

На правах рукописи

Ткаченко Пётр Евгеньевич

**Разработка новых методов лечения алкогольного гепатита
тяжелого течения**

14.01.28 – гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2017

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор,

Ивашкин Владимир Трофимович

Официальные оппоненты:

Плюснин Сергей Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ "3 Центральный Военный Клинический Госпиталь им. А.А. Вишневского" Минобороны России, 16-е гастроэнтерологическое отделение, заведующий отделением

Огурцов Павел Петрович – доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Медицинский институт, кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет серьёзную медико-социальную проблему во всем мире. По данным специалистов всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) социально-экономические затраты, связанные со злоупотреблением алкогольных напитков, составляют от 1,3 до 3,3% ВВП стран Европы [WHO Global status report on alcohol and health 2014]. Эти затраты включают как прямые расходы, идущие в первую очередь на лечение пациентов, так и не прямые, которые могут быть обусловлены снижением либо потерей трудоспособности, преждевременным уходом из жизни, а также другими социально-экономическими последствиями приема алкоголя. Злоупотребление алкоголем по данным ВОЗ является фактором риска развития более чем 200 заболеваний и состояний, описанных в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, однако основным органом-мишенью алкоголя остается печень. Согласно результатам исследований в 2010 году 493 300 летальных исходов были связаны с прогрессированием АБП, что составляет 0,9% всех летальных исходов в мире. Почти половина смертей пациентов с циррозом печени (47,9%) вызвана злоупотреблением алкоголя [Rehm et al., 2013]. Наибольшую опасность для пациента представляет алкогольный гепатит тяжелого течения. Он проявляется быстрым прогрессированием печёночной недостаточности, развитием желтухи, асцита, нарушением свертываемости крови и характеризуется высокой краткосрочной летальностью (30-50%).

Терапевтические возможности лечения АБП тяжелого течения на сегодняшний день ограничены использованием кортикостероидов либо пентоксифиллина. Однако данные препараты улучшают лишь шестимесечную выживаемость, при этом, примерно у 30-40% пациентов, терапия оказывается неэффективной.

Более перспективным представляется использование кортикостероидов в комбинации с антиоксидантными препаратами, так как такое лечение воздействует как на воспаление, так и на восстановление антиоксидантного потенциала гепатоцита.

Все вышесказанное определяет актуальность и значимость настоящего исследования.

Цель исследования – повысить эффективность лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжёлого течения путём применения комбинации преднизолона с S-

аденозилметионином.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности течения тяжёлого алкогольного гепатита на ранних стадиях заболевания.
2. Обосновать целесообразность применения кортикостероидов у пациентов с алкогольным гепатитом на основе значений индекса Lille.
3. Изучить возможность повышения краткосрочной выживаемости пациентов с АБП тяжелого течения.
4. Определить клинически значимые детерминанты неблагоприятного исхода заболевания.

Научная новизна

Получены новые данные, имеющие приоритетное значение в изучении клиники и лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Впервые показана эффективность и безопасность использования комбинации S-аденозилметионина и преднизолона для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения: установлено повышение ответа на терапию кортикостероидами согласно индексу Lille; на фоне проведенного лечения значительно реже отмечалось развитие гепаторенального синдрома по сравнению со стандартной терапией только преднизолоном; показана выраженная тенденция к повышению выживаемости на фоне комбинированной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены закономерности развития алкогольной болезни печени в зависимости от степени тяжести заболевания, определены факторы риска развития АБП и цирроза печени; определены клинически значимые детерминанты неблагоприятного исхода АБП.

Полученные данные о более высокой эффективности лечения АБП тяжелого течения комбинацией препаратов S-аденозилметионина и преднизолона, по сравнению со стандартной терапией только преднизолоном, могут служить основой применения на практике разработанной схемы комбинированной терапии, что позволит повысить качество лечения, уменьшить летальность и частоту развития гепаторенального синдрома.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено повышение ответа на терапию кортикостероидами по сравнению со стандартной терапией согласно индексу Lille.
2. Достигнута 100% краткосрочная выживаемость пациентов с АБП тяжелого течения.
3. Определена тактика ведения пациентов с АБП тяжелого течения в зависимости от прогностического индекса Lille.
4. Выявлены предикторы летального исхода, к которым относятся повышенный уровень глюкозы.
5. Установлено снижение частоты развития гепаторенального синдрома в группе пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и S-аденозилметилонином

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, длительным сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистической обработки полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Основные результаты работы полностью отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в российских журналах, входящих в Перечень рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК, 2 статья в иностранных журналах.

Материалы диссертации были представлены на монотематической конференции «Алкоголь, алкоголизм и последствия» 30.11.2014 года в Москве, на выездной сессии национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической ассоциации 27.05.2015 года в Сочи, международном конгрессе по заболеваниям печени Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) 13-17 апреля 2016 года в Барселоне.

Апробация диссертации была проведена на научной конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 9 июня 2017 года.

Личный вклад в получении результатов

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, обобщены результаты исследований и подготовлены материалы к публикациям. Самостоятельно выполнены все исследования по изучению эффективности и безопасности применения адомета в комбинации с преднизолоном для лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.28 – гастроэнтерология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности пункту 12 паспорта научной специальности – Заболевания печени и билиарной системы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 – в журналах рекомендованных ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 82 источника, иллюстрирована 19 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ№2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также в 14 гастроэнтерологическом отделении ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России. Всего для участия в исследовании было отобрано 167 пациентов с

алкогольной болезнью печени. Из них 43 соответствовали критериям включения, к которым относилось:

1. употребление алкоголя в токсических дозах на протяжении как минимум 3 месяцев до госпитализации;
2. возраст пациента старше 18 лет;
3. наличие алкогольного гепатита тяжелого течения (показатель дискриминантной функции Мадрей 32 и более баллов);
4. подписанное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. онкологические заболевания любой локализации;
2. прием гепатопротективных препаратов (гептрал, эссенциальные фосфолипиды, силимарин), урсодезоксихолевой кислоты (УДХК);
3. хронические заболевания органов и систем в стадии декомпенсации (декомпенсированная сердечная, почечная, дыхательная недостаточность и др.);
4. психиатрические заболевания в анамнезе;
5. наличие у пациента другого хронического заболевания печени; (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона);
6. употребление психоактивных веществ.

