

ОКСИДАТИВНЫЙ ДИСТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

С. П. Смолина¹, М. М. Петрова¹, В. И. Шаробаро¹, С. В. Николаев¹, И. Г. Бобринская²

¹ Смоленский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования, кафедра госпитальной терапии, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, кафедра анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Oxidative Distress in Pathogenesis of Alcoholic Liver and Its Correction

S. P. Smolina¹, M. M. Petrova¹, V. I. Sharobaro¹, S. V. Nikolaev¹, I. G. Bobrinskaya²

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Post-Graduate Training, Department of Internal Medicine, Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., Smolensk 214019, Russia

² Department of Anesthesiology and Intensive Care Medical Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry them. A. I. Yevdorimov 20, Delegatskaya St., Build 1, Moscow 127473, Russia

Цель исследования — оценить влияние сукцинатсодержащих антиоксидантов реамберина и цитофлавина на процессы свободнорадикального окисления и систему антиоксидантной защиты организма при алкогольной болезни печени, а также на клиническое течение печеночной энцефалопатии и степень печеночно-клеточной дисфункции.

Материал и методы. Провели проспективное исследование 150 больных алкогольной болезнью печени, разделенных на три группы: первую основную ($n=50$), вторую основную ($n=50$) и контрольную ($n=50$) группы. В основных группах пациенты дополнительно к традиционной базисной терапии получали антиоксиданты: в первой основной группе — реамберин, во второй основной группе — цитофлавин. В интенсивной терапии больных контрольной группы антиоксиданты не применялись. В ходе исследования оценивали динамику клинического течения печеночной энцефалопатии, биохимические маркеры печеночно-клеточной дисфункции, показатели свободнорадикального окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма. Для оценки результатов использовали методы непараметрической статистики.

Результаты. У всех исследованных больных регистрировали повышенную интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов и низкую общую антиоксидантную активность, что свидетельствовало о наличии оксидативного дистресса. На фоне антиоксидантной терапии у больных алкогольной болезнью печени наблюдали достоверное улучшение когнитивных и моторных функций, положительную динамику клинического течения заболевания и проявлений гепатоцеллюлярной дисфункции.

Заключение. Терапия сукцинат-содержащими препаратами при алкогольной болезни печени позволила сократить время пребывания больных в отделении интенсивной терапии, улучшить отдаленные результаты лечения в виде увеличения периодов клинической ремиссии печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени; печеночная энцефалопатия; оксидативный дистресс; реамберин; цитофлавин*

The aim of the study was to evaluate the effect of the succinate-containing antioxidants Reamberin and Cytoflavin on (1) free radical oxidation of lipids and functioning of the antioxidant system in patient with alcoholic liver disease and hepatic encephalopathy and (2) severity of hepatocellular dysfunction.

Material and methods. Prospective study involved 150 patients with alcoholic liver disease divided into three groups: Group 1 ($n=50$), Group 2 ($n=50$) and the control group ($n=50$). Patients of two main experimental groups

Адрес для корреспонденции:

Светлана Смолина
E-mail: svetlasmoli@yandex.ru

Correspondence to:

Svetlana Smolina
E-mail: svetlasmoli@yandex.ru

(Group 1 and Group 2) received antioxidants in addition to conventional basic therapy: patients of Group 1 were administered with Reamberin, whereas in Group 2 Cytoflavin was administered. Intensive care for the patients of the control group did not include any antioxidants. The study involved assessment of the clinical course of hepatic encephalopathy, biochemical markers of hepatic cell dysfunction, and indicators of lipid oxidation and antioxidant defense system of the body. Nonparametric statistic methods were used for evaluation of the results.

Results. All examined patients had an increased intensity of free radical oxidation of lipids and low general antioxidant activity demonstrating oxidative distress. Patients from groups 1 and 2 exhibited significant improvement in cognitive and motor functions, positive dynamics of the clinical course of the disease and hepatocellular dysfunction. There was also a trend towards normalization of free radical oxidation of lipids antioxidant parameters of blood.

Conclusion. Administration of succinate-containing drugs in alcoholic liver disease resulted in reduction of the period of patients' stay at the Intensive Care Unit and improved long-term effects manifested as prolonged periods of clinical remission of hepatic encephalopathy.

Key words: *alcoholic liver disease; hepatic encephalopathy; oxidative distress; Reamberin; Cytoflavin*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-35-42

Введение

Алкогольная болезнь ввиду универсальности поражения может рассматриваться как «хроническая полиорганная недостаточность» [1, 2]. Несмотря на то, что основным «органом — мишенью» при длительном употреблении алкоголя является печень, для хронической алкогольной интоксикации характерно повреждение сосудов микроциркуляторного русла, прогрессирующие дистрофические и склеротические изменения в тканях всех органов и систем организма, вызывающие хроническую гипоксию [1, 2, 5]. Последняя в сочетании с прямым токсическим действием этанола обуславливает избыточное образование активных форм кислорода, что ведет к дисбалансу в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма — оксидативному дистрессу [4, 6, 8, 9]. Активация свободнорадикального окисления в тканях головного мозга ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера, отеку головного мозга и гибели нейронов, усугубляя проявления печеночной энцефалопатии [1, 10–16]. Нарушение функционального состояния печени и клинические проявления заболевания возникают, как правило, уже при наличии глубоких, часто необратимых, изменений этого органа [1, 2]. Все вышеизложенное диктует необходимость проведения у подобных пациентов комплекса мероприятий посиндромной интенсивной терапии в условиях реанимационных отделений и сопряжено с большими финансовыми затратами [3].

