

Д. А. Копытов<sup>1,2</sup>, Л. И. Кудин<sup>1</sup>, А. В. Копытов<sup>2</sup>, О. Б. Зельманский<sup>3</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ С УЧЕТОМ МАРКЕРОВ ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»<sup>1</sup>,  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>,  
УО «Белорусский государственный университет информатики  
и радиоэлектроники»<sup>3</sup>

Маркеры биохимического состояния при алкогольной зависимости могут дать клиницистам объективные данные о последствиях употребления алкоголя или способствовать оптимальному контролю лечению. В статье представлены данные проведенного исследования. Цель исследования заключалась в оценке эффективности применения методов нормоксической лечебной компрессии (НЛК) и гипербарической оксигенации (ГБО) в сочетании со стандартизированной терапией лекарственными средствами (СТЛС) при купировании синдрома отмены алкоголя на основании биологических маркеров алкогольной интоксикации. Обследовано 3 группы пациентов в состоянии отмены алкоголя средней степени тяжести. Две группы сравнения получали СТЛС в сочетании с НЛК и ГБО, одна группа только СТЛС. Исследовались общие биологические маркеры алкогольной интоксикации. Определены некоторые специфические тенденции влияния на динамику уровней биохимических маркеров алкоголизации при синдроме отмены алкоголя на фоне применения методов кислородотерапии в комплексном лечении СОА, по сравнению со стандартизированными методами фармакотерапии.

**Ключевые слова:** синдром отмены алкоголя, лечение, гипербарическая оксигенация, нормоксическая лечебная компрессия, гепато-билиарная система.

D. Kapytau, L. Kudin, A. Kapytau, O. B. Zelmansky

## ESTIMATION OF EFFICIENCY OF COMPLEX TREATMENT ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME TAKING INTO ACCOUNT MARKERS OF HEPATO-BILIARY SYSTEM

Markers of the biochemical state of alcohol dependence can give clinicians objective data on the consequences of drinking alcohol or contribute to optimal treatment control. The article presents data from the study. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the use of methods of normoxic therapeutic compression (NTC) and hyperbaric oxygenation (HBO) in combination with standardized drug therapy (SDT) in stopping alcohol withdrawal syndrome based on biological markers of alcohol intoxication. Three groups of patients in a state of moderate alcohol withdrawal were examined. Two comparison groups received SDT in combination with NTC and HBO, one group only SDT. The general biological markers of alcohol intoxication were investigated. Some specific tendencies of influence on the dynamics of the levels of biochemical markers of alcoholization in alcohol withdrawal syndrome against the background of the use of oxygen therapy methods in the complex treatment of alcohol withdrawal syndrome are identified, compared with standardized methods of pharmacotherapy.

**Key words:** alcohol withdrawal syndrome, treatment, normoxic therapeutic compression, hyperbaric oxygenation, hepatobiliary system.

В современной клинической практике диагноз связанных с алкоголем расстройств обычно зависит от самоотчета пациента. Хотя достоверность самоотчетов является относительно точным критерием употребления алкоголя, сочетание клинических

биологических маркеров с показателями AUDIT может быть полезным в клинических условиях. Положительное прогностическое значение 17,3% при оценке синдрома отмены алкоголя (СОА) по AUDIT от 8 или более баллов, увеличивается до 47,1% при исполь-

зовании его в сочетании, по крайней мере, с двумя разными биологическими маркерами, включая MCV, AST, ALT и GGT [7].

Любая биологическая характеристика, которая может быть объективно измерена и надежно указывает на предрасположенность к конкретному состоянию, наличие или развитие патологического состояния, может рассматриваться, как биомаркер. Маркеры биохимического состояния при алкогольной зависимости (АЗ) могут дать клиницистам объективные данные о последствиях употребления алкоголя или способствовать оптимальному контролю лечения. В настоящее время нет биомаркеров, которые могли бы напрямую идентифицировать АЗ или связанных с ней проблем. Большая часть базовых биологических маркеров в исследованиях у лиц с АЗ была сосредоточена на поиске клинически полезных биомаркеров употребления алкоголя, которые могут определить время и интенсивность употребления алкоголя человеком. Большое значение имеет определение дополнительных маркеров для оценки эффективности лечения, которые могут предоставить важную информацию о степени употребления алкоголя пациентом, риске возникновения осложнений и побочных эффектах, связанных с употреблением алкоголя [10].