По дизайну исследование относилось к когортному рандомизированному контролируемому. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, были разделены на две группы. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Пациенты из группы А получали преднизолон перорально в дозе 40 мг в сутки, а пациенты из группы В – преднизолон в аналогичной дозировке, а также S-аденозилметионин внутривенно капельно в дозе 800 мг в сутки (рис. 1).

Алкогольный анамнез изучался путем опроса пациентов и их ближайших родственников. Со слов пациентов заполнялись стандартизированные опросники CAGE [Ewing et al., 1984] и The Alcohol Use Disorders Identification Test [Saunders et al. 1993]. Результат 8 баллов и выше говорил в пользу злоупотребления алкогольными напитками [Bradley et al., 1998].

Доза алкоголя в миллилитрах пересчитывалась в граммы с помощью формулы

Widmark: $\text{Об.}\% \text{ этанола} \times 0,8 = \text{количество алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка}$. Гепатотоксическая доза расценивалась как употребление ≥ 40 г чистого этанола в день для мужчин и ≥ 20 г – для женщин [Posey et al., 2007].

Далее проводилось объективное исследование больного, в ходе которого формировалось комплексное представление о состоянии его органов и систем.

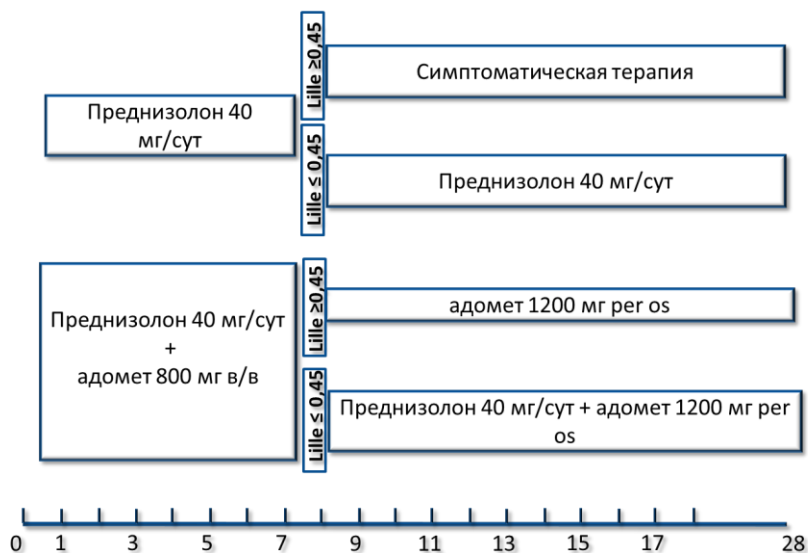


Рисунок 1. Дизайн исследования.

В ходе данной работы пациентам минимум 3 раза проводилось исследование общего и биохимического анализов крови – при поступлении, на 7 и 28 день с начала терапии. Основные исследуемые показатели: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, общий билирубин, прямой билирубин, аланиновая и аспарагиновая aminотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, альбумин, креатинин, калий, натрий, протромбиновое время, протромбиновое время контроля, международное нормализованное отношение (МНО). Однократно исследовались следующие биохимические показатели: железо, электрофорез белков сыворотки крови, ферритин, церулоплазмин. Исключались вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека, определялось наличие альфа-1-антитрипсина, антинуклеарных и антимитохондриальных антител, исследовался онкомаркер альфа-фетопротеин.

Через 7 дней после начала терапии для оценки эффективности кортикостероидов вычислялся индекс Lille [Louvet et. al., 2007]. Если пациент набирает более 0,45 баллов, использование кортикостероидов считается неэффективным, а

летальность в течение 6 месяцев составляет 75%. Если же показатель оказывается менее 0,45, терапию преднизолоном в дозе 40 мг в сутки рекомендовано проводить до 28 дней.

Для оценки тяжести состояния использовались прогностические индексы. Для определения тяжести алкогольного гепатита применялись дискриминативная функция Маддрея [Maddrey et al., 1978], MELD (Model for End Stage Liver Disease – индекс, служащий для оценки терминальных стадий заболеваний печени и прогноза жизни пациентов) [Botta et al., 2003]. Через 7 дней после начала терапии для оценки эффективности кортикостероидов вычислялся индекс Lille [Louvet et al., 2007].

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета “SPSS”, Ver. 17.0. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы: описательная статистика, сравнение средних величин с расчётом t – критерия Стьюдента и оценкой его значимости p , сравнение ранжированных величин критерием Манна-Уитни с оценкой их значимости p . Для оценки динамических изменений в группе применялся критерий Вилкоксона с оценкой его значимости p . Анализ качественных признаков производился с использованием критерия χ^2 и оценкой его значимости p . Выявление независимых факторов риска выполнялось с помощью метода регрессии Кокса с оценкой их значимости p . Выживаемость больных оценивали с помощью метода Каплан-Майер с оценкой значимости по Breslow и LogRank. Для выявления взаимосвязей использовался метод четырехполевой корреляции. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было проанализировано 462 больных, из которых 167 человек имели заболевание печени алкогольной этиологии. Среди них было отобрано 43 пациента, состояние которых соответствовало критериям алкогольного гепатита тяжелого течения. Далее они были рандомизированы методом конвертов на 2 группы. 3 пациента не вошли в исследование по причине наличия у них критериев исключения. В итоге были проанализированы группы А и В, в каждую из которых вошло по 20 пациентов.