Цель исследования — оценить эффективность интенсивной терапии больных алкогольной болезнью печени с применением сукцинатсодержащих антиоксидантов реамберина и цитофлавина (НПО «Полисан», Россия).

Материал и методы

Было проведено проспективное исследование 150 больных алкогольной болезнью печени (АБП), ослож-

Introduction

Alcoholic disease can be considered as a chronic multiorgan failure because of multiple body damages [1, 2]. It is the liver that is the main «target organ» in longterm history of alcohol intake, however, chronic alcoholic intoxication is characterized by universal damage of the microvasculature vessels, progressive degenerative and dystrophic sclerotic changes in all body organs and systems, causing chronic hypoxia [1, 2, 5]. The latter in combination with a direct toxic effect of ethanol leads to excessive formation of reactive oxygen species (ROS) resulting in the imbalance in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection of the organism, i.e. oxidative distress [4, 6, 8, 9]. Activation of ROS in the brain tissue leads to damage of the blood-brain barrier, brain edema and neuronal death, exacerbating the symptoms of hepatic activation of ROS generation in the brain tissue aggravating the symptoms and signs of hepatic encephalopathy [1, 10–16]. Liver malfunction and clinical manifestations of the disease commonly occur in deep and non-reversible changes in the organ [1, 2]. The abovementioned facts demonstrate the need in improvements of the intensive care of these patients in Intensive Care Units. However, the comprehensive care is associated with high financial costs [3].

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of intensive care in patients with alcoholic liver disease (ALD) associated with administration of succinate-containing antioxidants Reamberin and Cytoflavin (Research and Production Company «Polysan», Russia).

Materials and Methods

The prospective study involved 150 patients with ALD complicated by II–IV degree hepatic encephalopathy. The patients were randomly divided into three groups of 50 individuals each: in Group 1 patients were administered with Reamberin in combination with conventional

ненной печеночной энцефалопатией (ПЭ) II–IV степени. Пациентов в случайном порядке разделили на три группы по 50 человек: в первой основной группе (1 ОГ) больные дополнительно к традиционной базисной терапии получали реамберин, во второй основной группе (2 ОГ) – цитофлавин, в контрольной группе (КГ) антиоксиданты не применялись. В исследование включили пациентов с АБП класса В ($n=84$) и С ($n=66$) по Чайлду-Пью. Группы были сравнимы по возрасту, полу и степени компенсации синдрома портальной гипертензии. Исследование проводили в четыре этапа. I этап – поступление больного в клинику (1-е сутки), II этап – 3-и сутки, III этап – 6-е сутки, IV этап – 11-е сутки нахождения больного в стационаре.

Методы исследования и лечения больных. Степень ПЭ оценивали по клиническим признакам, объективизацию степени ПЭ и наблюдение за ее динамикой в процессе лечения осуществляли с помощью психометрических тестов: теста символ – число (СЧТ), теста связи чисел (ТСЧ) и теста копирования линий (ТКЛ), отражающих расстройства памяти, интеллекта, координации и пространственной ориентации [19, 20].

Уровень аммиака в венозной крови определяли с помощью микрослайдовой технологии на аппарате VITROS 500 (США). Оценку показателей свободнорадикального окисления (СРО) липидов в сыворотке крови проводили на люминометре фирмы «Диалог» (Россия) с помощью программы <CL3603>. Исследовали СРО липидов и общую антиоксидантную активность (ОАА) по методу Ж. И. Абрамовой и Г. И. Оксенгендлер (1985). Сыворотку крови получали путем центрифугирования цельной крови в течение 10 минут при 3000 об/мин. Для инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в исследуемый материал (0,1 мл плазмы, 0,2 мл фосфатного буфера при $\text{pH}=7,4$ и 0,1 мл 12,5 мМ соли $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$), помещенный в темную камеру люминометра, на 8-м цикле вводили 0,1 мл 3%-ного раствора перекиси водорода с последующей регистрацией хемилуминесценции в течение 50 циклов (1 цикл=0,1 секунды), при 37°C с учетом фоновой хемилуминесценции. Регистрировали следующие параметры: светосумму (S) и интенсивность максимальной вспышки (Φ_{max}), отражающих интенсивность свободнорадикальных процессов, тангенс угла падения кинетической кривой ($\text{tg}\alpha_2$), определяемый по углу наклона касательной к участку падения кинетической кривой и характеризующий скорость снижения интенсивности свечения и, следовательно, ОАА сыворотки крови.

