.Н. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / О.Н.Овсянникова, Л.А.Звенигородская // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – №2. – С. 4-9.
171. Огурцов П.П. Эпидемиология алкоголизма [Текст] / П.П.Огурцов, А.Б.Покровский, А.Е.Успенский // Алкоголь и здоровье населения России 1900–2000»: материалы Всерос. форума. – Москва, 1998. – С. 167 – 73.
172. Оковитый СВ. Клиническая фармакология антигипоксантов [Текст] / СВ. Оковитый // Фарминдекс-практик. – 2005. – № 6. – С. 30-39.
173. Оковитый СВ. Клиническая фармакология гепатопротекторов [Текст] / СВ. Оковитый // Фарминдекс-Практик: информ. сб. для практических врачей. - 2002. – №3. – С.21-28.

174. Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации и меры по ее стабилизации [Текст] / Г.Г. Онищенко // Пробл. туберкулеза. - 2003. – N11. – С. 4-9.
175. Остапенко Ю.Н. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спиртосодержащей жидкостью, осложнившихся токсическим поражением печени [Текст]: информ. письмо. (№ 5847-РХ от 02 ноября 2006 г.). / Ю.Н.Остапенко, Р.С.Хонелидзе, П.Г.Рожков. – Москва: ФГУ «Научно-практический токсикологический центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 2006. – 6 с.
176. Остапенко Ю.Н. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии [Текст] / Ю.Н.Остапенко, Н.Н. Литвинов, И.В.Батурова // Тез. докл. 3-го съезда токсикологов России, Москва, 2–5 декабря 2008 г. – Москва, 2008. – С. 22 – 24.
177. Острые отравления этанолом и его суррогатами / [Текст] / под общ. ред. Ю.Ю. Бонитенко.- Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2005. – 224 с.
178. Павлов В.А. Возможности регуляции неспецифических механизмов защиты при туберкулезной инфекции [Текст] / В.А.Павлов [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №2. – С. 38-39.
179. Пальцев М.А. Патологическая анатомия [Текст]: нац. руководство / М.А.Пальцев, Л.В.Кактурский, О.В.Зайратьянц. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 1264 с.
180. Панова Л.В. Эпидемическая ситуация по лекарственно-устойчивому туберкулезу среди детей и подростков жителей Москвы [Текст] / Л.В.Панова, Е.С.Овсянкина, Л.Б.Стахеева // Проблемы туберкулеза. – 2006. – №7. – С. 21-22.
181. Панова Л.В. Частота развития и виды побочных реакций на химиотерапию у подростков, больных туберкулезом [Текст] / Л.В.Панова, Е.С.Овсянкина // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №1. – С.29

182. Панченко Л.Ф. Изменение профиля провоспалительных цитокинов при развитии алкогольной болезни печени [Текст] / Л.Ф.Панченко, С.В.Пирожков, Т.А.Наумова // Наркология. – 2010. – №4. – С. 68 – 77.
183. Панченко Л.Ф. Механизмы антиэндотоксиновой защиты печени [Текст] / Л.Ф.Панченко, С.В.Пирожков, Н.Н.Теребилина // Патологич. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – №2. – С. 62 – 69.
184. Панченко Л.Ф. Нарушения механизмов, контролирующих реакцию иммунных и печеночных клеток на эндотоксин, в патогенезе алкоголь-индуцированных заболеваний печени. Гипотеза «двойного удара» [Текст] / Л.Ф.Панченко, П.П.Огурцов, С.В.Пирожков // Патологич. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – №4. – С 117 – 127.
185. Паролина Л.Е. Фармакоэкономика во фтизиатрии: возможности и перспективы [Текст] / Л.Е.Паролина, Т.И.Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 8 – 13.
186. Пасечников А.Д. Побочные эффекты при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis* [Текст] / А.Д.Пасечников // Материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С.259.
187. Петров А.Ю. Антиоксидантная терапия как компонент лечения воспалительных процессов в печени [Текст] / А.Ю.Петров, А.Л.Коваленко, М.Г.Романцов // Вестн. СПб. гос. мед. акад. им. И.И.Мечникова. – 2004. – №4. – С .152-153.
188. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс [Текст]: учебник / В.И.Петров. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
189. Петров Д.В. Диагностика, лечение и профилактика расстройств, вызванных употреблением алкоголя [Текст] / Д.В.Петров. – Ярославль: ЯГМА, 2003. – С. 86-87.

190. Пирогова И.Ю. Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя [Текст] / И.Ю. Пирогова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №6. – С. 49 – 56.
191. Пирогова И.Ю. Скрининговое обследование больных диффузными заболеваниями печени [Текст] / И.Ю. Пирогова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20, №3. – С.46 – 54.
192. Подымова С.Д. Болезни печени [Текст] / С.Д. Подымова. – Москва: Медицина, 1998. – 544 с.
193. Покровский А.Б. Скрининг хронической алкогольной интоксикации в общемедицинской практике [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А.Б. Покровский. – Москва, 1999. – 124 с.
194. Покровский В.И. Эволюция инфекционных болезней в России в 20 веке [Текст]: руководство для врачей / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.А. Черкасский. – Москва, 2003. – С. 236-248.
195. Поликарпова Т.С. Гепаторенальный синдром при алкогольном циррозе печени: влияние полиморфизма генов и параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение и исход, эффекты вазопрессоров и альбумина [Текст]: дис. канд. мед. наук / Т.С. Поликарпова. – Москва, 2010. – 127 с.
196. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени [Текст] / Т.Е. Полунина // iDoctor. – 2013. – №5. – С.23-28.
197. Полунина Т.Е. Стратегия диагностики и лечения алкогольной болезни печени [Текст] / Т.Е. Полунина // Фарматека. – 2012. – №7.
198. Породенко, В.А. Активность алкогольокисляющих ферментных систем сердца, печени и почки при остром отравлении этанолом [Текст] / В.А. Породенко, В.Т. Корхмазов, Е.Н. Травенко // Кубан. науч. мед. вестн.. – 2010. – №5–6. – С. 160 – 162.

199. Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [Текст] // Рос. газ. – 2003. – 23 марта.
200. Радченко В.Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С [Текст] / В.Г.Радченко, В.В.Стельмах, В.К.Козлов. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 118-142.
201. Радченко В.Г. Основы клинической гепатологии [Текст] / В.Г.Радченко, А.В. Шабров, Е.Н.Зиновьева. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 306-318.
202. Раков А.Л. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени [Текст] / А.Л. Раков. – Москва, 2006. – 22 с.
203. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения [Текст] / под общ.ред. В.Т.Ивашкина.- Москва: Литтерра, 2003. – С. 250-251, 423-425.
204. Рейзис А.Р. Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе [Текст] / А.Р.Рейзис, С.Н.Борзакова, В.А.Аксенова // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 4. – С.3-8.
205. Робинсон М.В. Морфология и метаболизм лимфоцитов [Текст] / М.В. Робинсон, Л.Б.Топоркова, В.А.Труфакин. – Новосибирск, 1986. – 127 с.
206. Романцов М.Г. Туберкулезная интоксикация [Текст]: информ. письмо для врачей / М.Г.Романцов, А.Л.Коваленко. – Санкт-Петербург, 2004. – 27 с.
207. Роуз А.Г. Атлас патологии [Текст] / А.Г.Роуз; под ред. Е.А.Коган. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
208. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты коррекции токсических поражений печени у больных тяжелыми формами острых отравлений этанолом [Текст] / А.В.Рудакова // Клинич. фармакология и терапия. – 2013. – Т.22, №1. – С. 67.

209. Руденко В.В. Состояние фагоцитарного звена иммунитета у больных туберкулезом легких [Текст] / В.В. Руденко, А.Г. Шперно, Н.Г. Бойко // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. – Москва, 2012. – С.300.
210. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу [Текст] / под ред. Ю.Н.Левашева, Ю.М.Репина. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб., 2006. – С. 7-22.
211. Рябичева Т. Г. Сравнение наборов реагентов для определения интерлейкина-1бета и интерлейкина-6 двух различных производителей [Текст] / Т.Г.Рябичева, Н.А.Вараксин, Н.В.Тимофеева // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 70-72.
212. Сабадаш Е. В. Экспериментальное обоснование применения таурина в терапии туберкулеза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Сабадаш. – Екатеринбург, 2006.
213. Самсонов А.А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм – две болезни, одна проблема [Текст] / А.А.Самсонов [и др.] // Мед. совет. – 2013. – №10. – С. 38 – 41.
214. Сахарова И.Я. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерии при инфильтративном туберкулезе легких [Текст] / И.Я. Сахарова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2005. – №11. – С. 14-17.
215. Северина Т.И. Клиническая и метаболическая эффективность препарата дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Т.И.Северина [и др.] // Фарматека. – 2011. – №5. – С.116-119.
216. Селихова М.С. Значение Дибикора в комплексном лечении послеродовых инфекционных осложнений [Текст] / М.С.Селихова // Доктор. Ру. – 2008. – №6. – С. 27-31.
217. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике [Текст] / С.Б.Середенин. – Москва: МИА, 2004. – 303 с.
218. Сиволап Ю.П. Алкогольное поражение печени [Текст] / Ю.П.Сиволап // Неврология и психиатрия. – 2011. – №11. – С. 49 – 54.

219. Симбирцев А.С. Цитокины – классификация и биологические функции [Текст] / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
220. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, № 1. – С. 9-17.
221. Скуркович С.В. Антицитокиновая терапия – новый подход к лечению аутоиммунных заболеваний и цитокиновых нарушений [Текст] / С.В.Скуркович, Б.С.Скуркович, J.A.Kekky // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003 – Т. 2, № 4. – С. 71-80.
222. Сливка Ю.И. Характеристика поражений печени изониазидом, рифампицином и пиперазиномидом и его экспериментальная фармакология [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.И. Сливка. – Львов, 1992.
223. Соколова Г.Б. Индивидуализированная терапия туберкулеза легких [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук в виде науч. доклада / Г.Б. Соколова.- М., 2000.
224. Сологуб Т.В. Возможности использования метадоксила в комплексной терапии хронического гепатита С [Текст] / Т.В.Сологуб, О.Ю.Осиновец, И.И.Токин // Terra Medica. – 2011. – №2. – С.13–18.
225. Сологуб Т.В. Риск неблагоприятных исходов при фармакоэкономическом анализе и оценка безопасности Ремаксолола в терапии хронических вирусных поражений печени [Текст] / Т.В.Сологуб [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №1. – С.1 – 4.
226. Стаханов В.А. Клиническое значение иммунологических методов исследования при туберкулезе [Текст] / В.А.Стаханов, Н.А.Васильев // Рос. мед. журн. – 2001. – №2. – С. 26-28.
227. Стаханов В.А. Специфическая иммунокоррекция и некоторые характеристики иммунного статуса у больных активным туберкулезом легких [Текст] / В.А.Стаханов, Д.Т.Леви, М.Л.Рухамина // Иммунология. – 2000. – №3. – С. 51-53.