**Основные демографические показатели и прогностические индексы у пациентов
двух групп.**

Показатель	Группа		Уровень значимости p	
	А, n=20	В, n=20		
Пол, м/ж	16/4	11/9	0,91 (Критерий χ^2)	
Средний возраст, лет	46,85	46,10	0,855*	0,839**
Количество алкоголя в сутки, г	70,85	73,80	0,853*	0,357**
Длительность употребления алкогольных напитков, лет	16,95	16,25	0,725*	0,431**
AUDIT, баллы	13,75	15,90	0,347*	0,309**
CAGE, баллы	1,9	2,65	0,012***	-
Дискриминантная функция Maddrey, баллы	58,5	79,64	0,06*	0,04**
MELD, баллы	23,4	23,25	0,546*	0,87**

* t-критерий Стьюдента

** U-тест Манна-Уитни

*** Критерий Пирсона

Как видно из таблицы 1 группы А и В статистически значимо не различались по основным демографическим показателям и прогностическим индексам на момент начала исследования, за исключением индекса Маддрей и опросника CAGE. Как уже упоминалось выше, опросник CAGE позволяет определить наличие алкогольной зависимости, в то время как опросник AUDIT позволяет выявить лиц, потребляющих алкоголь в токсических дозах, что является основным фактором поражения печени и потенциально ведет к прогрессированию заболевания. Индекс Maddrey используется для выявления пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения. За более чем 30 летнюю историю своего применения он продемонстрировал эффективность как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Необходимо отметить, что количество набранных баллов по данному индексу не коррелирует с тяжестью поражения печени, если суммарный балл больше 32. То есть, любое значение данного показателя, превышающее 32, говорит о наличии алкогольного гепатита тяжелого течения. Поэтому различие между группами А и В по индексу Maddrey значения не имеет.

Основные лабораторные показатели пациентов двух групп в начале исследования.

Показатель	Группа		U-тест Манна-Уитни	t-критерий Стьюдента
	А, n=20	В, n=20		
Эритроциты, млн/мкл	2,91	2,97	0,483	0,432
Гемоглобин, г/л	104,45	113,95	0,177	0,151
Лейкоциты, тыс/мкл	12,88	13,68	0,443	0,623
Тромбоциты, тыс/мкл	167,39	157,07	0,582	0,398
Цветовой показатель	1,06	1,09	0,067	0,096
АЛТ, ед/л	54,25	46,4	0,64	0,429
АСТ, ед/л	121,55	138,0	0,987	0,772
ЩФ, ед/л	138,26	273,95	0,001	0,001
ГГТ, ед/л	244,75	378,74	0,201	0,152
Альбумин, мг/дл	26,58	25,4	0,125	0,237
Общий билирубин мкмоль/л	254,48	263,8	0,334	0,784
Креатинин, мг/дл	1,05	1,0	0,933	0,255
Глюкоза ммоль/л	5,78	5,14	0,359	0,227

При сравнении основных лабораторных показателей групп А и В статистически значимые различия отмечались только по уровню щелочной фосфатазы (Табл.2). Щелочная фосфатаза представляет собой фермент класса гидролаз. Она отщепляет фосфат от различных молекул и проявляет наибольшую активность в щелочной среде. Локализуется в наибольших количествах в клетках печени и желчевыводящих путей, при поражении которых ее концентрация в крови повышается. Как правило, подъем щелочной фосфатазы при заболеваниях печени наблюдается в случаях внутри- и внепеченочного холестаза (холангит, камни желчного пузыря и желчных протоков, опухоли желчевыводящих путей) и в большей степени характерно для поражения дистальных печеночных и внепеченочных желчных протоков. Для алкогольного гепатита характерно преобладание фермента ГГТ (локализирующегося преимущественно в проксимальных желчных протоках) над щелочной фосфатазой, что отмечено у пациентов групп А (ЩФ – 128 ед/л, ГГТ – 242 ед/л) и В (ЩФ – 254,5, ГГТ – 350 г/л). На сегодняшний день отсутствуют данные о влиянии щелочной фосфатазы на тяжесть и

исход алкогольного гепатита тяжелого течения, и её показатель не учитывается при подсчете основных индексов, определяющих тяжесть поражения печени и ответ на терапию (индекс Maddrey, индекс Lille, Child-Pugh, MELD).

Таким образом, выявленные различия данных между группами не влияют на оценку эффективности и безопасности терапии АБП.

Оценка эффективности проводимой терапии

Из 40 пациентов обеих групп согласно индексу Lille на терапию ответило 32 человека (80%). В группе В, где пациенты получали преднизолон в комбинации с S-аденозилметионином, на терапию ответило значительно больше пациентов (19 из 20; 95%), чем в группе А (13 из 20; 65%), где больные принимали только преднизолон (критерий Пирсона $p=0,018$, точный критерий Фишера $p=0,044$).

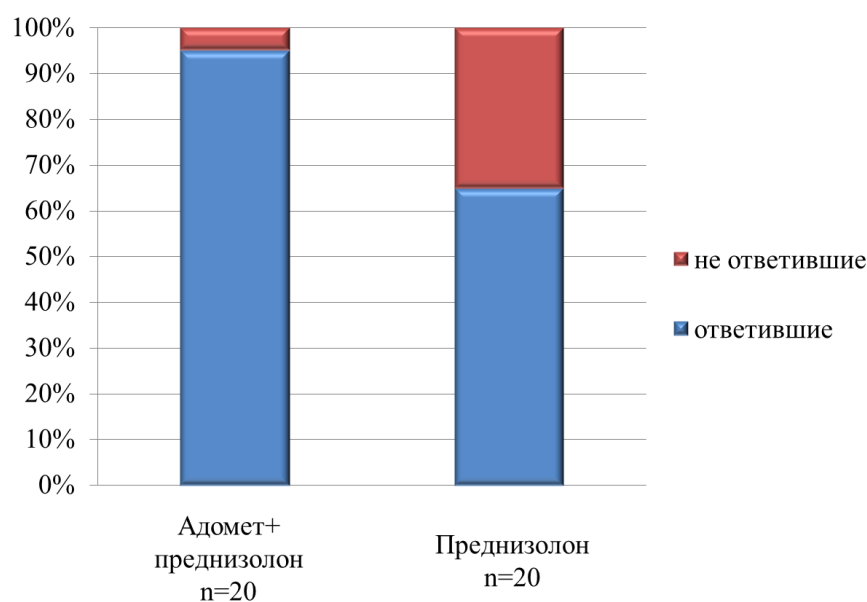


Рисунок 2. Ответ на терапию ГКС в группах А и В в процентах, согласно индексу Lille.