Все исследуемые больные при поступлении госпитализировались в ОРИТ. По мере улучшения состояния, коррекции витальных расстройств, повышения уровня сознания либо перехода ПЭ в I–II степень больные переводились для дальнейшего лечения в общеправительские отделения. В ОРИТ всем больным проводили посиндромную интенсивную терапию: респираторную поддержку (оксигенотерапия, по показаниям – неинвазивная ВИВЛ или ИВЛ), коррекцию волевических, водно-электролитных расстройств, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции дефицита ОЦК или плазменных прокоагулянтов, зондовое энтеральное питание. Всем больным применяли базисную терапию согласно приказу N 404 от 26 мая 2006 г. Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении

basic therapy, in Group 2 patients received Cytoflavin and conventional therapy, whereas patients of the control group (Group 3) did not take any antioxidants (conventional therapy only). The study included patients with ALD Class B ($n=84$) and Class C ($n=66$) in accordance with Child-Pugh classification. The groups did not differ by age, sex and degree of compensation of the portal hypertension syndrome. The study included four phases. Phase I: examinations at admission of a patient to hospital (1st day), Phase II: evaluations on the 3rd day of hospitalization, Phase III – all studies performed on the 6th day of admission, Phase IV – patients observed and tested on the 11th day after admission to the hospital.

The severity of hepatic encephalopathy (HE) was assessed by evaluation of clinical signs and symptoms. Objective assessment of hepatic encephalopathy and its dynamics was carried out with certain psychometric tests: symbol – number test, test of correlation of numbers and test of copying lines, which all reflected the severity of mnemonic, intellectual, coordination and spatial orientation disorders [19, 20].

Ammonia level in the venous blood was identified by a microslide technology deploying VITROS 500 device (USA). Evaluation of free radical oxidation (FRO) of lipids in the serum was performed with the aid of a («Dialogue», Russia) equipped with a software package t<CL3603>. Free radical oxidation of lipids and general antioxidant activity (GAA) were assessed with the method by Zh. I. Abramova and G. I. Oxenhandler (1985). Briefly, blood serum was obtained by centrifugation of whole blood for 10 minutes at 3000 rpm. For initiation of lipid peroxidation (LPO), the investigated material (0.1 ml of plasma, 0.2 ml of phosphate buffer at $\text{pH}=7.4$ and 0.1 ml of 12.5 mM $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) was transferred to a dark chamber of the luminometer, and at the 8th cycle 0.1 ml of 3% solution of hydrogen peroxide was added. Chemiluminescence was determined after 50 cycles (1 cycle=0.1 seconds) at 37°C . The following parameters were computed: the sum of chemiluminescent light (S) and intensity of maximal flash (F_{max}), which reflected the free radical processes intensity, $\text{tg}\alpha_2$ of the kinetic curve, defined by the angle of inclination of the tangent to the plot of the fall of the kinetic curve (characteristics of the speed of decrease of the luminescence intensity). The latter parameter reflected GAA values of the blood serum.

On admission all patients were examined by an intensive care doctor. When condition of the patients was improved, their vital disorders and consciousness restored or hepatic encephalopathy was transformed to I–II degree, the patients were transferred to the Internal Medicine Departments for further treatment. All patients were subject of intensive treatment including respiratory therapy (oxygen therapy, non-invasive pulmonary ventilation), improving the volume, water and electrolyte insufficiencies, infusion and transfusion therapy to control the deficit of circulation blood volume or plasma procoagulants as well as enteral tube feeding. The patients had basic therapy administered in accordance with official regulations of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Doses and modes of administration in the main groups (Group 1 and Group 2) were prescribed according to recommendations of the drug manufacturer (Production Corporation «Polysan», Russia). Group 1 patients were intravenously (i.v.) infused with 1.5% solution of 400 ml of

Таблица 1. Динамика показателей психометрического тестирования больных.
Table 1. Dynamics of indicators of psychometric testing.

Indicators	Groups	Values of indicators at different phases of the study, ($M \pm SD$)			
		1	2	3	4
TNA, c	C	128.9±65.4	136±54.2	117±76.2	93.6±43.5
	1	141.7±65.5	109.7±66.1	94.5±55.2	76.67±37.6*
	2	131.7±65.47	91.6±24.5	88.1±33.2*	65.8±27.2**
TCL, c	C	166.8±36.5	172.3±12.9	123.8±45.6	90.8±32.8*
	1	185.8±36.5	99.2±34.6	78.1±23.8*	80.8±32.8*
	2	195.83±36.5	121.6±56.2	88.5±23.2	54.8±56.9**
SNT, c	C	565.8±32.8	682.4±28.1	543.2±56.3	313.8±71.1
	1	464±26.3	404.3±23.1	340.3±17.7	255.3±81.3*
	2	600.8±32.8	428.2±62.4	282.3±25.5*	155±34.9**

Note: TNA – test of number associations; TCL – test of copying lines; SNT – symbol and numerical test. For Tables 1, 2: C – control group; 1 – 1st experimental group; 2 – 2nd experimental group. * – $P < 0.05$ compared to the control group; ** – $P < 0.01$ compared to the control group.