АЗ сопровождается существенными изменениями биохимических параметров: АлДГ, АЛТ и АСТ, креатининкиназы, триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой плотности, мочевой кислоты и др. Современные биомаркеры для верификации употребления алкоголя включают в себя углевод-дефицитный трансферрин (CDT), гаммаглутамил-трансферазу (ГГТ), аспаратаминотрансферазу (АсАТ), аланинаминотрансферазу (АлАТ), средний корпускулярный объем эритроцита (MCV), прямые измерения этанола в крови и выдыхаемом воздухе, метаболиты этанола. Определение CDT является наиболее чувствительным и специфичным тестом для выявления употребления алкоголя в более поздние сроки, а также наличия проблем АЗ. При использовании по отдельности эти тесты

являются только умеренно чувствительными, но их совместное использование значительно ее улучшает без заметного снижения специфичности [6]. Широкий спектр лекарственных средств влияет на уровень ГГТ, особенно те, которые влияют на микросомальные ферменты. Различные состояния желчевыводящих путей или печени могут влиять на уровень ГГТ, включая гепатостаз при сердечной недостаточности, нарушения при диабете и панкреатите.

АсАТ/АлАТ и MCV часто используются в клинической практике для выявления алкогольной интоксикации, но они менее чувствительны и специфичны для установления факта употребления алкоголя в больших количествах, чем ГГТ. Отношение АсАТ/АлАТ является полезным показателем для отличия неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) от алкогольного заболевания печени (соотношение  $1$  указывает на НАСГ, а значения  $>1$  – на алкогольное заболевание печени. Однако считается, что отношение АсАТ/АлАТ является показателем распространенного алкогольного заболевания печени, а не чрезмерного потребления алкоголя [8]. Поскольку продолжительность жизни эритроцита составляет около 120 дней, то для изменений уровней MCV может потребоваться несколько месяцев употребления алкоголя. Периоды полувыведения из плазмы ГГТ, MCV и CDT составляют, соответственно, 4 недели, 2–3 месяца и 14–16 дней.

Из более современных сывороточных маркеров, как возможных кандидатов в маркеры АЗ или тяжелого употребления алкоголя, следует отметить фактор, полученный из пигментного эпителия (ФПЭ), который был обнаружен у умеренно и тяжело постоянно пьющих, но не у здоровых людей без злоупотребления алкоголем в анамнезе. Повышение N-концевого циркулирующего нейrogормона про-BNP, который также является маркером сердечной дисфункции, был обнаружен у пациентов с АЗ. Повышенный его уровень отсутствовал и значительно снижался после терапии COA. Этилглюкуронид (ЭГ) и этил-

сульфат (ЭС), прямые метаболиты этанола, могут показывать даже на незначительное употребление алкоголя в течение 80 часов после выведения алкоголя из организма. Известно, что этиловые эфиры жирных кислот (ЭЭЖК) являются прямыми маркерами употребления алкоголя и часто исследуются в образцах волос и поверхности кожи. Наивысшее значение ЭЭЖК/кожного жира выявляется через 7–9 дней после многодневного употребления алкоголя. Фосфатидилэтанол (ФЭ) представляет собой глицерофосфолипидный гомолог, содержащий аминспирт с фосфолипазой D. Поскольку образование ФЭ специфически зависит от этанола, диагностическая специфичность ФЭ, как биомаркера этанола, теоретически составляет 100%, а его период полураспада в крови примерно 4 дня. Количество потребляемого алкоголя сильно коррелирует с концентрацией ФЭ в крови. Таким образом, ФЭ, является более чувствительным индикатором потребления алкоголя, чем традиционные маркеры алкоголя, такие как CDT, GGT и MCV [9].