Для оценки эффективности терапии был выполнен анализ краткосрочной выживаемости пациентов групп А и В по методу Каплан-Майер с определением значимости по Breslow, LogRank и Tarone-Ware. Период наблюдения составлял 28 дней от момента госпитализации в стационар. Из 40 пациентов, участвовавших в исследовании, умерло двое, все из группы А (летальность 10%). Проводимый анализ выживаемости по методу Каплан-Майер не выявил достоверных различий между группами А и В (Log-Rank, $p=0,15$). Отсутствие статистической значимости, по-видимому, может быть обусловлено недостаточным количеством наблюдений. Тем не менее, на наш взгляд, обнаруживается тенденция к повышению выживаемости в группе

пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и S-аденозилметионином.

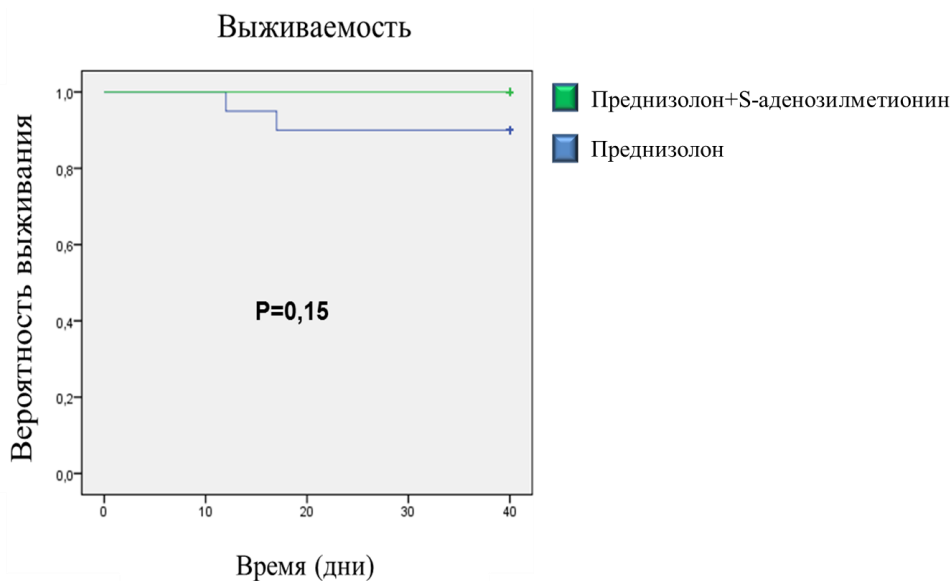


Рисунок 3. Выживаемость больных с алкогольным гепатитом тяжелого течения в зависимости от проводимой терапии.

Динамика лабораторных показателей в группе А

Пациентам назначался преднизолон в дозе 40 мг/сутки. Из 20 пациентов, вошедших в группу, на терапию не ответило 4 человека (20%). Из них двое не достигли второй контрольной точки (летальные исходы на 12-е и 17-е сутки). Двое других пациентов, не ответивших на лечение, были выписаны из клиники в относительно удовлетворительном состоянии. Медиана индекса Lille составила 0,131. Через неделю после начала терапии у пациентов статистически значительно снизились средние показатели аспарагиновой трансаминазы (с 121,5 до 98,3 ед/л; критерий Вилкоксона, $p < 0,001$), общего билирубина (с 254,48 до 189,08 мкмоль/л, критерий Вилкоксона, $p < 0,001$). Было отмечено повышение среднего уровня альбумина с 26,58 до 31,7 (критерий Вилкоксона, $p = 0,017$), вероятнее всего обусловленное внутривенным введением препарата.

При сравнении показателей первой и второй контрольных точек обращает на себя внимание значимое увеличение уровня эритроцитов с 3,005 до 3,310 млн/мкл (критерий Вилкоксона, $p = 0,04$), а также снижение концентрации аспарагиновой трансаминазы с 98,3 до 76,89 ед/л (критерий Вилкоксона, $p = 0,039$).

При оценке 28-дневного курса терапии выявлены следующие изменения. В

общем анализе крови статистически значимо повысился уровень эритроцитов (с 2,97 до 3,31 млн/мкл, критерий Вилкоксона, $p=0,023$) и гемоглобина (с 104,45 до 112,74 млн/мкл, критерий Вилкоксона, $p=0,033$), что свидетельствует об успешной коррекции анемии.

В биохимическом анализе отмечалось статистически значимое повышение уровня АЛТ с 54,25 до 76,28 ед/л (критерий Вилкоксона, $p=0,019$), снижение АСТ с 121,55 до 76,89 ед/л (критерий Вилкоксона, $p=0,020$) и коэффициента де Ритиса с 2,41 до 1,31 (критерий Вилкоксона, $p=0,039$). Статистически значимо снизился уровень общего билирубина с 254,48 до 131,1 мкмоль/л (критерий Вилкоксона, $p=0,002$), прямого билирубина с 134,5 до 74,18 мкмоль/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$). Отмечено повышение уровня альбумина с 26,58 до 35,44 г/л (критерий Вилкоксона, $p=0,004$), глюкозы с 5,79 до 7,28 ммоль/л (критерий Вилкоксона, $p=0,035$). У двух пациентов, ранее не имевших нарушения толерантности к глюкозе, развился стероидный диабет, потребовавший назначение инсулина. У 2 пациентов с компенсированным сахарным диабетом II типа на фоне терапии преднизолоном отмечалась декомпенсация заболевания, в результате доза сахароснижающих препаратов была скорректирована. Еще у 3 пациентов, не страдавших ранее нарушением толерантности к глюкозе, на фоне терапии ГКС персистировала стойкая гипергликемия, не потребовавшая коррекции медикаментозными препаратами.