228. Стрелис А.К. Побочные эффекты при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью M.Tuberculosis [Текст] / А.К.Стрелис, Д.Ю.Щегерцов, Л.Н.Буйнова // Материалы VII Рос.съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С.194.
229. Суханов Д.С. Коррекция нежелательных реакций антимикробной терапии при туберкулезе органов дыхания [Текст] / Д.С.Суханов, А.Л.Коваленко, А.Ю.Петров // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т.53, №5-6. – С. 51-57.
230. Суханов Д.С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Д.С. Суханов. – Санкт-Петербург, 2008.
231. Тарасова О.И. Возможности преднизолона в лечении острого алкогольного гепатита тяжелого течения [Текст] / О.И.Тарасова, Н.В. Мазурчик, П.П. Огурцов // Клинич. гепатология. – 2008. – № 2.
232. Ташпулатова Ф.К. Лекарственные осложнения у больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза и новые подходы к их прогнозу и профилактике [Текст] / Ф.К.Ташпулатова [и др.] // XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. – Уфа, 2011. – С.321.
233. Терапевтический справочник Вашингтонского университета [Текст]. – 2-е рус.изд. / Ч.Кэри, Х.Ли, К.Велтье; пер. с англ. – Москва: Практика, 2000. – 900 с.
234. Титов В.Н. Современные представления о патогенезе неалкогольной болезни печени и ее лечении [Текст] / В.Н.Титов // Кардиологич. вестн. – 2012. – Т. 7, №2. – С. 74.
235. Ткач С.М. Влияние алкоголя и курения на органы пищеварения [Текст] / С.М.Ткач // Серпень. – 2012. – №15 – 16. – С. 292 – 293.
236. Ткаченко П.Е. Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени [Текст] / П.Е.Ткаченко, М.В.Маевская, В.Т.Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №4. – С.22 – 29.

237. Трибунская О.В. Антигипоксанта в практике противотуберкулезного стационара [Текст] // Вестн. СПбГМА им. И.И.Мечникова. – 2006. – №1. – С.210-211.
238. Туберкулез [Текст] /под ред. Б.Р. Блума. – Москва: Медицина, 2002. – 96 с.
239. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / под ред. И.Бастиана, Ф.Портале. – Москва: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
240. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени [Текст] / Е.А. Ушкалова // Врач. – 2007. – №3. – С. 22-26.
241. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Противотуберкулезные средства [Текст] // Формулярная система.– Москва, 2002.- Вып. 3. – С.585–591.
242. Федеральный справочник «Здравоохранение в России» [Текст]. – Москва, 2011. -№ 11.– С. 187-195.
243. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты [Текст] / И.С.Фрейдлин. - Санкт-Петербург: Полисан, 1998. – 114 с.
244. Фрейдлин И.С. Регуляторная функция провоспалительных цитокинов и острофазных белков [Текст] / И.С.Фрейдлин, П.Г.Назаров // Вестн. РАМН. – 1999. – № 5. – С. 28-34.
245. Фрисс С.А. Электронномикроскопическое исследование клеток Купфера при отравлении спиртовым раствором полигексаметиленгуанидина гидрохлорида [Текст] / С.А. Фрисс, А.Н. Карауловский, Д.Н. Косарев // Пробл. экспертизы в медицине. – 2010. – Т.10, №1-2. — С.18-20.
246. Фролова Т.И. Значение исследования уровня цитокинов в клинической практике пульмонолога [Текст] / Т.И.Фролова // XXI Нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. – Уфа, 2011. – с.130.
247. Фтизиатрия [Текст] / под ред. Г.К. Гусейнова. - Махачкала, 2004. – 232с.
248. Фтизиатрия [Текст] / под ред. М.И. Перельмана. – Москва: Медицина, 1996. – 354 с.

249. Фтизиатрия [Текст]: Нац. руководство / под ред. М.И. Перельмана. – Москва, 2007. – С. 89-91.
250. Фуфаев Е.Е. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с острыми инфекционными деструкциями легких сукцинатсодержащими препаратами [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е.Е. Фуфаев. – Санкт-Петербург, 2006.
251. Хазанов А.И. Изменение этиологических факторов циррозов печени у стационарных больных (1992–2005 гг.): алкогольный цирроз выходит на первое место по числу больных и высокой летальности [Текст] / А.И.Хазанов, А.П. Васильев, С.Г. Пехташев // Клинич. гепатология. – 2006. – № 2. – С. 11–16.
252. Хоменко А.Г. Повышенный апоптоз иммунокомпетентных клеток, как один из возможных механизмов в развитии и иммунодефицита у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких [Текст] / А.Г.Хоменко, Л.В. Ковальчук, В.Ю.Мишин // Проблемы туберкулеза. – 1996. – №6. – С. 6-10.
253. Хомерики С.Г. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии [Текст] / С.Г.Хомерики, Н.М.Хомерики // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – №1. – С. 27 – 34.
254. Цапенко Ю.П. Влияние апипродукта на иммунологические показатели больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Ю.П.Цапенко, Н.Г.Бойко, Н.И.Носик // XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр. – Москва, 2012. – С.303.
255. Черешнев В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов [Текст] / В.А.Черешнев, Е.И.Гусев // Мед. иммунология. – 2001. – Т.3, № 3. – С. 361-368.
256. Чукаева И. И. Рекомендации по здоровому образу жизни: методич. пособие для терапевтов и врачей общей практики [Текст] / И.И.Чукаева, В.Н.Касаткин, С.И.Ткачев. – Москва, 2006. – 32 с.

257. Чуканов В.И. Частота и характер побочных реакций при химиотерапии туберкулеза легких [Текст] / В.И.Чуканов, В.Ю.Мишин, О.Г.Комиссарова // Химиотерапия туберкулеза. – Москва, 2000. – С.76-77.
258. Чухрова М.Г. Динамика некоторых психофизиологических параметров в процессе лечения Метадоксилон [Текст] / М.Г. Чухрова [и др.] // Фарматека. - 2006.- № 20.- С. 86–89.
259. Чушкин М.И. Достоверность и надежность анкеты госпиталя Святого Георгия в оценке качества жизни у больных, излеченных от туберкулеза легких [Текст] / М.И.Чушкин [и др.] // XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тр.- Уфа, 2011. – С.166.
260. Шанин Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике [Текст] / Ю.Н. Шанин.- Санкт-Петербург:ЭЛБИ–СПб., 2003. – 128 с.
261. Шапиро И.Я. Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени [Текст] / И.Я.Шапиро, О.С.Сек, Б.Е.Кноринг // Мед.иммунология. – 2002. – Т.4, №4–5. – С. 545 – 552.
262. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей [Текст] / Ш.Шерлок, Дж. Дули. – Москва, 1999. – С. 213-218.
263. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство [Текст] / Ш.Шерлок, Дж. Дули; под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина.- Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
264. Шилов В.В. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем [Текст] / В.В.Шилов, И.А.Шикалова [и др.] // Клинич. медицина. – 2013. – N2. – С. 45 – 48.
265. Шилов В.В. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом [Текст] / В.В.Шилов, И.А.Шикалова, С.А.Васильев // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012. – №1. – С.45 – 48.

266. Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в России [Текст] / М.В. Шилова // Эпидемиология, гигиена и санитария. – 2010. – Т.1.- [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosmedportal.com/index.php>
267. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2004 г. [Текст] / М.В.Шилова. – Москва, 2005. – 108 с.
268. Шульпекова Ю.О. Алкогольная болезнь печени: опираясь на замечательные работы Ч.С.Либера [Текст] / Ю.О.Шульпекова // Рус.мед. журн.– 2010. – №13. – С. 815 – 818.
269. Щекина М.И. Роль гепатопротекторов в терапии дислипидемий [Текст] / М.И. Щекина // Мед. совет. – 2013. – №3. – С. 58 – 60.
270. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля [Текст]: методич. рекомендации № 99/174 / Минздрав. РФ, НИИ наркологии; под ред. В.С.Моисеева. – Москва, 2001. – С. 8 – 10.
271. Юдин С.А. Выполнение больными туберкулезом врачебных рекомендаций и трудности, возникающие при проведении лечения [Текст] / С.А.Юдин, А.С.Борзенко, В.В.Деларю, А.А.Калуженина // Саратов. науч.-мед. журн. – 2013. – Т.9, № 4. –С.741-743.
272. Ягудина Р.И. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований [Текст] / Р.И.Ягудина, А.Ю.Куликов, В.Г.Серпик // Фармакоэкономика. – 2009. – №4. – С.10 – 13.
273. Яичников В.П. Показатели системы гемостаза у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / В.П.Яичников, О.А.Базаленко, С.В.Субочев // XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания : сб. тр.- Уфа, 2011. – С.288-289.
274. Яковлева О.А. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний [Текст] / О.А.Яковлева // Пульмонология. – 2003. – №4.– С. 115-121.

275. Ямори Т. Таурин в норме и патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований [Текст] / Т.Ямори [и др.] // Рос.кардиологич. журн. – 2010. – №6. – С. 64-75.
276. Ярцев Е.И. Таурин. Фармакологические и противолучевые свойства [Текст] / Е.И.Ярцев, Е.Д.Гольдберг, Ю.А.Колесников. – Москва, 1975. – 189 с.
277. Acharya M. Comparison of the protective actions of N-acetylcysteine, hypotaurine and taurine against acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat [Text] / M.Acharya, C.A.Lau-Cam // J. Biomed. Sci. – 2010. – Vol.17, suppl. 1. – P.35.
278. Addolorato G. Pharmacological approaches to the management of alcohol addiction [Text] / G. Addolorato, A. Armuzzi, G. Gasbarrini // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2002. – Vol.6. – P.89–97.
279. Adler D.A. Psychiatric status and work mance of veterans of operations enduring freedom and Iraqi [Text] / D.A.Adler, K.Possemato, S.Mavandadi // Psychiatr. Serv. – 2011. – Vol. 62. – P. 39 – 46.
280. Alam S.S. Protective role of taurine against genotoxic damage in mice treated with methotrexate and tamoxfine [Text] / S.S.Alam, N.A.Hafiz, A.H.Abd El-Rahim // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2011. – Vol.31, №1. – P.143-152.
281. Alcazar-Leyva S. Could thiamine pyrophosphate a regulator of the nitric oxide synthesis in the endothelial cell of diabetic patients? [Text] / S.Alcazar-Leyva, N.Alvarado-Vdsquez // Med. Hypotheses. – 2011. – Vol. 76. – P. 629 – 631.
282. Aleman M. Mycobacterium tuberculosis – induced activation accelerates apoptosis in peripheral blood neutrophils from patients with active tuberculosis [Text] / M.Aleman, A.Garcia, M.Saab // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2002. – Vol.27. – P.583–592.
283. Alfonso-Loeches S. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain [Text] / S.Alfonso-Loeches, C.Guerri // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2011. – Vol.48. – P.19 – 47.

284. Ali S. Alcohol: the lubricant to suicidality [Text] / S.Ali, M.Nathani, S.Jabeen // *Innov. Clin. Neurosci.* – 2013. – Vol.10. – P. 20 – 29.
285. Anderson CD. Endoplasmic reticulum stress is a mediator of posttransplant injury in severely steatotic liver allografts [Text] / C.D.Anderson [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol.17, №2. – P.189-200.
286. Andrade R.J. Drug hepatotoxicity [Text] / R.J.Andrade, F.J.Salmeron, M.I.Lucena // *The Clinician's Guide to Liver Disease.* – New York: Slack Incorporated, 2005. – P. 321 – 43.
287. Andrade R.J. Drug-induced Liver Injury [Text]: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-year Period / R.J.Andrade, M.I. Lucena, M.C.Fernandez // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol.129. – P.512-521.
288. Arend S.M. TNF-alpha blockade and tuberculosis: better look before you leap [Text] / S.M.Arend, F.C.Breedveld, J.T.Van Dissel // *Neth. O. Med.* – 2003. – Vol. 61, №4. – P.III-119.
289. Arosio B. Changes in expression of the albumin, fibronectin and type I procollagen genes in CCl4-induced liver fibrosis: effect of pyridoxol L, 2-pyrrolidon-5 carboxylate [Text] / B. Arosio [et al.] // *Pharmacol Toxicol.* – 1993. – Vol.73, №6. – P.301–304.
290. Autti-Ramo I. Fetal alcohol syndrome in Finland[Text] / I.Autti-Ramo, A.Fagerlund, N.Ervalahti // *Am. J. Med. Genet.* – 2006. – Vol.140. – P. 137 – 143.
291. Azuma J. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial [Text] / J.Azuma, A.Sawamura, N.Awata // *Clinical. Cardiology.* – 1985. – Vol.8, №5. – P.276–282.
292. Barbeau A. The neuropharmacology of taurine [Text] / A.Barbeau [et al.] // *Life Sciences.* – 1975. – Vol.17, №5. – P.669–677.
293. Barbeau A. Zinc, taurine, and epilepsy [Text] / A.Barbeau, J.Donaldson // *Archives of Neurology.* – 1974. – Vol. 30, №1. – P.52–58.