Примечание: для таблиц 1, 2: Indicators – показатели; Groups – группы; Values of indicators at different phases of the study – значения показателей на этапах исследования; C – контрольная группа; 1 – 1-я основная группа; 2 – 2-я основная группа. TNA – тест связи чисел; TCL – тест копирования линий; SNT – символично-числовой тест. * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы; ** – $p < 0,01$ относительно контрольной группы.

стандарта медицинской помощи больным с алкогольным, первичным, вторичным и неуточненным билиарным, другими неуточненными циррозами печени».

У больных основных групп использовали дозы и режим введения антиоксидантных препаратов, рекомендованные производителем (НПО «Полисан», Россия). Больным 1-й основной группы вводили 1,5%-ный раствор реамберина внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки, а пациентам 2-й основной группы – цитофлавин по 10 мл на 100 мл раствора 5% глюкозы 1 раз в сутки, в течение 10 дней.

Для характеристики полученных данных использовали критерии описательной статистики. Для выявления достоверности различий между группами использовали дисперсионный анализ по методу Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Обсуждение

По данным психометрического тестирования отмечали снижение времени, затраченного на выполнение теста связи чисел, теста копирования линий и символично-числового теста, более выраженные у больных второй исследуемой группы (табл. 1).

До начала исследования у всех пациентов с печеночной энцефалопатией уровень аммиака в венозной крови был повышен, но не более чем в 2–3 раза от нормальных показателей, что согласуется с литературными данными об уровне аммониемии при циррозе печени [11, 12, 17, 18]. В нашем исследовании концентрация аммиака в плазме крови не коррелировала со степенью печеночной энцефалопатии. Тем не менее, не выявлено ни одного пациента с манифестной печеночной энцефалопатией на фоне алкогольной болезни печени с нормальным содержанием аммиака в венозной крови, что свидетельствует о важной патогенетической роли гипераммониемии. Реамберин не оказывал влияния на плазменную концентрацию аммиака у боль-

Реамберин once a day, while patients of Group 2 were administered i.v. with 10 ml to 100 ml 5% glucose Cytoflavin, once a day, for 10 days.

Descriptive statistics criteria were applied for assessment of the obtained data. Fisher's method was used to evaluate the validity of differences between the groups. The critical level of validity to confirm the hypotheses statistically was 0.05.

Results and Discussion

Psychometric testing demonstrated that improvement in hepatic encephalopathy manifestations such as reduction in time spent on test with numbers, copying lines and symbolic-numerical test were more pronounced in patients Group 1 (Table 1).

Before the studies ammonia levels in venous blood was elevated in all hepatic encephalopathy patients, but it was not as high as 2–3-fold than in norm, which was consistent with the literature data on the level of ammonemia in patients with liver cirrhosis [11, 12, 17, 18]. In our study, the concentration of ammonia in plasma did not correlate with the severity of hepatic encephalopathy. However, no patient with manifested hepatic encephalopathy accompanied by alcoholic liver disease with normal ammonia level in the venous blood was revealed, confirming an important pathogenetic role of hyperammonemia in the course of the disease. Reamberin had no effect on plasma ammonia concentration in alcoholic liver disease patients. When using Cytoflavin at Phase IV, in patients of Group 1 the level of ammonemia was significantly decreased, in some cases (38.6 per cent) it reached normal values (Fig. 1).

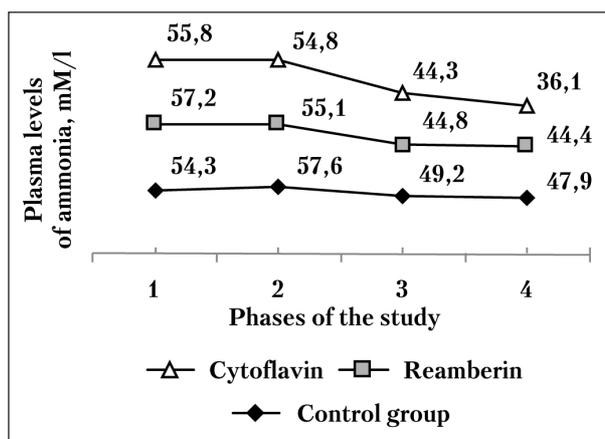
The phenomenon can be explained by a balanced composition of Cytoflavin (succinate, nicotinamide, riboflavin and riboxin) including antioxidants and predecessor of adenosine triphosphate (ATP). It has been demonstrated earlier that the drug stimulates energy production in cells, improves

ных алкогольной болезнью печени. При использовании цитофлавина на IV этапе исследования у больных второй основной группы достоверно уменьшалась аммониемия, в ряде случаев (38,6%) достигая нормальных значений (рисунок).

Данный факт можно объяснить сбалансированным составом цитофлавина (сукцинат, никотинамид, рибоксин и рибофлавин), включающим антиоксиданты и предшественник АТФ. Препарат стимулирует энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Кроме того, он активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах гамма-аминомасляной кислоты через шунт Робертса [18].