Динамика лабораторных показателей в группе В

Пациенты получали преднизолон 40 мг/сутки в комбинации с S-аденозилметионином 800 мг в/в капельно в течении 7 дней, далее 1200 мг перорально до окончания исследования. Из 20 пациентов на терапию ответило 19 (95%), летальных исходов зафиксировано не было. Среднее значения индекса Lille составило 0,185.

У пациентов с момента начала лечения до первой контрольной точки статистически значимо повысился средний уровень аланиновой трансаминазы с 46,49 до 79,6 ед/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$), альбумина с 25,47 до 30,15 г/л (критерий Вилкоксона, $p=0,008$), отмечалось снижение общего билирубина. Снижение аспарагиновой трансаминазы, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы оказалось статистически незначимым. Также необходимо отметить повышение уровня лейкоцитов с 13,68 до 15,33 тыс/мкл (критерий Вилкоксона, $p=0,033$), при этом

использование t-критерия Стьюдента не подтверждает статистическую значимость ($p=15,33$).

Оценивая динамику показателей после первой контрольной точки и на момент окончания исследования стоит отметить значимое повышение уровня эритроцитов с 3,098 до 3,45 млн/мкл (критерий Вилкоксона, $p=0,002$), общего гемоглобина с 115,05 до 120,78 г/л (критерий Вилкоксона, $p=0,007$). В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание снижение уровня АСТ с 128,05 до 94,63 ед/л (критерий Вилкоксона, $p=0,042$), общего билирубина с 167,51 до 102,92 мкмоль/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$), сохраняющаяся тенденция к повышению концентрации альбумина (с 30,15 до 33,82 г/л, критерий Вилкоксона, $p=0,016$). Как и в группе А, повышение уровня альбумина, вероятнее всего, обусловлено коррекцией исходной гипоальбуминемией внутривенным введением раствора человеческого альбумина.

За весь период наблюдения пациентов группы В можно выделить следующие изменения. В общем анализе крови выявлено статистически значимое повышение уровня эритроцитов с 3,1 до 3,45 млн/мкл (критерий Вилкоксона, $p=0,002$) и гемоглобина с 113,96 до 120,78 г/л (критерий Вилкоксона, $p=0,025$). В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня аланиновой трансаминазы с 46,49 до 97,95 ед/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$), альбумина с 25,47 до 33,82 г/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$). Статистически значимо снизились показатели аспарагиновой трансаминазы с 138,0 до 94,63 ед/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$), общего билирубина с 263,86 до 102,92 мкмоль/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$), прямого билирубина с 159,5 до 57,69 мкмоль/л (критерий Вилкоксона, $p=0,001$), креатинина с 1,04 до 0,858 мг/дл (критерий Вилкоксона, $p=0,017$).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что в обеих группах проводимая терапия оказала наибольшее действие на снижение уровня билирубина и АСТ. По сравнению с группой А, в группе В отмечалось статистически значимое снижение уровня креатинина, и не было повышения уровня глюкозы.

Сравнение основных лабораторных показателей групп А и В в динамике

После анализа динамики лабораторных показателей в группах был выполнен анализ изменений показателей, полученных на первой и второй контрольной точках с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни.

Оценивая лабораторные данные в группах А и В на момент окончания лечения,

стоит отметить следующие различия. Уровень эритроцитов и гемоглобина был выше в группе В (3,31 vs. 3,45 млн/мкл, $p=0,003$ и 112,74 vs. 120,78 г/л, $p=0,008$, соответственно). Однако статистическая значимость подтверждается только t -критерием Стьюдента. Среднее количество лейкоцитов было также выше в группе В по сравнению с показателями группы А (12,07 vs. 16,77 тыс/мкл). Статистическая значимость подтверждается только одним методом из двух – U -критерием Манна-Уитни.

Показатели аланиновой и аспарагиновой трансаминаз значимо не различались. Различия в уровне щелочной фосфатазы отмечались перед началом исследования и сохранялись на протяжении всей госпитализации. На момент окончания лечения средняя концентрация данного фермента у пациентов группы А составляла 131,0 ед/л, в группе В - 257,47 ед/л (U -критерий Манна-Уитни, $p=0,002$). Уровень креатинина был достоверно выше в группе А, составляя 1,176 мг/дл, чем в группе В, где его средняя концентрация равнялась 0,858 мг/дл (U -критерий Манна-Уитни, $p=0,012$). Средняя концентрация глюкозы была выше в группе А (7,28 vs. 5,17 ммоль/л). Статистическая значимость подтверждается только t -критерием Стьюдента ($p=0,016$). Уровень билирубина на 7 день был ниже в группе В, составляя 167,51 мкмоль/л, в то время как в группе А этот показатель равнялся 189,08 мкмоль/л. Статистическая значимость подтверждается t -критерием Стьюдента, $p=0,029$. Интересно отметить, что среднее снижение уровня билирубина на 7 день было значимо выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и S -аденозилметионином, по сравнению с больными, которым назначался только преднизолон (-96,34 vs. -65,40 мкмоль/л, $p=0,022$).