294. Barraco A. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study «Evaluation of pharmacotherapy adherence in bipolar disorder» (EPHAR) [Text] / A.Barraco, A.Rossi, G.Nicolo // *CNS. Neurosci. Ther.* – 2012. – Vol.18. – P. 110 – 118.
295. Bass N.M. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy [Text] / N.M. Bass [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1071–1081.
296. Bataller L. Alcoholic Liver Diseases: EASL Postgraduate Course [Text] / L.Bataller, A.Hadengue, F.Zoulim. – Barselona, 2012.
297. Bataller R. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal [Text] / R.Bataller, K.E.North, D.A.Brenner // *Hepatology.* – 2003. – Vol.37, N.3. – P. 493 – 503.
298. Bates M.E. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders [Text] / M.E.Bates, J.F.Buckman, T.T.Nguyen // *Neuropsychol. Rev.* – 2013. – (Epub a head of print).
299. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. [Text]: report of in international consensus meeting / C.Benichou // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol.11. – P.272-276.
300. Bergeron A. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF-beta and IL10 [Text] / A.Bergeron, P.Soler, M.Kambouchner // *Eur. Respir. J.* – 2003. – V.22. – P.69-76.
301. Bertrand J. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome [Text] / J.Bertrand, R.L.Floyd, M.K.Weber // *Morbidity and mortality weekly report.* – 2005. – Vol.54. – P. 1 – 10.
302. Bjornsson E. Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-Induced Liver Disease [Text] / E.Bjornsson, R.Olsson // *Hepatology.* – 2005. – Vol.42. – P.481-489.
303. Boden J.M. Alcohol and depression [Text] / J.M.Boden, D.M.Fergusson // *Addiction.* – 2011. – Vol.106. – P. 906 – 914.

304. Bono G. Alcoholic abstinence syndrome: short term treatment with metadoxine [Text] / G. Bono [et al.] // Clin. Pharmacol. Res. – 1991. – Vol.11. – P. 35–40.
305. Bouhafs R.K. Effects of antioxidants on surfactant peroxidation by stimulated human polymorphonuclear leukocytes [Text] / R.K.Bouhafs, C.Jarstrand // Free Radic. Res. – 2002. – Vol.36, №7. – P.727-734.
306. Boursier J. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients [Text] / J.Boursier [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43. – P. 580 – 585.
307. Bradvik L. Mental disorders in suicide and undetermined death in the Lundby Study. The contribution of severesion and alcohol dependence [Text] / L.Bradvik [et al.] // Arch. Suicide. Res. – 2010. – Vol.14. – P. 266 – 275.
308. Brande P. Aging the hepatotoxicity of isoniazid and rifampicin in pulmonary tuberculosis [Text] / P. Brande // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 1995.- Vol. 152, №5. – P. 1705-1708.
309. Bruns H. Glycine and taurine equally prevent fatty livers from Kupffer cell-dependent injury: an in vivo microscopy study [Text] / H.Bruns [et al.] // Microcirculation. – 2011. – Vol.18, №3. – P.205-13.
310. Brust J.C. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review [Text] / J.C.Brust // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2010. – Vol.7. – P. 1540 – 1557.
311. Bu Q. NMR-based metabonomic study of the sub-acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles in rats after oral administration [Text] / Q.Bu [et al.] // Nanotechnology. – 2010. – Vol.21, №12. – P.105–125
312. Buckner J.D. Drinking behaviors in social situations account for alcohol-related problems among socially anxious individuals [Text] / J.D.Buckner, R.G.Heimberg // Psychol. Addict. Behav. – 2010. – Vol.24. – P. 640 – 648.
313. Bulut D. The number of regulatory T cells correlates with hemodynamic improvement in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy after

- therapy [Text] / D.Bulut, G.Creutzenberg, A.Mugge // *Scand. J. Immunol.* – 2013. – Vol.77. – P. 54 – 61.
314. Burra P. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) [Text] / P.Burra, M.Senzolo, R.Adam // *Am. J. Transplant.* – 2010. – Vol. 10. – P. 138–148.
315. Bush K.R. Screening for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory care quality improvement project [Text] / K.R. Bush [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 1998. – Vol.13, №6. – P.379–88.
316. Caballeria J. Metadox double-blind placebo-controlled study [Text] / J. Caballeria A. Pares // *J. of Hepatology.* – 1998. – Vol.28. – P.54–60.
317. Calabrese V. Effects of metadoxine on cellular formation of fatty acid ethyl esters in ethanol treated rats // V. Calabrese [et al.] // *Int. J. Tissue React.* – 1995. – Vol.17, №3. – P.101–108
318. Calabrese V. Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats / V. Calabrese [et al.] // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 1996. – Vol.22, №1. – P.17–24.
319. Calabrese V. Effect of pyrrolidone carboxylate (PCA) and pyridoxine on liver metabolism during chronic ethanol intake in rats [Text] / V. Calabrese [et al.] // *Int. J. Tissue React.* – 1995. – Vol.17, №1. – P.15–20.
320. Carrion J.A. Evaluacion de la fibrosis asociada a la enfermedad hepatica, XXXVII congreso anual de la asociacion espanola para el estudio del higado [Text] / J.A.Carrion // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol.35. – P. 38 – 45.
321. Cascorbi I. Alanine N-acetyltransferase activity in man [Text] / I.Cascorbi [et al.] // *Drug. metab. rev.* – 1999. – Vol.31, №2. – P.489-502.
322. Cerase A. CT and MRI of Wernicke's encephalopathy [Text] / A.Cerase, E.Rubenni, A.Rufa // *Radiol. Med.* – 2011. – Vol.116. – P. 319 – 333.
323. Chang Y. Central pontine and extrapontine myelinolysis associated with acute hepatic dysfunction [Text] / Y.Chang [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2012. – Vol.33. – P. 673 – 676.

324. Chang Y.H. Neuropsychological functions in disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence [Text] / Y.H.Chang [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2012. – Vol.37. – P. 211 – 216.
325. Chauncey K.B. The effect of taurine supplementation on patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / K.B.Chauncey, T.E.Tenner // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2003. – Vol.526. – P.91–96.
326. Chen G. Anthocyanins: are they beneficial in treating ethanololity? [Text] / G.Chen, J.Luo // *Neurotox. Res.* – 2010. – Vol.17. – P. 91 – 101.
327. Chen W. The effect of taurine on cholesterol degradation in mice fed a high-cholesterol diet [Text] / W.Chen [et al.] // *Life. Sci.* – 2004. – Vol.74, №15. – P.1889–1898.
328. Chen X. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats [Text] / X.Chen [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol.49, №5. – P.1554-1562.
329. Cherif H. Effects of taurine on the insulin secretion of rat islets from dams fed a low-protein diet [Text] / H.Cherif, B.Reusens, M.T.Ahn // *J. Endocrinol.* – 1998. – Vol.159. – P.341–48.
330. Chesney R.W. Taurine and the renal system [Text] / R.W.Chesney, X.Han, A.B.Patters // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol.17, №1. – P.4.
331. Chidlovskii E. Wernicke's encephalopathy associated with pellagra encephalopathy: rare and unusual complication in an elderly woman hospitalized for aspiration pneumonia [Text] / E.Chidlovskii [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2012. – Vol.33. – P. 453 – 456.
332. Choi D. Taurine depletion by beta-alanine inhibits induction of hepatotoxicity in mice treated acutely with carbon tetrachloride [Text] / D.Choi [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – Vol.643. – P.305-11.
333. Cholongitas E. The model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? [Text] / E.Cholongitas, G.Papatheodoridis, M.Vangeli // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 1079-1089.

334. Collover S. Trends in Mortality from cirrosis and alcoholism United States 1945–1983 [Text] / S.Collover, D.Docrenberg, B.Grant // JAMA. – 1986. – Vol.256. – P. 3337 – 3338.
335. Corrao G. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis [Text] / G. Corrao [et al.] // Alcohol. – 1998. – Vol.33. – P.381–392.
336. Cortez-Pinto H. Increasing burden of alcoholic liver disease in Europe. Postgraduate course syllabus [Text] / H.Cortez-Pinto // Alcoholic liver disease. EASL the international liver congress. – 2012. – P. 11 – 16.
337. Cosma C.L. The secret lives of the pathogenic mycobacteria [Text] / C.L.Cosma, D.R.Sherman, L.Ramakrichnan // Annual Rev. Microbiology. – 2003. – Vol.57. – P.642-676.
338. Cricui M.H. Alcohol, lipoproteins, and the French paradox [Text] / M.H. Cricui // Alcohol in health and diseases. – New-York, 2001. – P. 597 – 609.
339. Cucciare M.A. Brief alcohol counseling improves mental health functioning in veterans with alcohol misuse [Text] / M.A.Cucciare, M.T.Boden, K.R.Weingardt // J. Affect. Disord. – 2012. – (Epub a head of print).
340. Daneluk J. Serum cytokine level in alcohol-related liver cirrhosis [Text] / J.Daneluk [et al.] // Alcohol. – 2001. – Vol.23. – P. 29 – 34.
341. Das J. Acetaminophen induced acute liver failure via oxidative stress and JNK activation: protective role of taurine by the suppression of cytochrome P450 2E1 [Text] / J.Das [et al.] // Free. Radic. Res. – 2010. – Vol.44, №3. – P.340–355.
342. Das J. Protective role of taurine against arsenic-induced mitochondria-dependent hepatic apoptosis via the inhibition of PKCdelta-JNK pathway [Text] / J.Das [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol.5, №9. – P.1260–1262.
343. Degardin J. Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats [Text] / J.Degardin [et al.] // Mol. Cell. Neurosci. – 2010. – Vol.43, №4. – P.414–421.
344. Della Corte L. Taurine 4: Taurine and Excitable Tissues [Text] / L.Della Corte // Advances in Experimental Medicine and Biology 483. – New York: Plenum Press, 2000.

345. D'Eufemia P. Taurine deficiency in thalassemia major induced osteoporosis treated with neridronate [Text] / P.D'Eufemia, R.Finocchiaro, M.Celli // Biomed. Pharmacother. – 2010. – Vol.64, №4. – P.271–74.
346. Dey A. Alcohol and oxidative liver injury [Text] / A. Dey, A.I. Cederbaum // Hepatology. – 2006. – Vol.43, №2. – P.63-74.
347. Di Mambro A.J. In vitro steroid resistance correlates with outcome in severe alcoholic hepatitis [Text] / A.J.Di Mambro, R.Parker, A.McCune // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – P. 1316–1322.
348. Dinarello C. Proinflammatory cytokines [Text] / C.Dinarello // Chest. – 2000. – Vol.118. – P. 503 – 508.
349. Dixon J.B. Pro-fibrotic polymorphisms predictive of advanced liver fibrosis in the severely obese [Text] / J.B.Dixon, P.S.Bhathal, J.R.Jonsson // Hepatology. – 2003. – Vol.39. – P. 967 – 971.
350. Dossow V. Altered immune parameters in chronic alcoholic patients at the onset of and of septic shock infection [Text] / V.Dossow – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: // <http://ccforum.com/content/8/5/R312>.
351. Drapkina O.M. Liver disease structure explored in Russian Federation national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening [Text] / O.M.Drapkina, V.T.Ivashkin // 46-th annual meeting of the European Association for the study of the liver. – Berlin: Poster Presentations, 2011.
352. Dyer A.R. Alcohol consumption, cardiovascular risk factors, and mortality in two Chicago epidemiologic studies [Text] / A.R.Dyer, J.Stalmer, O.Paul // Circulation. – 1977. – Vol.56. – P. 1067 – 1074.
353. EASL Clinical practice guidelines on the management of alcoholic liver disease [Text]. – Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.easl.eu/assets/application/files/5e1b5512fb2_cabb
354. EASL Clinical practice guidelines on the management of chronic hepatitis B [Text] / EASL // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 55. – P. 245–264.

355. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection [Text] / EASL // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
356. Ebrahim S.H. Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988 – 1995 [Text] / S.H.Ebrahim, E.T.Luman, R.L.Floyd // Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol.92. – P. 187 – 192.
357. El-Batch M. Taurine is more effective than melatonin on cytochrome P450 2E1 and some oxidative stress markers in streptozotocin-induced diabetic rats [Text] / M.El-Batch, A.M.Hassan, H.A.Mahmoud // J. Agric. Food Chem. – 2011.-Vol.59, №9. – P.4995-5000.
358. Erdem A. The effect of taurine on mesenteric blood flow and organ injury in sepsis [Text] / A.Erdem [et al.] // Amino. Acids. – 2008. – Vol.35, №2. – P.403-410.
359. Evan W. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text] / W.Evan [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2009. – №9. – P.153-161.
360. Feher J. A New Approach to Drug Therapy in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) [Text] / J. Feher, G. Lengyel // J. of Int. Med. Research. – 2003. – Vol.31. – P.537–551.
361. Felicioli R. Effects of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats [Text] / R. Felicioli [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. – 1980. – Vol.18, №6. – P.277–280.
362. Fennessy F.M. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers [Text] / F.M.Fennessy, D.S.Moneley, J.H.Wang // Circulation. – 2003. – Vol. 107, №3. – P.410–415.
363. Floege A. Current therapy for IgA-nephropathy [Text] / A.Floege, F.Eitner // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol.22. – P. 1785 – 1794.
364. Flora S.J. Combined administration of taurine and monoisoamyl DMSA protects arsenic induced oxidative injury in rats [Text] / S.J.Flora [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2008. – Vol.1, №1. – P.39-45.

365. Flynn J.L. Immunology of tuberculosis and implications in vaccine development [Text] / J.L. Flynn // *Tuberculosis*. – 2004. – Vol.84. – P.93-101.
366. Fornai F. Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 black mice. Source Institute of Pharmacology, School of Medicine University of Pisa, Italy [Text] / F. Fornai [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1993. – Vol.45, №5. – P.476–478.
367. Franconi F. Taurine and diabetes – humans and experimental models [Text] / F.Franconi [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1996. – Vol.403. – P.579–82.
368. Fritsch R.M. Sleep disorders in the adult population of Santiago of Chile and its association with common psychiatric disorders [Text] / R.M.Fritsch [et al.] // *Actas. Esp. Psiquiatr.* – 2010. – Vol.38. – P. 358 – 364.
369. Fujita T. Effects of increased adrenomedullary activity and taurine in young patients with borderline hypertension [Text] / T.Fujita, K.Ando, H.Y.Noda // *Circulation*. – 1987. – Vol.75, №3. – P.525–532.
370. Gao B. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets [Text] / B.Gao, R.Bataller // *Gastroenterology*. – 2011. – (Epub a head of print).
371. Gardiner S. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice [Text] / S.Gardiner, E.Begg // *Phar. Rev.* 2006. - Vol. 58, N 3. – P. 521590.
372. Gentile C.L. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / C.L.Gentile [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol.301, №6. – P.1710-1722.
373. Getiner M. Taurine protects against methotrexate-induced toxicity and inhibits leukocyte death [Text] / M.Getiner, G.Sener // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2005. – Vol.209, №1. – P.39–50.
374. Ghosh A. Protection of acetaminophen induced mitochondrial dysfunctions and hepatic necrosis via Akt-NF-kappaB pathway: role of a novel protein [Text] / A. Ghosh, P. Sil // *Chem. Biol. Interact.* 2009. - Vol. 177, N 2. - P. 96-106.

375. Gilson K.M. Validation of the drinking motives naire (DMQ) in older adults [Text] / K.M.Gilson, C.Bryant, B.Bei // *Addict Behav.* – 2013. – Vol.38. – P. 2196 – 2202.
376. Giupponi G. Socioeconomic risk factors and depressive symptoms in alcohol use disorders among male suicides in South Tirol; Italy [Text] / G.Giupponi, J.Bizzarri, R.Pycha // *J.Addict. Dis.* – 2010. – Vol.29. – P. 466 – 474.
377. Golbidi S. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients [Text] / S.Golbidi, M.Badran, I.Laher // *Experimental. Diabetes Research.* – 2012. – Vol. 2012. – P.16.
378. Goldberg R. Cytokine and Cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications [Text] / R.Goldberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol.94, №9. – P.3171-3182.
379. Gotsman I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden [Text] / I.Gotsman, A.Stabholz, D.Planer // *Isr. Med. Assoc. J.* - 2008. – Vol.10, №7. – P.494-498.
380. Greenberger N. Acute and chronic pancreatitis [Text] / N.Greenberger, D.Conwell, P.Banks // *Harrisons principles of internal medicine.* – 2012. – P. 2634 – 2649.
381. Greenberger N. Approach to the patient with pancreatic disease [Text] /N.Greenberger, D.Conwell, P.Banks // *Harrisons principles of internal medicine.* – 2012. – P. 2629 – 2633.
382. Grollman A. The action of alcohol, caffeine, and tobacco on the cardiac output (and its related functions) of normal man [Text] / A.Grollman // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1930. – Vol.39. – P. 313 – 327.
383. Guan X. Donor preconditioning with taurine protects kidney grafts from injury after experimental transplantation [Text] / X.Guan [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2008. – Vol.146, №1. – P.127-34.

384. Guerrini I. Preventing long-term brain damage in alcoholdependent patients [Text] / I.Guerrini, R.Mundt-Leach // Nurs. Stand. – 2013. – Vol.27. – P. 43 – 46.
385. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] / WHO. – Geneva, 2008.
386. Guidtlines for the management of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / WHO. – Geneva, 2000.
387. Gupta R. Acute psychosis with a favorable outcome as a complication of central pontine/extrapontine myelinolysis in a middle aged man [Text] / R.Gupta, Y.P.Balhara, R.Sagar // J. Midlife. Health. – 2012. – Vol.3. – P. 103 – 105.
388. Gutiérrez-Ruiz M.C. Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture [Text] / M.C.Gutiérrez-Ruiz // Pharmacological research: the official journal of the italian pharmacological society. – 2001. – Vol.44, №5. – P. 431-436.
389. Hahn J.A. Alcohol and HIV disease progression: weighing the dence [Text] / J.A.Hahn, J.H.Samet // Current HIV/AIDS Reports. – 2010. – N.7. – P. 226 – 233.
390. Hales C.N. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis [Text] / C.N.Hales, D.J.P.Barker // Diabetologia. – 1992. – Vol.35. – P.595–601.
391. Han J. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism [Text] / J.Han, J.H.Bae, S.Y.Kim // Am. J. Physiol. Endocr. Metab. – 2004. – Vol.287, №5. – P.1008–1018.
392. Hanley J.A. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve [Text] / J.A.Hanley, B.J.McNeil // Radiology. – 1982. – Vol.143, № 1. – P. 29-36.

393. Harada H. Diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis complicated with chronic liver disease [Text] / H.Harada, S.Murai, H.Kojima // *Nippon-Rinsho*. – 1998. – №56. – P.3212-3216.
394. Harada H. Taurine deficiency and doxorubicin: interaction with the cardiac sarcolemmal calcium pump [Text] / H.Harada [et al.] // *Biochem. Pharm.* – 1980. – Vol.39. – P.745–751.
395. Harris T. B. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly [Text] / T.B.Harris, I.Ferrucci, R.P.Traxy // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol.106.-P. 506-512.
396. Hart C. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies [Text] / C.Hart, D Morrison, G.Batty // *BMJ*. – 2010. – №340. – P. 1240.
397. Hayes K.C. Taurine deficiency syndrome in cats [Text] / K.C.Hayes, E.A.Trautwein // *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* – 1989. – Vol.19, №3. – P.403–13.
398. Hayes K.C. Taurine modulates platelet aggregation in cats and humans [Text] / K.C. Hayes, A.Pronczuk, A.E.Addesa // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1989. – Vol.49. – P.1211–1216.
399. Hazell A.S. The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: a multifactorial targeting tissue [Text] / A.S.Hazell, S.Faim, G.Wertheimer // *Neurochem. Int.* – 2013. – (Epub a head of print).
400. Henderson J.M. Gastrointestinal pathophysiology [Text] / J.M Henderson.- Москва; Санкт-Петербург, 2000. – С. 165 - 195.
401. Henderson N. Critical role of c-jun (NH2) terminal kinase in paracetamol-induced acute liver failure [Text] / N.Henderson, K.Pollock, J.Frewet // *Gut*. - 2007. – Vol.56, N7. – P. 982-990.
402. Hest N.A. Severe hepatotoxic side-effects related to treatment lateut tuberculosis infection with two months of rifampin and pyrazinamide in the Netherlands [Text] / N.A.Hest, M.Trompenaars, H.Baars // *Int. I. Lung Dis.* – 2002. – Vol.6, №10. – suppl.1. – P.126-127.

403. Histologically proven isoniazid hepatotoxicity in complicated tuberculosis [Text] / A.Semfke, C.Wackernagel, H.Vier // Ther. Adv. Resp. Dis. -2009. -Vol. 3, N 4. - P. 159-162.
404. Hohenester S. A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes [Text] / S.Hohenester [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol.55, №1. – P.173-83.
405. Horowitz G.L. Reference Intervals [Text]: Practical Aspect / G.L.Horowitz, N.K. Hollenberg, S.W.Graves // JIFCC. – 2008. – P.19-22.
406. Hu Y.H. Dietary amino acid taurine ameliorates liver injury in chronic hepatitis patients [Text] / Y.H.Hu [et al.] // Amino. Acids. – 2008. – Vol.35,№2. – P.469-73.
407. Huang D.Y. Impaired ability to increase [Text] / D.Y.Huang [et al.] // Journal of Biomedical Science. – 2010. – Vol.7, suppl 1.
408. Huang YS. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis [Text] / Y.S. Huang, H.D. Chern, W.J. Su // Hepathology. – 2003. – Vol.37. – P.924-30.
409. Hwang S.L. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicinpyrazinamide - induced liver injury in an area endemic for hepatitis B [Text] / S.L.Hwang // Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol.12, №1. – P 87-91.
410. Ikeda T. Risk factors for Alzheimer's disease [Text] / T.Ikeda, M.Yamada // Brain. Nerve. – 2010. – Vol.62. – P. 679 – 690.
411. Innamorati M. Alcohol consumption predicts the EU suicide rates in young women aged 15-29 years but not in men: analysis of trends and differences among early and new EU countries since 2004 [Text] / M.Innamorati, D.Lester, M.Amore // Alcohol. – 2010. – Vol.44. – P. 463 – 469.
412. Ito T. Beneficial effect of taurine treatment against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice [Text] / T.Ito [et al.] // Adv. Expt. Med. Biol. – 2009. – Vol.643. – P.65–73.