У всех пациентов регистрировали повышенную интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов и низкую общую антиоксидантную активность, что говорит о выраженных нарушениях оксидативного статуса, т.е. о проявлении оксидативного дистресса. Начиная с третьего этапа исследования у больных обеих основных групп отмечали статистически значимое изменение параметров системы ПОЛ-АОС: снижение показателя Φ_{\max} и рост $tg\alpha$, что отражает уменьшение интенсивности СРО липидов и нарастание антиоксидантной защиты. На заключительном этапе исследования выявляли достоверные отличия показателя Φ_{\max} у больных обеих исследуемых групп как относительно контрольной группы, так и показателей первого этапа. Параметры скорости обрыва СРО ($tg\alpha$) и общей АОА ($S_{\text{общ}}$) имели статистически значимые отличия от значений первого этапа и контрольной группы в первой и второй основных группах больных. Показатель $tg\alpha$ уменьшился у больных в контрольной группе относительно первого этапа исследования, отличия его от аналогичного показателя в обеих исследуемых группах не были статистически достоверны. Причем наибольшее корригирующее влияние на систему ПОЛ-АОС оказывал препарат цитофлавин, что, вероятно, связано с его антигипоксическим действием, влиянием на процессы энергообразования в клетке, уменьшением продукции свободных радикалов и восстановлением активности ферментов системы антиоксидантной защиты организма (табл. 2).

Длительность нахождения в ОРИТ у пациентов первой основной группы составила в среднем на 3 суток, а второй основной — на 5 суток меньше, чем в контрольной группе. Частота рецидивов клинически выраженной ПЭ у больных контрольной группы была выше через 3, 6 и 12 месяцев после проведенного лечения. На основании полученных данных можно заключить, что длительность клинической ремиссии до наступления очередной манифестации ПЭ у больных АБП в



Влияние терапии на плазменный уровень аммониемии у больных на этапах исследования.

Effect of therapy on plasma levels of ammonemia at various phases of the study.

Примечание: Plasma levels of ammonia, mM/l — концентрация аммиака в плазме, mM/л; Phases of the study — этапы исследования; Citoflavin — цитофлавин; Reamberin — реамберин; Control group — контрольная группа.

processes of utilization of oxygen by body tissues, restores activity of enzymes of antioxidant protection, activates intracellular protein synthesis, promotes utilization of glucose, fatty acids and resynthesis in neurons of gammaaminobutyric acid through the Roberts' shunt [18].

All patients had an increased intensity of free radical oxidation of lipids and low general antioxidant activity, which both indicate severe disorders of oxidation, i.e. oxidative distress. In the third phase of the study patients of both main groups demonstrated a statistically significant variation in parameters of the peroxidation of lipids (POL)-antioxidant system (AOS): decrease in F_{\max} and elevation of $t\ tg\alpha$, reflecting the reduction of the intensity of the free radical oxidation of lipids and activation of antioxidant protection. At the final phase of the study significant differences in the rates of the two main groups as compared to the control group and the indicators of the first stage were revealed. Parameters of the break of free radical oxidation ($tg\alpha$) and general antioxidant activity (GAA) had statistically significant differences from the values of first phase and the control group in the first and second main groups of patients. Indicator $tg\alpha$ decreased in patients of the control group relatively to the first phase of the study, its differences from the similar rate in both groups were not statistically valid. The greatest correcting effect on the system of POLAOS was provided by the drug Cytoflavin. This effect must be due to its antihypoxic capabilities, increased energy production due to reduced level of ROS release, and an ability to restore the activity of enzymes of the antioxidant defense system (Table 2).

Period of stay at the Department of Intensive Care in patients from Group 1 averaged 3 days, in

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Таблица 2. Динамика показателей СРО и АОА плазмы крови.
Table 2. Dynamics of indicators of FRO and AOA in blood plasma.

Indicators	Groups	Values of indicators at different phases of the study, ($M \pm SD$)			
		1	2	3	4
F_{\max} , standard units	C	7519.4±322.4	8104.0±469.9	6527.1±880	6292.3±497.2
	1	8345.6±1373.2	6473.5±945.7	3263.4±354.2*	3435.0±678.4*
	2	8213.3±409.8	4245±434.2	3876±342.5*#	2450±122.5*#
$tg \alpha$	C	96.8±122.2	92.6±113.7	90.7±126.4	80.3±131.8
	1	100.3±78.4	103.8±76.8	190.5±45.7*	221.2±84.1x
	2	103.4±100.1	115.4±76.2	254.7±67.5*#	313.9±48.2*#
S_{general} , standard units	C	13.5±1.6	12.7±1.8	13.1±0.9	10.4±4.0
	1	12.7±1.4	12.6±1.3	10.8±2.1	9.1±1.8
	2	15.70±7.7	11.31±1.6	9.28±1.2	8.37±1.6

Note: F_{\max} – maximum intensity of slow flash; $tg \alpha$ – the tangent of the angle of hade of the kinetic curve; S_{general} – total light sum of the sample illumination. * – $P < 0.05$ compared to the control group; # – $P < 0.05$ compared to the first main group.