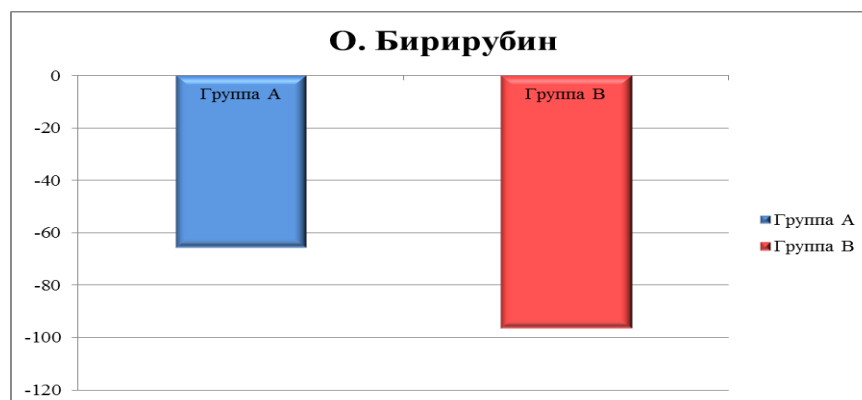


Рисунок 4. Среднее снижение концентрации общего билирубина на 7 день лечения.

Нежелательные явления, зафиксированные в группах А и В

Выявленные нежелательные явления представлены в таблице 3. В нее включены как отдельно взятые нежелательные явления, так и общее количество нежелательных явлений, зафиксированных у пациентов групп А и В.

Таблица 3

Нежелательные явления, зафиксированные в группах А и В

Нежелательное явление	Группа А (преднизолон)	Группа Б (преднизолон+ адомет)	Критерий χ^2
Гипергликемия, n (%)	7 (35%)	6 (30%)	p = 0,185
Присоединение инфекции, n (%)	5 (25%)	6 (30%)	p = 0,723
Геморрагические эрозии пищевода и желудка, n (%)	3 (15%)	1 (5%)	p = 0,221
Синдром Кушинга, n (%)	1 (5%)	0 (0%)	p = 0,19
Гепаторенальный синдром, n (%)	4 (20%)	0 (0%)	p = 0,035
Все осложнения, n (%)	14 (70%)	11 (55%)	p = 0,327 p = 0,514 (точный критерий Фишера)

По количеству случаев развития гипергликемии в ходе лечения группы А и В значительно не отличаются друг от друга (p = 0,185). В группе А повышение уровня глюкозы выше 5,9 ммоль/л отмечалось у 7 пациентов (35%). Из них у 2 больных имелся сахарный диабет II типа. На фоне проводимой терапии им потребовалось увеличение дозы сахароснижающих препаратов. У 3 больных до лечения не отмечалось нарушений толерантности к глюкозе. Сахароснижающие препараты им не назначались ввиду незначительного повышения уровня глюкозы, который пришел к нормальным показателям после окончания терапии. У 2 пациентов на фоне терапии развился стероидный сахарный диабет, не контролируемый назначением сахароснижающих препаратов, что в результате привело к необходимости проведения инсулинотерапии. Оба этих пациента досрочно завершили исследование в связи с летальным исходом. У одного была диагностирована внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония, микоз пищевода, у второго отмечено кровотечение из варикозно

расширенных вен пищевода и желудка, гепаторенальный синдром. В группе В повышение глюкозы отмечалось в 6 случаях (30%). Из них 2 пациентам потребовалось назначение сахароснижающих препаратов, а у 4 пациентов уровень глюкозы самостоятельно пришел в норму после окончания лечения.

По количеству случаев присоединения инфекции значимых различий между группами также выявлено не было ($p = 0,723$). В группе А инфекционные осложнения были зафиксированы у 5 пациентов (25%). У одного больного была выявлена внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония и спонтанный бактериальный перитонит, микоз пищевода; в одном случае диагностирована внутрибольничная правосторонняя бронхопневмония; в одном случае – спонтанный бактериальный перитонит; у двух пациентов выявлен микоз пищевода и обострение хронического бронхита, сопровождавшееся большим количеством гнойной мокроты и фебрильной лихорадкой. В группе В присоединение инфекции отмечалось у 6 больных. У 2 пациентов была выявлена внутрибольничная правосторонняя бронхопневмония; у одного пациента – правосторонняя нижнедолевая пневмония, синдром системной воспалительной реакции; в одном случае диагностирован спонтанный бактериальный перитонит, *Cl.difficile*-ассоциированная болезнь; в одном случае – внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, мочевиная инфекция, вызванная *E.coli*; в одном случае у пациента диагностирована мочевиная инфекция, этиологию которой установить не удалось, синдром системной воспалительной реакции.

Геморрагические эрозии желудка и пищевода выявлены при проведении эзофагогастродуоденоскопии у 3 пациентов группы А и у 1 пациента группы В. Статистически значимых различий по этому параметру не выявлено ($p = 0,221$).

По частоте развития гепаторенального синдрома группы А и В статистически значимо различались ($p = 0,035$). В то время как в группе А он был диагностирован у 4 пациентов, в группе В ни одного случая данного осложнения зафиксировано не было. По современным представлениям ГРС представляет собой функциональную почечную недостаточность, развивающуюся у больных с заболеванием печени, вызванную генерализованной вазодилатацией в паренхиматозных органах, приводящей к снижению почечной перфузии. Для него характерно повышение уровня креатинина выше 1,5 мг/дл, прогрессирующая азотемия, гипонатриемия, олигурия. При алкогольном гепатите тяжелого течения такие факторы, как неадекватная терапия

диуретиками, присоединение инфекции, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут приводить к развитию ГРС.

В данном исследовании при диагностике ГРС мы обращали особое внимание на уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Оценка гипонатриемии представляла определенные затруднения, так как в значительном количестве случаев она была следствием проводимой диуретической терапии. При анализе исходных данных достоверных различий по уровню креатинина получено не было (U-тест Манна-Уитни $p=0,176$). Начиная с 7 дня, когда производилась оценка ответа на терапию, показатель креатинина статистически значимо различаются в группах А и В, и это различие сохраняется до конца лечения.