413. Ito T. Involvement of transcriptional factor TonEBP in the regulation of the taurine transporter in the cardiomyocyte [Text] / T.Ito [et al.] // *Adv. Expt. Med. Biol.* – 2009. – Vol.643. – P.523–532.
414. Jaeschke H. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death [Text] / H.Jaeschke, M.Bajt // *Toxicol. Sci.* 2006. – Vol.89, N1. – P. 31-41.
415. Jakubzick C. Therapeutic attenuation of pulmonary fibrosis via targeting of ИЛ-4- and ИЛ-13-responsive cells [Text] / C.Jakubzick, E.S.Choi, B.H.Joshi // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P.2684-2693.
416. Jeevanandam M. Effect of major trauma on plasma free amino acid concentrations in geriatric patients [Text] / M.Jeevanandam [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1990. – Vol.51, №6. – P.1040–1945.
417. Jethava A. Acute Wernicke encephalopathy and sensorineural hearing loss complicating bariatric surgery [Text] / A.Jethava, C.A.Dasanu // *Conn. Med.* – 2012. – Vol.76. – P. 603 – 605.
418. Kaplowitz N. Drug-induced liver disease [Text] / N.Kaplowitz, L.D.DeLeve // *Informa Healthcare.* – 2007. – P.808.
419. Kaplowitz N. Drug-Induced liver disorders: implications for drug development and regulation [Text] / N.Kaplowitz // *Drug Saf.* – 2001. – Vol.24. – P.483-490.
420. Kaufman S.E. Protection against tuberculosis: cytokines, T-cells and macrophages [Text] / S.E.Kaufman // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol.61. – P.1154-1158.
421. Kelley K.W. Alcoholism and inflammation: neuroimmunology of behavioral and mood disorders [Text] / K.W.Kelley, R.Dantzer // *Brain. Behav. Immun.* – 2011. – Vol.25. – P. 13 – 20.
422. Kim J. An overview of drug-induced liver disease [Text] / J.Kim // *US Pharm.* – 2005. – Vol.11. – P.10-21.
423. Kim K.S. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty

- (OLETF) rats with long-term diabetes [Text] / K.S.Kim [et al.] // Exp. Mol. Med. – 2012. – Vol.44, №11. – P.665-673.
424. Kim S.J. Alleviation of acute ethanol-induced liver injury and impaired metabolomics of S-containing substances by betaine supplementation [Text] / S.J.Kim [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol.368, №4. – P.893-8.
425. Kirino Y. Codonspecific translational defect caused by wobble modification deficiency in mutant tRNA from a human mitochondrial disease [Text] / Y.Kirino, T.Yasukawa, S.Ohta // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, №1. – P.5070–5075.
426. Kirino Y. Specific correlation between the wobble modification deficiency in mutant tRNAs and the clinical features of a human mitochondrial disease [Text] / Y.Kirino, Y.I.Goto [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P.7127–7132.
427. Kittleson M.D. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration [Text] / M.D.Kittleson [et al.] // J. Vet. Intern. Med. – 1997. – Vol.11, №4. – P.204–11.
428. Kliiman K. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis [Text] / K.Kliiman, A.Altraja // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol.14. – P. 454 – 463.
429. Krautwald M. The advanced glycation end productlowering agent ALT-711 is a low-affinity inhibitor of thiamine diphosphokinase [Text] / M.Krautwald, D.Leech, S.Home // Rejuvenation. Res. – 2011. – Vol.14. – P. 383 – 391.
430. Kulkarni K. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis [Text] / K.Kulkarni, T.Tran, M.Medrano // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol.38. – P. 453 – 459.
431. Kumar V. Healthy brain aging: effect of head injury, alcohol and environmental toxins [Text] / V.Kumar, L.J.Kinsella // Clin. Geriatr. Med. – 2010. – Vol.26. – P. 29 – 44.

432. Kwon do Y. Impaired sulfur-amino acid metabolism and oxidative stress in nonalcoholic fatty liver are alleviated by betaine supplementation in rats [Text] / Y. Kwon do [et al.] // *J. Nutr.* – 2009. – Vol.139, №1. – P.63-8.
433. Lachenmeier D.W. Causality between polyhexamethyleneguanidine occurrence in unrecorded alcohol and cholestatic hepatitis outbreak in Russia [Text] / D.W. Lachenmeier [et al.] // *Clinical Toxicology.* – 2012. – Vol.50. – P.154–155.
434. Lazarevic V. CD8 cells in tuberculosis [Text] / V.Lazarevic, J.Flynn // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.166. – P.1116-1121.
435. Lee A.Y. Contributions of polyolpathway to oxidative stress in diabetic cataract [Text] / A.Y.Lee, S.S.Chung // *FASEB. J.* – 1999. – Vol.13. – P.23–30.
436. Lei R. Integrated metabolomic analysis of the nano-sized copper particle-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: a rapid in vivo screening method for nanotoxicity [Text] / R.Lei [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2008. – Vol.232, №2. – P.292-301.
437. Li J. Irreversible exocrine pancreatic insufficiency in alcoholic rats without chronic pancreatitis after alcohol withdrawal [Text] / J.Li, C.Zhou, R.Wang // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol.34, suppl.11. – P. 1843 – 1848.
438. Liang Q. Nephrotoxicity study of Aristolochia fangchi in rats by metabonomics [Text] / Q.Liang [et al.] // *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* – 2009. – Vol.7, №8. – P.746-752.
439. Liang Y.J. Metabonomic responses in rat urine following subacute exposure to propoxur [Text] / Y.J.Liang [et al.] // *J. Toxicol.* – 2012. – Vol.31, №3. – P.287-293.
440. Liao Y. Metabonomics profile of urine from rats administrated with different treatment period of isoniazid [Text] / Y.Liao [et al.] // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2007. – Vol.29, №6. – P.730-7.
441. Liao Y. Selection of agents for prevention of cisplatin-induced hepatotoxicity [Text] / Y.Liao [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2008. – Vol.57, №2. – P.125-31.

442. Liu Y. Metabonomics study of urine from Sprague-Dawley rats exposed to Huang-yao-zi using (1)H NMR spectroscopy [Text] / Y.Liu [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2010. – Vol.52, №1. – P.136-141.
443. Londono M.C. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation [Text] / M.C.Londono, A.Cardenas, M.Guevara // Gut. – 2007. – Vol.56. – P. 1283 – 1290.
444. Louvet A. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment [Text] / A. Louvet, P. Mathurin // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2015. – Vol.12. – P.231-242.
445. Louvet A. Prediction of mortality in severe alcoholic hepatitis: validation of Lille model and comparison to other prognostic scores [Text] / A.Louvet, E.Diaz, F.Textier // Hepatology. – 2006. – Vol.44, N.2. – P. 41.
446. Louvet A. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids [Text] / A.Louvet, S.Naveau, M.Abdelnour // Hepatology. – 2007. – Vol.45, N.6. – P. 1348 – 1354.
447. Lu C. NMR-based metabonomic analysis of the hepatotoxicity induced by combined exposure to PCBs and TCDD in rats [Text] / C.Lu [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2010. – Vol.248, №3. – P.178-184.
448. Luedde T. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance [Text] / T. Luedde, N.Kaplowitz, R.F. Schwabe // Gastroenterology. – 2014. – Vol.147. – P.765–783.
449. Luo J. Lithium-mediated protection against ethanol neurotoxicity [Text] / J.Luo // Front. Neurosci. – 2010. – Vol.4. – P. 41 – 44.
450. Luo N. Macrophage adiponectin expression improves insulin sensitivity and protects against inflammation and atherosclerosis [Text] / N.Luo, J.Liu, B.Chung // Diabetes. – 2010. – Vol.59, №4. – P.791-799.
451. Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: Clinicopathologic features and therapy [Text] / W.C.Maddrey // Semin. Liv. Dis. – 1998. – Vol. 8, № 1. – P.91 – 102.

452. Malinski M.K. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men [Text] / M.K.Malinski, H.D.Sesso, F.Lopez-Jimenez // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol.164. – P. 623 – 628.
453. Mann K. Wim van den brin extending the treatment options in alcohol dependence [Text]: A randomized controlled study of as-needed nalmefene / K.Mann [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2012. – Vol. 73, № 8. – P. 706–713.
454. Manns M. P. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [Text] / M. P.Manns, A.J.Czaja, J.D.Gorham // AASLD Practice Guidelines. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/>.
455. Manor I. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / I.Manor [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2012. – Vol.73, №12. – P.1517–1523.
456. Mao Y.M. Metadoxine capsule in the treatment of alcoholic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study [Text] / Y.M.Mao // Chinese Journal of Hepatology. – 2009. – Vol.17.№3. – P.213–216.
457. Marion T.L. Differential disposition of chenodeoxycholic acid versus taurocholic acid in response to acute troglitazone exposure in rat hepatocytes [Text] / T.L.Marion [et al.] // Toxicol Sci. – 2011. – Vol.120, №2. – P.371-80.
458. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes [Text] / G.S.Martin // Exprt. Rev. anti-infect ther. – 2012. – N.10. – P. 701 – 706.
459. Mazzanti L. Altered cellular Ca²⁺ and Na⁺ transport in diabetes mellitus [Text] / L. Mazzanti, R.A.Rabini, E.Faloila // Diabetes. – 1990. – Vol.39. – P.850–54.
460. Mc Glynn K.A. Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers [Text] / K.A.Mc Glynn [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis.-1986. – Vol.134, №4. – P.666-668.

461. McManus M.L. Regulation of cell volume in health and disease [Text] / M.L. McManus, K.B.C.Hurchwell, K.S.Trange // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol.333. – P.1260–1266.
462. Mercurio F. IKK-1 and IKK-2: cytokine-activated IkappaB kinases essential for NF-kappa B activation [Text] / F.Mercurio, H.Zhu, B.W.Murray // Science. – 1997. – Vol.278. – P.860–66.
463. Meyerhoff D.J. Chronic alcohol consumption, abstinence and relapse: brain proton magnetic resonance spectroscopy studies in animals and humans [Text] / D.J.Meyerhoff, T.C.Durazzo, G.Ende // Curr. Top. Behav. Neurosci. – 2013. – Vol.13. – P. 511 – 540.
464. Mookerjee R. Dimethylarginine (NOS inhibitor) levels predict in-pts mortality in alcoholic hepatitis [Text] / R.Mookerjee, S.Sen // American Association for the Study of Liver Dis. – 2005. – Vol.11–14. – P. 66419.
465. Mukherjee S. Hepatorenal syndrome [Text] /S.Mukherjee, H.K.Roy, R.K.Zetterman. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.emedicine.com/2008> May 15.
466. Murakami S. Improvement in cholesterol metabolism in mice given chronic treatment of taurine and fed a high-fat diet [Text] / Y.Murakami, Y.Kondo-Ohta, K. Tomisawa // Life. Sci. – 1999. – Vol.64. – P.83–91.
467. Nagayama N. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to antituberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin [Text] / N. Nagayama, M.Masuda, M.Baba // Kekkaku. – 2003. – Vol.78. – P.339-46.
468. Nakaya Y. Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabetes [Text] / Y.Nakaya, A.Minami, N.Harada // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol.71. – P.54–58.
469. Naveau S. Diagnostic and prognostic values of non-invasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease [Text] / S.Naveau // Hepatology. – 2009. – Vol.49. – P. 97 – 105.