Примечание: F_{\max} , standard units – максимальная интенсивность медленной вспышки, условные единицы; $tg \alpha$ – тангенс угла падения кинетической кривой; S_{general} – общая светосумма свечения пробы. * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы; # – $p < 0,05$ относительно 1 основной группы.

обеих основных группах оказалась выше относительно пациентов контрольной группы. При изучении летальности больных АБП в исследуемых группах на этапах исследования выявлено, что общий показатель летальности был выше в контрольной группе. На втором этапе исследования обнаружено значимое различие по показателю летальности между контрольной и обеими основными группами. Статистически значимых различий по показателю летальности между первой и второй основными группами мы не обнаружили.

Выводы

1. Под влиянием антиоксидантной терапии наблюдается достоверное уменьшение клинических проявлений печеночной энцефалопатии: улучшение когнитивных функций, памяти, что проявляется в снижении времени, затраченного на выполнение психометрических тестов. Более выраженное улучшение наблюдается у пациентов, получавших цитофлавин.

2. Реамберин не оказывает влияния на плазменную концентрацию аммиака у больных алкогольной болезнью печени. При использовании цитофлавина достоверно уменьшается аммониемия, в ряде случаев (38,6%) достигая нормальных значений.

3. Наибольшее корригирующее влияние на систему ПОЛ-АОС оказывает препарат цитофлавин, что позволяет рекомендовать его для коррекции оксидативного статуса у больных алкогольной болезнью печени.

4. Длительность нахождения в ОРИТ у группы пациентов, получавших реамберин, была в среднем на 3 суток, а в группе, где применяли цитофлавин, на 5 суток меньше, чем в контрольной группе. Продолжительность клинической ремиссии ПЭ у больных АБП в обеих основных группах оказалась выше относительно пациентов кон-

Group 2 it was 5 days shorter compared to the control group. The recurrence rate of symptomatic PE in patients of the control group was higher in 3, 6 and 12 months following the treatment. On the basis of the obtained data we can conclude that the duration of clinical remission before appearance of new manifestations of hepatic encephalopathy in ALD patients of groups I and II was longer compared to the control group. Mortality rate in patients with alcoholic liver disease was higher in the control group. At the second phase of the study significant difference in terms of mortality between the control and the two main groups were identified. There were no difference in mortality between patients of groups I and II.

Therapy of hepatic encephalopathy currently used in practical medicine and aimed to reduce of hyperammonemia as well as decrease in inhibitory processes in the central nervous system has been disclosed to have rather low efficiency and does not take into account all potential links to its pathogenesis [11, 12, 14–16]. Chronic alcohol consumption has been determined to contribute to the destruction of the lipid layer of cellular membranes with formation of free radicals, which can result in imbalance in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection [4–6, 8, 10].

Activation of free radical oxidation in the brain tissue leads to the damage of bloodbrain barrier, brain edema and neuronal death [5, 10, 11]. Failure of traditional methods to control multiple alterations of organ functions in ALD patients and impact of ROS generation and chronic tissue hypoxia on mechanisms of neuron and astrocytes damages demonstrate the urgency of seeking new approaches to treat ALD. The administration of succinate-containing antioxidants have demonstrated capabilities to control energy metabolism disorders at the mitochondrial level by increasing both the efficiency of oxygen utilization within the tricarboxylic acid cycle

трольной группы, а общий показатель летальности был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Заключение

Существующая в настоящее время медикаментозная терапия ПЭ, направленная на снижение гипераммониемии и уменьшение тормозных процессов в ЦНС, не является в достаточной степени эффективной и не охватывает всех известных звеньев ее патогенеза [11, 12, 14–16]. Установлено, что при хроническом употреблении алкоголя происходит разрушение липидного слоя мембран клеток с образованием свободных радикалов, что ведет к дисбалансу в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма [4–6, 8, 10]. Активация свободнорадикального окисления в тканях головного мозга ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера, отеку головного мозга и гибели нейронов [5, 10, 11]. Невершенство традиционных методов терапии ПЭ при АБП, доказанная роль оксирадикальной активации и хронической гипоксии тканей в механизмах повреждения нейронов и астроцитов диктуют необходимость поиска новых подходов к ее изучению и лечению. Одним из возможных путей решения указанной проблемы является использование сукцинатсодержащих антиоксидантов, способных корректировать нарушения энергетического обмена клеток на уровне митохондрий посредством повышения эффективности использования кислорода для продукции макроэргических соединений в цикле трикарбоновых кислот и повысить устойчивость органов и систем организма в целом к недостатку кислорода [5, 7, 18].