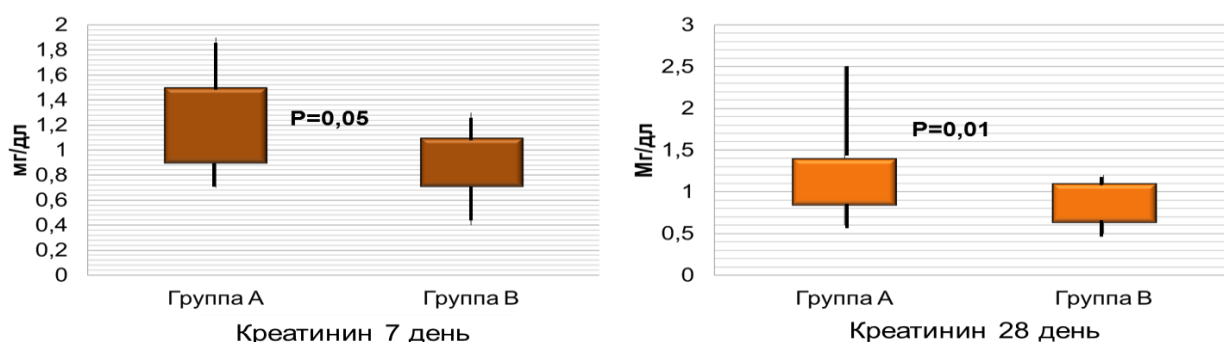


Рисунок 5. Динамика уровня креатинина на 7 и 28 день терапии.

В группах А и В также определялась скорость клубочковой фильтрации по Cockcroft-Gault перед началом лечения, на первой и второй контрольных точках.

Таблица 4

Скорость клубочковой фильтрации пациентов обеих групп

Показатель	Группа А (преднизолон)	Группа Б (преднизолон +адомет)	U-тест Манна-Уитни
СКФ до лечения Среднее (мл/мин) Медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)	138,9 102 (68; 131)	99,0 92,5 (78,5; 120)	$p = 0,908$
СКФ 7 день Среднее (мл/мин) Медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)	95,2 86 (78,5; 114)	109,31 111 (83; 137)	$p = 0,259$
СКФ 28 день Среднее (мл/мин) Медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)	100,6 81 (72; 132)	127,5 126,5 (97; 152,5)	$p = 0,068$

Из представленных данных видно, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в процессе лечения нарастает в группе В и уменьшается в группе А, однако статистически значимых различий по этому показателю не получено. Тем не менее, отчетливо видна тенденция к повышению уровня креатинина и снижению СКФ в группе пациентов, получавших преднизолон по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию (преднизолон и S-аденозилметионин). Эти различия коррелируют с частотой развития гепаторенального синдрома, который отмечался в группе А в 20% случаев, в то время как в группе В ни одного случая отмечено не было, что позволяет предположить протективную роль S-аденозилметионина в предотвращении данного осложнения.

Возможные предикторы отсутствия ответа на терапию ГКС

В ходе исследования были проанализированы причины, по которым одни пациенты реагировали на проводимую терапию, а другие нет. Для этого проводилось сравнение основных показателей между группой больных, ответивших на терапию, и группой, где ответа на лечение получено не было. Для проверки гипотез использовались критерий Манна-Уитни для количественных показателей и критерий χ^2 для качественных.

При сравнении исходных данных отмечаются статистически значимые различия между пациентами, ответившими и не ответившими на терапию, по следующим показателям:

- количество баллов, набранных по тесту AUDIT выше у пациентов, не прореагировавших на терапию ($p=0,04$), что говорит о более опасном характере потребления алкоголя в этой группе больных

- количество баллов по тесту CAGE, оценивающему наличие алкогольной зависимости, также преобладает в группе больных, не ответивших на терапию ($p=0,046$).

- Исходный уровень лейкоцитов значимо выше в группе пациентов, у которых не было получено ответа на лечение (10,72 vs. 16,7 тыс/мкл, $p=0,05$). Данное обстоятельство позволяет предположить, что более выраженное воспаление может являться неблагоприятным фактором, влияющим на ответ на лечение.

При анализе динамики лабораторных показателей за первую неделю терапии можно отметить следующие различия между ответившими и не ответившими на

лечение пациентами. У пациентов, прореагировавших на терапию, статистически значимо изменились показатели общего билирубина, альбумина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Уровень общего билирубина снизился с 239,87 до 145,97 мкмоль/л, концентрация АСТ также снизилась со 132,94 до 115,91 ед/л. Показатель АЛТ напротив продемонстрировал рост с 46,72 до 72,22 ед/л, как и уровень альбумина, который повысился с 26,51 до 30,81 г/л. В группе пациентов, не ответивших на терапию, подобной динамики не отмечается. Статистически значимым было только снижение уровня гемоглобина со 100,28 до 90,07 г/л. Стоит отметить, что сопутствующая патогенетическая и симптоматическая терапия по группам не различались. При наличии значимой гипоальбуминемии, пациентам, не ответившим на лечение, также как и остальным проводилось внутривенное введение раствора человеческого альбумина. Несмотря на это, достоверного увеличения данного показателя в этой группе больных не отмечалось, что позволяет предположить наличие выраженного катаболизма. При этом происходит протеолиз альбумина, и его внутривенное введение не приводит к коррекции гипоальбуминемии.