470. Naveau S. Harmful effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease [Text] / S.Naveau, A.M.Cassard-Doulcier, M.Njiké-Nakseu // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52, № 6. – P.895 – 902.
471. Nenadic-Sviglin K. Suicide attempt, smoking, comorbid depression, and platelet serotonin in alcohol dependence [Text] / K.Nenadic-Sviglin, G.Nedic, M.Nikolac // *Alcohol.* – 2011. – Vol.45. – P. 209 – 216.
472. Nery F.G. Trait Impulsivity Is Increased in Bipolar Disorder Patients with Comorbid Alcohol Use Disorders [Text] / F.G.Nery, J.P.Hatch, E.S.Monkul // *Psychopathology.* – 2012. – (Epub a head of print).
473. Nilsson-Ohman J. Tumor necrosis factor-alpha does not mediate diabetes-induced vascular inflammation in mice [Text] / J.Nilsson-Ohman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol.29. – P.1465-1470.
474. North R. Jung Immunity to tuberculosis [Text] / R.North, Y. Jin // *Annual rev. immunology.* – 2004. – Vol.22. – P.599-623.
475. Novotny M.J. Echocardiographic Evidence for Myocardial Failure Induced by Taurine Deficiency in Domestic Cats [Text] / M.J.Novotny, P.M.Hogan, G.Flannigan // *Can. J. Vet. Res.* – 1994. – Vol.58. – P.6–12.
476. O'Shea R. Alcoholic Liver Disease. AASLD practice guidelines [Text] / R.O'Shea, S.Darasathy, A.McCullough // *Hepatology.* – 2010. –Vol.51, № 1. – P. 307 – 28.
477. Oldham M.A. Pellagrous encephalopathy presenting as alcohol drawal delirium: a case series and literature review [Text] / M.A.Oldham, A.Ivkovic // *Addict. Sci. Clin. Pract.* – 2012. – Vol.7. – P.12.
478. Oprescu A.I. Free fatty acid – induced reduction in glucose-stimulated insulin secretion [Text] / A.I.Oprescu, G.Bikopoulos, A.Naassan // *Diabetes.* – 2007. – Vol.56. – P.2927–2937.
479. Ortis F. Cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor-regulate different ranscriptional and alternative splicing networks in primary – cells [Text] / F.Ortis, N. Naamane, D.Flamez // *Diabetes.* – 2010. – Vol.59. – P.358-364.

480. Ozden S. Methiocarb-induced oxidative damage following subacute exposure and the protective effects of vitamin E and taurine in rats [Text] / S.Ozden [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2009. – Vol.47, №7. – P.1676-1684.
481. Pacheco G.S. Brain creatine kinase activity is inhibited after hepatic failure induced by carbon tetrachloride or acetaminophen [Text] / G.S.Pacheco [et al.] // Metab. Brain. Dis. – 2009. – Vol.24, №3. – P.383-394.
482. Pal'tsev A.I. Non-alcoholic fatty liver disease: age peculiarities, breakthrough in pathogenetic therapy [Text] / A.I.Pal'tsev [et al.] // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2009. – Vol.8. – P.19–25.
483. Pan L. Effects of antituberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus [Text] / L.Pan [et al.] // World J.Gastroenterol. – 2005. – Vol.11, №16. – P.2518-2521.
484. Paparrigopoulos T. Complete recovery from undertreated Wernicke-Korsakoff syndrome following aggressive thiamine treatment [Text] / T.Paparrigopoulos, E.Tzavellas, D.Karaiskos // Vivo. – 2010. – Vol.24. – P. 231 – 233.
485. Parés X. Action of metadoxine on isolated human and rat alcohol and aldehyde dehydrogenases effect on enzymes in chronic ethanol-fed rats [Text] / X. Parés, A. Moreno, J.M. Peralba // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol.13, №1. – P.37–42.
486. Parna K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008 [Text] / K. Parna, K. Rahu // Alcohol. – 2010. – Vol.45. – P.548–551.
487. Pasantes-Morales H. Taurine and brain development: trophic or cytoprotective actions? [Text] / H.Pasantes-Morales, R.Hernandez-Benitez // Neurochem. Res. – 2010. – Vol.35, №12. – P.1939–1943.
488. Pavlovic D.B. Prevention and treatment of intensive care unit delirium [Text] / D.B.Pavlovic, D.Tonkovic, T.Z.Bogovid // Acta. Med. Croatica. – 2012. – Vol.66. – P. 49 – 53.
489. Pereira D.B. Nonalcoholic Wernicke encephalopathy with extensive cortical involvement: cortical laminar necrosis and hemorrhage demonstrated with

- susceptibility-weighted MR phase images [Text] / D.B.Pereira, M.L.Pereira, E.L.Gasparetto // *Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol.3. – P. 37 – 38.
490. Peters U. Glutathion-S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin [Text] / U.Peters, S.Preisler-Adams, A.Hebebeisen. // *Anticancer Drugs.* – 2000. – Vol.11, № 8. – P.639-643.
491. Pfaffenbach K.T. Linking endoplasmic reticulum stress to cell death in hepatocytes: roles of C/EBP homologous protein and chemical chaperones in palmitate-mediated cell death [Text] / K.T.Pfaffenbach [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol.298, №5. – P.1027-1035.
492. Pion P.D. Response of cats with dilated cardiomyopathy to taurine supplementation [Text] / P.D.Pion [et al.] // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1992. – Vol.201, №2. – P.275–84.
493. Poitout V. Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity [Text] / V.Poitout, R.P.Robertson // *Endocrinology.* – 2002. – Vol.143. – P.339–42.
494. Pompili M. Suicidal behavior and alcohol abuse [Text] / M.Pompili, G.Serafini, M.Innamorati // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2010. – Vol.7. – P. 1392 – 1431.
495. Poynard T. Appropriateness of liver biopsy [Text] / T.Poynard, V.Ratziu, P. Bedossa // *Can. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol.14, № 3. – P. 543 – 48.
496. Pradhan A. Alterations in bronchoalveolar lavage constituents, oxidant/antioxidant status, and lung histology following intratracheal instillation of respirable suspended particulate matter [Text] / A.Pradhan, M.Waseem, S.Dogra // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. (United States).* – 2005. – Vol.24, №1. – P.29-32.
497. Prasad R. Management of drug resistant and multidrug resistant tuberculosis [Text] / R.Prasad // *Medicine. Infectious disease.* – 2012. – Vol.22. – P.46-53.
498. Prevention & control of viral hepatitis infection: framework for global action [Text] / WHO. – Geneva, 2012. – 28 p.

499. Puddey I. Alcohol and hypertension [Text] / I.Puddey, L.Bellin // Hypertension. – Oxford: Elsevier Saunders, 2005. – P. 475.
500. Ragusa N. Effects of pyridoxine on hepatic tryptophan pyrrolase activity in rat during chronic ethanol administration [Text] / N. Ragusa [et al.] // Biochem. Exp. Biol. – 1980. – Vol.16, № 4. – P.391–396.
501. Rehm J. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and metaanalysis [Text] / J. Rehm [et al.] // Drug Alcohol Rev. – 2010. – Vol.29. – P.437–445.
502. Ridley N.J. Alcohol-related dementia: an update of the evidence [Text] / N.J.Ridley, B.Draper, A.Withall // Alzheimers. Res. Ther. – 2013. – Vol.5. – P.3.
503. Rochon J. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury [Text] / J.Rochon, P. Protiva, L.B.Seeff // Hepatology. – 2008. – №48. – P. 1175–83.
504. Rufa A. Wernicke encephalopathy after gastrointestinal surgery for cancer: causes of diagnostic failure or delay [Text] / A.Rufa, R.Rosini, A.Cerase // Int. J. Neurosci. – 2011. – Vol.121. – P. 201 – 208.
505. Saad L. Anorexia nervosa and Wernicke – Korsakoff syndrome: a case report [Text] / L.Saad, L.R.Silva, C.E.Banzato // J. Med. Case. Reports. – 2010. – Vol.4. – P. 217.
506. Safonova S.A. Role of metadoxyl in the treatment of the hepatotoxic effects of cytostatics [Text] / S.A.Safonova, M.L.Gershanovich // Vopr. Onkol. – 2005. – Vol.51, №5. – P.599–600.
507. Sahin M.A. Is there any cardioprotective role of Taurine during cold ischemic period following global myocardial ischemia? [Text] / M.A.Sahin, O.Yucel, A.Guler // J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol.6. – P.31–37.
508. Sala R. Course of comorbid anxiety disorders among adults with bipolar disorder in the U.S. population [Text] / R.Sala, B.I.Goldstein, C.Morcillo // J. Psychiatr. Res. – 2012. – Vol.46. – P. 865 – 872.

509. Sanderson SL. Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy [Text] / S.L. Sanderson // *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* – 2006. – Vol.36, №6. – P.1325–1343.
510. Sas E. Polyunsaturated phosphatidilcholine reduces insuliresistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease [Text]: results of randomized blinded prospective clinical study / E.Sas, V.Grinevich, U.Kravchuk // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, suppl.1. – P. 207.
511. Santoni S. Metadoxine in alcohol-related pathology [Text] / S. Santoni [et al.] // *Clin. Ter.* – 1989. – Vol.130, №2. – P.115–122.
512. Schaffer S.W. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes [Text] / S.W. Schaffer, J.Azuma, M.Mozaffari // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol.87. – P.91–99.
513. Schindler G. Fundamental efforts toward the development of a therapeutic cocktail with a manifold ameliorative effect on hepatic ischemia/reperfusion injury [Text] / G.Schindler [et al.] // *Microcirculation.* – 2009. – Vol.16, №7. – P.593-602.
514. Schnackenberg L.K. Evaluations of the trans-sulfuration pathway in multiple liver toxicity studies [Text] / L.K.Schnackenberg, M.Chen, J.Sun // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2009. – Vol.235, №1. – P.25-32.
515. Shpilenya L.S. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [Text] / L.S. Shpilenya [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* - 2002.- Vol. 26, № 3.- P. 340–346.
516. Seghieri G. Taurine in women with a history of gestational diabetes [Text] / G. Seghieri [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2006.
517. Sehgal A. Free oxygen radicals and immune profile in newborns with lung diseases [Text] / A.Sehgal, A.Saili, R.P.Gupta // *J. Trop. Pediatr. (England).* – 2000. – Vol.46, №6. – P.335-337.
518. Sehgal V. Acute Marchiafava-Bignami disease presenting as reversible dementia in a chronic alcoholic [Text] / V.Sehgal [et al.] // *BMJ. Case. Rep.* – 2013. – (Epub a head of print).

519. Seitz H.K. Alcohol consumption as a co-factor for other liver disease [Text] / H.K. Seitz // Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease: EASL the international liver congress. – 2012. – P.121–130.
520. Sgro C. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study [Text] / C.Sgro, F.Clinard, K.Ouazir // *Hepatology*. – 2002. – №36. – P.451-455.
521. Sharma P. Central pontine myelinolysis presenting with tremor in a child with celiac disease [Text] / P.Sharma, S.Sharma, N.Panwar // *J. Child. Neurol.* – 2013. – (Epub a head of print).
522. Shimada T. Potential implications for monitoring serum bile acid profiles in circulation with serum proteome for carbon tetrachloride-induced liver injury/regeneration model in mice [Text] / T.Shimada [et al.] // *J. Proteome. Res.* – 2010. – Vol.9, №9. – P.4490-4500.
523. Shpilenny L.S. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [Text] / L.S.Shpilenny [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2002. – Vol. 26, №3. – P.340–346.
524. Shuper P.A. Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS [Text] / P.A.Shuper, M.Neuman, F.Kanteres // *Alcohol and Alcoholism*. – 2010. – N45. – P. 159 – 166.
525. Singh R.B. Effect of taurine and coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction [Text] / R.B.Singh, K.Kartikey, A.S.Charu // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2003. – Vol.526. – P.41–48.
526. Srivastava S. Altered platelet functions in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) [Text] / S.Srivastava, C.S.Joshi, P.P.Sethi // *Thromb. Res.* – 1994. – Vol.76. – P.451–61.
527. Stickel F. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease [Text] / F.Stickel, C.Osterreicher // *Alcohol & Alcoholism*. – 2006. – Vol.41, N3. – P. 209 – 224.
528. Strand L.A. Cause-specific mortality and cancer incidence among 28 300 Royal Norwegian Navy servicemen followed for more than 50 years [Text] /