Применение антиоксидантов при алкогольной болезни печени, являющейся по своей сути хронической мультиорганной патологией, оказывает благотворное воздействие на процессы тканевого метаболизма, клеточное дыхание, снижает энергетический дефицит астроглии и нейтроцитов. Все это приводит к уменьшению тканевой гипоксии, повышает утилизацию кислорода клетками и в результате нормализует высшие корковые функции. На фоне антиоксидантной терапии у больных алкогольной болезнью печени, в отличие от стандартного лечения, происходит достоверное улучшение когнитивных и моторных функций, снижаются проявления гепатоцеллюлярной дисфункции и оксидативного дистресса, нормализуются показатели антиоксидантной защиты организма.

Подводя итоги комплексной оценки результатов всех проведенных исследований, следует сформулировать заключение о патогенетической обоснованности и высокой клинической эффективности сукцинатсодержащих антиоксидантов (реамберина и цитофлавина) в интенсивной терапии энцефалопатии у больных алкогольной болезнью печени.

and e body resistance to oxygen deficiency [5, 7, 18]. These data demonstrated their for potential to treat diseases associated with oxidative distress.

ALD is considered as a chronic polyorganic failure-associated disorder because of chronic alcoholic intoxication that induces oxidative distress. Abrogation of the latter might result in a beneficial effect on tissue metabolism, cellular respiration and reduction of an energy deficit in astroglia and neurons, decrease in tissue hypoxia, better utilization of oxygen by cells and normalization of cortical functions. In our study, antioxidant therapy, in contrast to the conventional treatment, in ALD patients resulted in significant improvement in cognitive and motor function, hepatocellular function through limiting the oxidative distress partly due to strengthening the antioxidant defense system. The study demonstrated high clinical efficacy of succinate-containing antioxidants (Reamberin and Cytoflavin) in intensive care of encephalopathy in ALD patients.

Conclusion

1. Antioxidant therapy resulted in a significant improvement of clinical signs of hepatic encephalopathy: improvement of cognitive functions and memory, manifested as decrease in the time spent on psychometric tests. Most significant improvement was revealed in the group of patients treated with Cytoflavin.

2. Antioxidant therapy resulted in stable normalization of bilirubinemia and enzyme levels demonstrating hepatoprotective properties of Reamberin and Cytoflavin.

3. Reamberin possessed no effect on plasma concentration of ammonia in patients with alcoholic liver disease. To the contrary, administration of Cytoflavin resulted in significantly decreased ammonemia; in 38.6% cases normal values of ammonium were determined.

4. Cytoflavin exerted maximum positive effect on recovery of POLAOS values. This drug is recommended to control oxidative status in ALD patients.

5. Period of stay at the Department of Intensive Care in the group of patients treated with Reamberin was about 3 days, and in the group of patients administered with Cytoflavin the duration of ICU stay was 5 days shorter than in the control group. Duration of clinical remission of hepatic encephalopathy in patients with ALD in both main groups was longer compared to the control group, and the overall case mortality rate was significantly lower compared to control group. No differences in the duration of clinical remission and the mortality rates were revealed in patients receiving Cytoflavin or Reamberin.

Литература

1. Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. *Арх. патологии.* 2004; 66 (4): 3–9. PMID: 15449679
2. Антонян А.А., Кашкина Е.И., Лякишева Р.В. Современные представления об алкогольной болезни печени. *Саратовский науч.-мед. журнал.* 2010; 6 (2): 317–322.
3. Хорошилов С.Е., Половников С.Г., Асташев В.Л., Скворцов С.В., Кудряшов С.К., Хазанов А.И. Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007; 17 (2): 57–62.
4. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 12 (4): 21–25.
5. Мороз В.В. Стратегия и тактика применения антигипоксантов при критических состояниях. В кн.: Мороз В.В. (ред.). *Фундаментальные проблемы реаниматологии.* т.5. Исторические аспекты и общие проблемы реаниматологии. М.: ФГБНУ НИИОР; 2014: 56–62.
6. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Журавлева А.С. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени. *Биомедицинская химия.* 2013; 59 (4): 452–458. PMID: 24502143
7. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. СПб.: Информ – Навигатор; 2010: 916.
8. Ha H.L., Shin H.J., Feitelson M.A., Yu D.Y. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6035–6043. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6035>. PMID: 21182217
9. Shinde A., Ganu J., Naik P., Sawant A. Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease. *Biomedical Research.* 2012; 23 (1): 105–108.
10. Голубев А.М., Сундуков Д.В., Баширова А.Р., Голубев М.А. Морфологические изменения головного мозга при острых комбинированных отравлениях азалептином и этиловым алкоголем. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 31–36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-31>
11. Lemberg A., Fernández M.A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Ann. Hepatol.* 2009; 8 (2): 95–102. PMID: 19502650
12. Seyan A.S., Hughes R.D., Shawcross D.L. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J. Gastroenterol.* 2010; 26 (27): 3347–3357. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i27.3347>. PMID: 20632436
13. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (5): 537–547. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x>. PMID: 20002027
14. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology.* 2011; 53 (4): 1372–1376. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24228>. PMID: 21480337
15. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J. Hepatology.* 2011; 54 (5): 1030–1040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.015>. PMID: 21145874
16. Bismuth M., Funakoshi N., Cadranel J.F., Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23 (1): 8–22. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283417567>. PMID: 21099434
17. Montagnese S., Biancardi A., Schiff S., Carraro P., Carlà V., Mannaioni G., Moroni F., Tono N., Angeli P., Gatta A., Amodio P. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011; 53 (2): 558–566. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24043>. PMID: 21274876
18. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения Цитофлавина в современной клинической практике. Методические рекомендации. СПб.: Тактик – Студио; 2010: 80.
19. Буеверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2012; 6: 3–10.
20. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (2): 98–106.