Для определения и оценки прогностических факторов, влияющих на ответ на терапию глюкокортикоидами, был выполнен однофакторный дисперсионный анализ. По его результатам были определены 3 переменные, которые статистически значимо влияют на ответ на лечение. К ним относятся исходные уровни лейкоцитов, креатинина, а также количество баллов по индексу MELD. Пациенты, не прореагировавшие на терапию глюкокортикоидами, на момент включения в исследование имели статистически значимо более высокие средние показатели лейкоцитов (17,61 vs. 12,2 тыс/мкл, $p=0,045$), креатинина (2,388 vs. 1,237, $p=0,025$) и индекса MELD (27,38 vs. 22,81, $p=0,027$). Повышенный уровень лейкоцитов отражает выраженную воспалительную реакцию, характеризующую ответ иммунной системы на вызванные длительным употреблением алкоголя патологические изменения и повреждения. Более высокий исходный уровень креатинина, превышающий нормальные значения, у пациентов, не ответивших на лечение, свидетельствует о вовлеченности почек в патологический процесс и предполагает развитие системных нарушений. Более высокое среднее значение баллов по индексу MELD, оценивающего вероятность летального исхода, является логичным для группы пациентов, не прореагировавших на терапию.

Факторы, влияющие на ответ на терапию глюкокортикоидами

Факторы, влияющие на ответ на терапию ГКС	Пациенты, ответившие на лечение ГКС, n=32	Пациенты, не ответившие на лечение ГКС, n=8	Уровень статистической значимости
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	12,20	17,61	p=0,045
Креатинин (мг/дл)	1,137	2,388	p=0,025
MELD	22,81	27,38	p=0,027

Возможные предикторы летального исхода

Был проведен анализ возможных предикторов летального исхода. Для этого сравнивались группа пациентов, не ответивших на терапию и выживших, с пациентами, которые не прореагировали на проводимое лечение и умерли. Для проверки гипотез использовались критерий Манна-Уитни для количественных показателей и критерий χ^2 для качественных. Статистически значимые различия между группами отмечаются по трём показателям:

- длительности употребления алкогольных напитков, которая ожидаемо выше в группе пациентов, не ответивших на лечение и умерших (p=0,048).

- количеству баллов по шкале Child-Pugh (p=0,033). Также преобладает в группе пациентов, закончивших летальным исходом.

- исходному уровню глюкозы (p=0,046). В группе пациентов, не прореагировавших на терапию и умерших, этот показатель составляет 11,3 ммоль/л, в то время как в группе не ответивших и выживших больных, его значение 4,8 ммоль/л.

Далее для определения независимых факторов, влияющих на летальный исход, мы провели однофакторный дисперсионный анализ основных показателей среди этих же групп пациентов. Было установлено, что количество баллов по шкале Child-Pugh, а также исходный уровень глюкозы статистически значимо влияют на летальный исход у пациентов, не прореагировавших на терапию глюкокортикоидами.

**Независимые факторы, влияющие на летальный исход в группе
пациентов, не ответивших на терапию ГКС.**

Независимые факторы, влияющие на летальный исход	Пациенты, не ответившие на терапию, но выжившие, n = 6	Пациенты, не ответившие на терапию и умершие, n = 2	Уровень статистической значимости
Child-Pugh (баллы)	7,5	12,0	p=0,012
Глюкоза (ммоль/л)	4,94	11,3	p=0,006

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения комбинация преднизолона с S-аденозилметионином повышает на 30% вероятность благоприятного исхода заболевания по сравнению со стандартной терапией преднизолоном согласно индексу Lille (что означает значительное снижение уровня билирубина через 7 дней после начала терапии).
2. Летальность в группе пациентов, принимавших S-аденозилметионин в комбинации с преднизолоном на 10% ниже, чем в группе пациентов, получавших преднизолон (Log-Rank p=0,15).
3. Предикторами плохого ответа на лечение глюкокортикостероидами как в группе пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и S-аденозилметионином, так и в группе больных, получавших только преднизолон, выступают более высокий исходный уровень лейкоцитов (17,61 vs. 12,2 тыс/мкл, p=0,045), креатинина (2,38 vs. 1,13 мг/дл, p=0,025), а также большее количество набранных баллов по прогностическому индексу MELD, который рассчитывается на основании показателей общего билирубина, креатинина и международного нормализованного отношения (27,38 vs. 22,8, p = 0,027).
4. Предикторами летального исхода в ближайшие 28 дней от начала лечения выступает наличие исходной гипергликемии (11,3 vs. 4,94 ммоль/л, p = 0,006).
5. У пациентов, получающих комбинированную терапию преднизолоном и S-аденозилметионином, достоверно реже отмечается развитие гепаторенального синдрома по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию преднизолоном (0% vs. 20%, p = 0,03).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. S-аденозилметионин может быть эффективно и безопасно использован для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения в комбинации с преднизолоном.
2. Учитывая то, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и S-аденозилметионином, ответ на терапию ГКС наблюдался достоверно чаще, чем в группе пациентов, получавших только преднизолон, данная терапевтическая схема может иметь приоритетное значение в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения и быть рекомендована больным с высоким риском неблагоприятного исхода.
3. По результатам выполненного исследования назначение преднизолоном в комбинации с S-аденозилметионином может рассматриваться как терапия выбора для пациентов с гепаторенальным синдромом.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Комкова И.И., **Ткаченко П.Е.**, Маевская М.В. Поиск новых решений в лечении алкогольной болезни печени. // **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.** – 2013. - № 4. – С.27-34.
2. **Ткаченко П.Е.**, Павлов А.И., Комкова И.И., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. S-аденозил-L-метионин в лечении больных алкогольным гепатитом тяжелого течения. // **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.** – 2015. №5 – С. 3-8
3. **Ткаченко П.Е.**, Павлов А.И., Комкова И.И., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Новые подходы к лечению алкогольного гепатита тяжелого течения. // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** – 2015. – Т.25. - №5. – С.57-63.
4. Komkova I.I., **Tkachenko P.E.**, Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Budesonide in Severe Alcoholic Hepatitis: Results of the Original Research. // *American Journal of Clinical Medicine Research*, 2016, Vol. 4, No. 1, p. 7-10
5. **Tkachenko P.E.**, Komkova I.I., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Prednisolone plus S-adenosil-L-methionine in severe alcoholic hepatitis // *Hepatology International* 2016, Vol. 10, No. 6, p. 983-987