- L.A.Strand, J.I.Martinsen, V.R.Koefoed // Scand. J. Work. Environ. Health. – 2011. – Vol.37. – P. 307 – 315.
529. Strieter R.M., KeaneM.P. Innate immunity dictates cytokine polarization relevant to the development of pulmonary fibrosis [Text] / R.M. Strieter, M.P. Keane // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol.114. – P.165-168.
530. Sturman J.A. Effects of deficiency of vitamin B6 on transsulfuration [Text] / J.A. Sturman, P.A.Cohen, G.E.Gaull // Biochem Ann NYAcad Sci 1986. – Vol.477. – P.196–213.
531. Sturman J.A. Taurine in Development [Text] / J.A.Sturman // Physiol. Rev. – 1993. – Vol.73, №1.
532. Suman A. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores [Text] / A.Suman, D.S.Barnes, N.N.Zein // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol.8. – P. 719 – 723.
533. Sun K. Effect of taurine on IRAK4 and NF-kappa B in Kupffer cells from rat liver grafts after ischemia-reperfusion injury [Text] / K.Sun [et al.] // Am. J. Surg. - 2012. – Vol.204, №3. – P.389-95.
534. Sunahara S. Genetical and geographic studies on isoniazid inactivation [Text] / S.Sunahara, M.Urano, M.Ogawa // Science. – 1961. – Vol.134. – P.1530-1531.
535. Suter M. Depressive symptoms as a predictor of alcohol relapse after residential treatment programs for alcohol use disorder [Text] / M.Suter, W.Strik, R.Moggi // J. Subst. Abuse. Treat. – 2011. – Vol.41. – P. 225 – 232.
536. Suzuki T. Taurine as a constituent of mitochondrial tRNAs: new insights into the functions of taurine and human mitochondrial diseases [Text] / T.Suzuki [et al.] // Embo. J. – 2002. – Vol. 21. – P.6581–6589.
537. Syed S. Tobacco-alcohol amblyopia: a diagnostic dilemma [Text] / S.Syed, V.Lioutas // J. Neurol. Sci. – 2013. – (Epub a head of print).
538. Tajiri K. Pitavastatin Regulates Helper T-Cell Differentiation and Ameliorates Autoimmune Myocarditis in Mice [Text] / K.Tajiri, N.Shimojo, S.Sakai // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2013. – № 5. – [Epub a head of print]

539. Takashi I. Cardiac and skeletal muscle abnormality in taurine transporter-knockout mice [Text] / I.Takashi, O.Shohei, T.Mika // J. Biomed. Sci. – 2010. – Vol.17, №1. – P.20.
540. Talbot P.A. Timing of efficacy of thiamine in Wernicke's disease in alcoholics at risk [Text] / P.A.Talbot // J. Correct. Health. Care. – 2011. – Vol.17. – P. 46 – 50.
541. Tasci I. Ultrastructural changes in hepatocytes after taurine treatment in CCl₄ induced liver injury [Text] / I.Tasci [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.14, №31. – P.4897-4902.
542. Tennant F. Hepatitis C, B, D and A: contrasting Features and liver function abnormalities in heroin addicts [Text] / F.Tennant // Journal of Addictive Diseases. – 2001. – Vol.20, №1. – P.9-17.
543. Thorarinsson B.L. Wernicke's lopathy in chronic alcoholics [Text] / B.L.Thorarinsson [et al.] // Laeknabladid. – 2011. – Vol.97. – P. 21 – 29.
544. Tiedemann F. Einige neue Bestandtheile der Galle des Ochsen (1827) [Text] / F.Tiedemann, L.Gmelin // Annalen der Physik. – Vol.85, №2.–P.326–37.
545. Tilg H. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis [Text] / H.Tilg, R.Jalan, A.Kaser // Hepatol. – 2003. – №38. – P.419–425.
546. Treatment of tuberculosis: guidelines. [Text]. - 4-th ed. /WHO.- Geneva, 2009.- 420 p.
547. Tsuchiya T. Dendritic cell involvement in pulmonary granuloma formation elicited by bacillus Calmette–Guerin in rats [Text] / T.Tsuchiya, K.Chida, T.Suda // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol.165. – P.1640–1646.
548. Turktas H. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pirazinamide or viral hepatitis) [Text] / H.Turktas [et al.] // Tub. and lung dis. – 1994. – Vol.75. – P.58-60.
549. Ulrich-Merzenich G. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins [Text] / G.Ulrich-

- Merzenich, H. Zeitler, H.Vetter // *Eur. J. Nutr.* – 2007. – Vol.46, №8. – P.431–38.
550. Váli L. The therapeutic effect of metadoxine on alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis [Text] / L.Váli // XP002621500 Database accession no. NLM16398154 & ORVOSI HETILAP. – 2005. – Vol.146. – №47. – P. 2409–2414.
551. Verdict of the European Association for the Study of the Liver [Text] // *J.Gutpatology.* – 2012. – Vol.57. – P.399–420.
552. Vetreno R.P. Alcohol-related amnesia and dementia: Animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment [Text] / R.P.Vetreno, J.M.Hall, L.M.Savage // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2011. – Vol.96. – P. 596–608.
553. Vignau J. Impact of tryptophan metabolism on the vulnerability to alcohol-related blackouts and violent impulsive behaviours [Text] / J.Vignau, M.Soichot, M.Imbenotte // *Alcohol Alcohol.* – 2010. – Vol.45. – P. 79 – 88.
554. Wallace D.R. Decreased plasma taurine in aged rats [Text] / D.R.Wallace, R. Dawson // *Gerontology.* 1990. – Vol.36, №1. – P.19–27.
555. Ware J.E. SF-36 physical and mental health summary scales: a user`s manual [Text] / J.E.Ware, M.Kosinski, S.D.Keller; the Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1994.
556. Warskulat U. Chronic liver disease is triggered by taurine transporter knockout in the mouse [Text] / U.Warskulat [et al.] // *Faseb. J.* – 2006. – Vol.20. – P.574–76.
557. Warskulat U. Phenotype of the taurine transporter knockout mouse [Text] / U. Warskulat [et al.] // *Methods Enzymol.* – 2007. – Vol.428. – P.439–58.
558. Wedisinghe L. Wernicke's encephalopathy: cause of maternal death [Text] / L.Wedisinghe, K.Jayakody, K.Arambage // *Br. J. Hosp. Med.* – 2011. – Vol.72. – P. 31 – 34.

559. Wei L. Toxicological effects of cinnabar in rats by NMR-based metabolic profiling of urine and serum [Text] / L.Wei [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2008. – Vol.227, №3. – P.417-29.
560. Wei S. Taurine attenuates liver injury by downregulating phosphorylated p38 MAPK of Kupffer cells in rats with severe acute pancreatitis [Text] / S.We [et al.] // *Inflammation.* – 2012. – Vol.35, №2. – P.690-701.
561. Welles E.G. Platelet, antithrombin, and fibrinolytic activities in taurine-deficient and taurine-replete cats [Text] / E.G.Welles, M.K.Boudreaux, J.W.Tyler // *Am. J. Vet. Res.* – 1993. – Vol.54, №8. – P.1235–43.
562. Wenz H. Acute Marchiafava-Bignami disease with extensive diffusion restriction and early recovery: case report and review of the literature [Text] / H.Wenz, P.Eisele, D.Artemis // *J. Neuroimaging.* – 2012. – (Epub a head of print).
563. Wharton B.A. Low plasma taurine and later neurodevelopment [Text] / B.A. Wharton [et al.] // *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition.* – 2004. – Vol.89.
564. WHO. European Status Report on Alcohol and Health 2010 [Text] / WHO. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2010.
565. WHO. Global status report on alcohol and health. 2014 [Text] /WHO. – Geneva, 2014. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
566. WHO. Press release new rapid test for Dr-Tb for developing Countries [Text] / WHO. – Geneva, 2008.
567. WHO. Research for universal health coverage [Text]: world health report 2013 / WHO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/whr/2013/report/en/>
568. Wilde M.I. Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification [Text] / M.I.Wilde, A.J. Wagstaff // *Drugs.* 1997. – Vol.53, № 6. – P.1038–1053.

569. Worden J.A. A comparison by species, age and sex of cysteine sulfinatase decarboxylase activity and taurine concentration in liver and brain of animals [Text] / J.A.Worden, M.H.Stipanuk // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1985. – Vol. 82, №2. – P.233–239.
570. Xu Y. Evaluation on hepatotoxicity caused by *Dioscorea bulbifera* based on analysis of bile acids [Text] / Y.Xu [et al.] // *Yao Xue Bao.* – 2011. – Vol.46, №1. – P.39-44.
571. Yamada H. Methionine excess in diet induces acute lethal hepatitis in mice lacking cystathionine γ -lyase, an animal model of cystathioninuria [Text] / H.Yamada [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol.52, №9. – P.1716-1726.
572. Yamori Y. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies [Text]: 17th Intern. Meeting of Taurine Fort Lauderdale FL, USA, 14–19 December. 2009 / Y.Yamori [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol.17, №1. – P.6–9.
573. Yamori Y. WHO-Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study Group. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study [Text] / Y. Yamori [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2001. – Vol.24, №4. – P.453–57.
574. Yang Y.M. Metadoxine an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway [Text] / Y.M.Yang [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2009. – Vol.488, №15. – P.91–99.
575. Yano H. Study of cytochrom P450 2E1 mRNA level of mononuclear cell in patients with alcoholic liver disease [Text] / H.Yano, M.Tsutsomi, M.Fukura // *Clin. Ex. Res.* – 2001. – Vol.25, №6. – P. 2 – 6.
576. Yoon Y.H. Surveillance report #75: Liver Mortality in the United States, 1970 – 2003 [Text] / Y.H.Yoon, H.Y.Yi. – Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2006.

577. Yu M. TNF-a-Secreting B Cells Contribute to Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy [Text] / M.Yu, S.Wen, M.Wang // J. Clin. Immunol. – 2013. – №4. – (Epub a head of print).
578. Yucebilgin S. Wernicke's encephalopathy: a case report and MRI findings [Text] / S.Yucebilgin, T.Cirpan, C.Y.Sanhal // JBR. BTR. – 2011. – Vol. 94. – P. 24 – 25.
579. Zahr N.M. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage [Text] / N.M.Zahr, K.L.Kaufman, C.G.Harper // Nat. Rev. Neurol. – 2011. – Vol.7. – P. 284 – 294.
580. Zaridze D. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: A retrospective casecontrol study of 48 557 adult deaths [Text] / D.Zaridze, P.Brennan, J. Oreham // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P.2201–2214.
581. Zhang F. Protective effects of taurine against endotoxin-induced acute liver injury after hepatic ischemia reperfusion [Text] / F.Zhang, Y.Mao, H.Qiao // Amino. Acids. – 2010. – Vol.38, №1. – P.237-245.
582. Zaridze D. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: A retrospective casecontrol study of 48557 adult death / D Zaridze, P.Brennan, J.Oreham // Lancet. – 2009. – Vol.373. – P.2201-2214.
583. Zhuo L. Combination therapy with taurine, epigallocatechin gallate and genistein for protection against hepatic fibrosis induced by alcohol in rats [Text] / L.Zhuo, M.Liao, L.Zheng // Biol. Pharm. Bull. – 2012. – Vol.35, №10. – P.1802-1810.
584. Zuccoli G. Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies [Text] / G.Zuccoli, N.Siddiqui, I.Cravo // Am. J. Roentgenol. – 2010. – Vol.195. – P. 1378 – 1384.

Приложения

Приложение 1.

Анкета оценки качества жизни SF-36.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как:

- Отличное.....1
- Очень хорошее.....2
- Хорошее.....3
- Посредственное.....4
- Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

- Значительно лучше, чем год назад.....1
- Несколько лучше, чем год назад.....2
- Примерно так же, как год назад.....3
- Несколько хуже, чем год назад.....4
- Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
а	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
в	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
з	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
и	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
к	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

		Да	Нет
а	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

		Да	Нет
а	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

- Совсем не мешало.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

- Совсем не испытывал(а).....1
 Очень слабую.....2
 Слабую.....3
 Умеренную.....4
 Сильную.....5
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому?

- Совсем не мешала.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
а	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
д	Вы чувствовали себя полным(ой)	1	2	3	4	5	6

	сил и энергии?						
е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
з	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
и	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п.