Поступила 21.08.2015

References

1. Paukov V.S., Erokhin Yu.A. Patologicheskaya anatomiya pyanstva i alkogolizma. [Pathologic anatomy of hard drinking and alcoholism]. *Arkhiv Patologii.* 2004; 66 (4): 3–9. PMID: 15449679. [In Russ.]
2. Antonyan A.A., Kashkina E.I., Lyakisheva R.V. Sovremennye predstavleniya ob alkogolnoi bolezni pecheni. [New data on alcoholic liver disease]. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal.* 2010; 6 (2): 317–322. [In Russ.]
3. Khoroshilov S.E., Poloznikov S.G., Astashev V.L., Skvortsov S.V., Kudryashov S.K., Khazanov A.I. Ostraya (molnienosnaya) i ostraya/khronicheskaya pechenochnaya nedostatochnost: vozmozhnosti korrektsii albuminovyim dializom na apparate MARS. [Acute (fulminant) and acute/chronic hepatic failure: potential for correction by albumin dialysis with MARS device]. *Rossiiskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2007; 17 (2): 57–62. [In Russ.]
4. Bueverov A.O. Oksidativnyi stress i ego rol v povrezhdenii pecheni. [Oxidative stress and its role in liver injury]. *Rossiiskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2002; 12 (4): 21–25. [In Russ.]
5. Moroz V.V. Strategiya i taktika primeneniya antigipoksanтов pri kriticheskikh sostoyaniyakh. V kn.: Moroz V.V. (red.). *Fundamentalnye problemy reanimatologii.* t.5. Istoricheskie aspekty i obshchie problemy reanimatologii. M.: FGBNU NIOR; 2014: 56–62.
6. Panchenko L.F., Davydov B.V., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Zhuravleva A.S. Okislitelnyi stress pri alkogolnoi bolezni pecheni. [Oxidative stress in alcoholic liver disease]. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2013; 59 (4): 452–458. PMID: 24502143. [In Russ.]
7. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. Metabolicheskie korrektoory gipoksii. [Metabolic correctors of hypoxia]. Sankt-Peterburg: Inform – Navigator; 2010: 916. [In Russ.]
8. Ha H.L., Shin H.J., Feitelson M.A., Yu D.Y. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6035–6043. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6035>. PMID: 21182217
9. Shinde A., Ganu J., Naik P., Sawant A. Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease. *Biomedical Research.* 2012; 23 (1): 105–108.
10. Golubev A.M., Sundukov D.V., Bashirova A.R., Golubev M.A. Morfologicheskie izmeneniya golovnoy mozga pri ostryykh kombinirovannykh otravleniyakh azaleptinom i etilovym alkogolem. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Brain morphological changes in acute combined intoxication with asaleptin and ethyl alcohol. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (6): 31–36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-31>. [In Russ.]
11. Lemberg A., Fernández M.A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Ann. Hepatol.* 2009; 8 (2): 95–102. PMID: 19502650
12. Seyan A.S., Hughes R.D., Shawcross D.L. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J. Gastroenterol.* 2010; 26 (27): 3347–3357. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i27.3347>. PMID: 20632436
13. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (5): 537–547. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x>. PMID: 20002027
14. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology.* 2011; 53 (4): 1372–1376. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24228>. PMID: 21480337
15. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J. Hepatology.* 2011; 54 (5): 1030–1040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.015>. PMID: 21145874
16. Bismuth M., Funakoshi N., Cadranel J.F., Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23 (1): 8–22. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283417567>. PMID: 21099434
17. Montagnese S., Biancardi A., Schiff S., Carraro P., Carlà V., Mannaioni G., Moroni F., Tono N., Angeli P., Gatta A., Amodio P. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011; 53 (2): 558–566. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24043>. PMID: 21274876
18. Afanasyev V.V., Lukyanova I.Yu. Osobennosti primeneniya Tsitoflavina v sovremennoy klinicheskoy praktike. Metodicheskie rekomendatsii. Sankt-Peterburg: Taktik – Studio; 2010: 80. [In Russ.]
19. Bueverov A.O. Patogeneticheskie osnovy pechenochnoy entsefalopatii: fokus na ammiak. [Pathogenic bases of hepatic encephalopathy: focus on ammonia]. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2012; 6: 3–10. [In Russ.]
20. Zakharov V.V. Neiropsikhologicheskie testy. Neobkhodimost i vozmozhnost primeneniya. [Neuropsychological tests. Necessity and possibilities of implementation]. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (2): 98–106. [In Russ.]

Submitted 21.08.2015