- Все время.....1
 Большую часть времени.....2
 Иногда.....3
 Редко.....4
 Ни разу.....5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
а	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Тест «CAGE»

№	Вопрос	Да	Нет
1.	Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?		
2.	Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?		
3.	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?		
4.	Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?		

Результаты теста «CAGE» оценивали следующим образом:

- Положительный ответ на один из четырех вопросов (даже если это четвертый) не дает оснований для конкретных выводов;
- Положительные ответы на два вопроса свидетельствуют об употреблении спиртных напитков;
- Положительные ответы на три вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя;
- Положительные ответы на все четыре вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию зависимости (алкоголизму);
- Отрицательные ответы на все четыре вопроса либо предполагают действительно трезвеннический образ жизни, либо нежелание пациента дать искренние ответы.

Чувствительность теста составила 81%, специфичность – 84%.

Тест AUDIT для выявления расстройств, вызванных употреблением
алкоголя

	Вопрос	Вариант ответа
1.	Как часто вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	(0) Никогда [перейдите к вопросам 9-10] (1) Раз в месяц или реже (2) 2-4 раза в месяц (3) 2-3 раза в неделю (4) 4 раза в неделю и чаще
2.	Когда вы употребляете алкогольные напитки, сколько стандартных порций алкоголя вы потребляете обычно за день?	(0) 1 или 2 (1) 3 или 4 (2) 5 или 6 (3) 7, 8 или 9 (4) 10 или более
3.	Как часто вы за один раз потребляли шесть или более стандартных порций алкоголя?	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц (2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
4.	Как часто в течение прошедшего года вы чувствовали, что не в состоянии остановиться после того, как начали употреблять алкогольные напитки?	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц (2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
5.	Как часто в течение прошедшего года вы не выполнили то, что от вас ожидалось, по причине употребления вами алкогольных напитков?	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц (2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
6.	Как часто в течение последнего года вам приходилось принять первую порцию алкоголя утром для нормализации самочувствия после употребления большого количества алкогольных напитков накануне?	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц (2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
7.	Как часто в течение прошедшего года вы испытывали чувство вины или угрызения совести после употребления алкогольных напитков?	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц (2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
8.	Как часто за последний год вы не могли вспомнить события предшествующего	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц

	вечера, когда вы употребляли алкогольные напитки?	(2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
9.	Получали ли вы или кто-либо другой травмы в результате употребления вами алкогольных напитков?	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц (2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
10.	Говорил ли вам родственник, друг, врач или другой медицинский работник о своей обеспокоенности вашим отношением к алкоголю, и рекомендовалось ли вам уменьшить количество алкоголя?	(0) Никогда (1) Реже, чем раз в месяц (2) Раз в месяц (3) Раз в неделю (4) Почти каждый день
11.	Общее количество баллов	

В качестве пороговой точки рассматривалась сумма 8 баллов как индикатор употребления алкоголя с риском и/или наличием вредных последствий, а также возможной алкогольной зависимости. Для всех пациентов старше 65 лет точка отсчета устанавливалась на один балл ниже (7 баллов), что повышало чувствительность теста. Высокая сумма баллов указывала на увеличение риска вредных последствий алкогольной зависимости и подчеркивала необходимость более интенсивного лечения.

При интерпретации результатов теста AUDIT выделяли четыре уровня (зоны) риска вредных последствий приема алкоголя:

I уровень – пациенты, набравшие до 6 баллов, употребление алкоголя с низкой степенью риска или с полным воздержанием от алкоголя.

II уровень - пациентам, набравшим от 7-8 до 15 баллов, давали информационные материалы и советы сократить потребление алкоголя.

III уровень - пациентам, набравшим от 16 до 19 баллов, давались простые рекомендации, краткая консультация и мониторинг ситуации.

IV уровень - пациентам, набравшим 20 баллов и выше, требовалось направление к специалисту для дальнейшей диагностической оценки по поводу алкогольной зависимости, они включались в исследование для специализированного лечения.

Чувствительность теста составила 89%, специфичность – 91%.

Мичиганский алкогольный скрининг-тест

№	Вопросы	Нет	Да
1.	Вы считаете, что выпиваете не больше других (то есть не больше чем основная масса людей)?		
2.	Случалось ли что, проснувшись после того, как выпивали, Вы не могли вспомнить часть прошедшего вечера?		
3.	Выражают ли беспокойство или недовольство по поводу Вашего пьянства близкие родственники?		
4.	Можете ли Вы без большого усилия над собой прекратить потребление алкоголя после того, как выпили 1-2 рюмки?		
5.	Вы испытывали чувство вины из-за пьянства?		
6.	Ваши друзья считают, что Вы пьете не больше других?		
7.	Вы всегда можете прекратить употребление алкогольных напитков, когда захотите?		
8.	Вы посещали собрание Анонимных Алкоголиков?		
9.	Ввязывались ли Вы в драку в состоянии опьянения?		
10.	Возникали ли у Вас проблемы с близкими родственниками из-за Вашего пьянства?		
11.	11. Ваши родственники обращались к кому-нибудь с просьбой помочь решить проблему Вашего пьянства?		
12.	Вы теряли друзей или подруг из-за пьянства?		
13.	Возникали ли неприятности на работе из-за пьянства?		
14.	Теряли ли Вы когда-нибудь работу из-за пьянства?		
15.	Случалось ли, чтобы Вы не ходили на работу два и более дней подряд из-за алкогольного опьянения?		
16.	Часто ли вы употребляете алкоголь до полудня?		
17.	Вам говорили, что у Вас большая печень (цирроз)?		
18.	Случалось ли, что после пьянства Вы видели предметы, слышали голоса, которых не существовало?		
19.	Вы обращались к кому-нибудь с просьбой помочь Вам решить проблему пьянства?		
20.	Вы когда-нибудь лежали в больнице из-за пьянства?		
21.	Вы были пациентом психиатрического / наркологического отделения из-за злоупотребления алкоголем?		
22.	Вы обращались к врачу, социальному работнику, психологу, священнику за помощью в решении эмоциональной проблемы из-за пьянства?		
23.	Вас когда-нибудь задерживали за управление автомобилем в нетрезвом состоянии?		
24.	Вас когда-нибудь задерживала милиция за поступки, совершенные в нетрезвом состоянии?		

Обработка и интерпретация результатов
Мичиганского алкогольного скрининг-теста

№ вопроса	Значимые ответы		Оценка в баллах
	Нет	Да	
1	+		2
2		+	2
3		+	2
4	+		2
5		+	1
6	+		2
7	+		2
8		+	5
9		+	1
10		+	2
11		+	2
12		+	2
13		+	2
14		+	2
15		+	2
16		+	1
17		+	2
18		+	2
19		+	5
20		+	5
21		+	2
22		+	2
23		+	2
24		+	2
Итого (сумма баллов)			

Подсчитывали общую сумму баллов. Максимальное количество – 54 балла. Интерпретация результатов Мичиганского теста осуществлялась по следующей схеме:

0-4 балла – алкоголизм отсутствует.

5-7 баллов – подозрение на алкоголизм.

более 7 баллов – вероятно наличие алкоголизма.

Чувствительность теста составила 96%, специфичность – 98%.

Миннесотский многопрофильный личностный опросник для изучения
тяжести алкогольной зависимости

	Вопросы	Нет	Да
1.	У вас иногда бывает рвота или кашель с кровью?		
2.	У вас бывали периоды, когда вы не могли вспомнить, что происходило вокруг?		
3.	В вашей жизни бывали моменты, когда ваша активность внезапно падала и вы не могли понять, что это было?		
4.	Вы постоянно кашляете.		
5.	Вам нравятся горячие споры, даже если они иногда приносят огорчения окружающим.		
6.	Дома вы меньше соблюдаете правила приличия за столом, чем в гостях.		
7.	Вы всегда можете достать спиртное.		
8.	Вы стали замечать, что у вас трясутся руки.		
9.	Ваши друзья считают, что вы пьете умеренно.		
10.	Иногда вы чувствуете угрызения совести из-за пьянства.		
11.	Однажды, будучи пьяным, вы были задержаны милицией.		
12.	У вас была белая горячка.		
13.	Иногда вы пьете в первой половине дня.		
14.	Бывало, что вы слышали "голоса" или видели необычные предметы после того, как много выпили накануне.		
15.	Бывало, что вы теряли друзей из-за своего пьянства.		
16.	Ваша жена или родители выражали беспокойство по поводу вашего пьянства.		
17.	Бывало, что вы пили несколько дней подряд, забывая о своих служебных и семейных обязанностях.		
18.	Иногда у вас бывали неприятности на работе из-за употребления алкоголя.		
19.	Вы обращались к кому-то с просьбой помочь вам избавиться от злоупотребления алкоголем.		
20.	Ваша жена, кто-то из друзей или родственников пытались помочь вам избавиться от пьянства.		
21.	Вы обращались к невропатологу или психиатру с жалобами на расстройства, одной из причин которых могло быть злоупотребление алкоголем.		
22.	Вы лечились по поводу хронического алкоголизма.		

Оценка результатов Миннесотского личностного опросника

№ вопроса	Значимые ответы и бальная оценка		Диагностические коэффициенты
	Нет	Да	
1	-	1	2,0
2	-	1	2,6
3	1	-	2,3
4	-	1	4,5
5	1	-	2,3
6	1	-	3,0
7	1	-	2,9
8	-	1	4,5
9	1	-	4,8
10	-	1	7,5
11	-	1	7,5
12	-	1	12,0
13	-	1	5,6
14	-	1	10,8
15	-	1	10,8
16	-	2	6,3
17	-	2	8,8
18	-	2	8,0
19	-	2	12,6
20	-	2	9,4
21	-	5	-
22	-	5	-
Итого (сумма диагностических коэффициентов)			

По инструкции методика предусматривает возможность двух видов интерпретации результатов. Быстрая оценка проводится путем прямого подсчета баллов, и набравшие 9 и более баллов, включаются в группы высокого риска наличия заболевания. Мы применяли второй вид оценки, позволяющий более тщательно дифференцировать группу испытуемых, набравших от 5 до 9 баллов. Он предполагает суммирование диагностических коэффициентов для значимых ответов, если сумма превышает 30, испытуемые включаются в группу высокого риска.

Чувствительность теста составила 97%, специфичность – 98%.

Критерии лекарственно-индуцированного поражения печени
(Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical
Practic)

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксичной реакции:
 - возможный – от 5 до 90 дней;
 - сомнительный – 90 дней и более.
2. Исключение альтернативной причины лекарственного поражения печени путем тщательного обследования.
3. Течение реакции после отмены препарата:
 - возможное лекарственное поражение печени – снижение уровня печеночных ферментов на 50% от исходного в течение 8 дней;
 - определенное лекарственное поражение печени – снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней – для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения печени.
4. Положительный ответ на повторное введение препарата – повышение уровня ферментов в 2 и более раза.

Критерий Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)
определения связи лекарственного препарата/биологической добавки
с повреждением печени

Показатель	Балл
Время начала нежелательной реакции (ЛИПП) (момент выявления лабораторного феномена или клинического проявления)	0-2
Длительность нежелательной реакции (ЛИПП)	-2-3
Факторы риска	0-2
Ответ на повторное назначение лекарственного средства	-2-3
Исключение несвязанного с лекарством поражения печени	-3-2
Вероятность связи поражения печени с лекарственным средством	0-2
Применение других препаратов	0-3

Окончательный результат распределяется в пять категорий, описывающих вероятность связи, принятого лекарственного средства с поражением печени:

- I. связь высоко вероятна (>8 баллов);
- II. связь вероятна (6-8 баллов);
- III. связь возможна (3-5 баллов);
- IV. связь маловероятна (1-2 балла);
- V. связь исключена (< 0)

Чувствительность данного критерия по данным литературы составляет 86%, специфичность – 89%, положительная прогностическая ценность – 93% (27).