Несмотря на то, что биомаркеры широко не используются в специализированных программах лечения алкоголя, они могут быть полезны для выявления рецидивов. CDT значительно более чувствителен, чем ГГТ для выявления рецидивов, а их сочетание еще более успешно в мониторинге рецидивов у пациентов с АЗ [5]. Из-за своей способности обнаруживать небольшое количество алкоголя, с помощью ЭГ/ЭС в моче можно потенциально контролировать рецидив у пациентов в активных программах лечения. Однако измерение ФЭ в цельной крови является более чувствительным биомаркером по сравнению с CDT в сыворотке крови для выявления рецидивов употребления алкоголя, поскольку тест ФЭ позволяет обнаружить более низкие уровни потребления. Периоды полураспада для общего ФЭ и для CDT оцениваются в 3,5–9,0 дней (в среднем 6,1) и 8,5–15 дней (в среднем 12,6), соответственно.

Течение СОА и алкогольных психозов сопровождается нарастанием активности АСТ,

АЛТ, ГГТ, снижением общего белка и альбуминов плазмы крови. При алкогольном делирии биохимические показатели отражают более тяжелое состояние посталкогольной интоксикации, а психотические расстройства наблюдаются на высоте нарастания активности АСТ, АЛТ, снижения ГГТ, общего белка плазмы крови и мочевины. Выраженность метаболических нарушений и соответствующие им изменения биохимических показателей сопряжены с тяжестью абстинентных расстройств и степени проявления симпатоадреналовой гиперактивности. Редукция симптоматики алкогольного делирия коррелирует с ростом уровня глюкозы, общего белка и приближения белково-альбуминовой диссоциации к 60%. Течение осложненного СОА сопровождается гиперферментацией АСТ, АЛТ и ГГТ, которое носит не цитолитический, а адаптивный характер с развитием белково-альбуминовой диссоциации. Высокий уровень коэффициента де Ритиса отражает катаболический тип метаболизма при СОА [1].

Редукция проявлений СОА сопровождается восстановлением биохимических показателей плазмы крови с нарастанием концентрации общего белка и альбумина, снижением концентрации мочевины и билирубина, нормализацией активности АСТ, АЛТ и ГГТ, снижением коэффициента де Ритиса. При этом повышенная активность тканевых ферментов на начальных этапах ремиссии указывает на неустойчивость терапевтического эффекта с высоким риском рецидива, коморбидными аффективными нарушениями и первичным патологическим влечением к алкоголю [1].

Проведенные исследования не дают конкретного руководства по выбору типов лабораторной диагностики для контроля лечения, особенно с учетом позиции цена/качество, поэтому они продолжают обсуждаться.

**Цель:** произвести оценку эффективности методов НЛК и ГБО в сочетании со стандартизированной терапией при купировании синдрома отмены алкоголя на основании биологических маркеров гепато-билиарной системы (ГБС) для оптимизации лечебного процесса.

**Задачи** исследования:

1) изучить динамику показателей биологических маркеров ГБС посталкогольной интоксикации при лечении СОА стандартизированной терапией лекарственными средствами (СТАС);

2) изучить динамику показателей биологических маркеров ГБС посталкогольной интоксикации при лечении синдрома отмены алкоголя методами НЛК и СТАС;

3) изучить динамику показателей биологических маркеров ГБС посталкогольной интоксикации при лечении синдрома отмены алкоголя СТАС и ГБО;

4) провести сравнительный анализ эффективности применения СТАС и комбинированных методов СТАС в сочетании с методами кислородотерапии;

5) обосновать необходимость комбинированного лечебного воздействия СТАС в сочетании с методами кислородотерапии при купировании синдрома отмены алкоголя с объективизацией, посредством анализа биологических маркеров ГБС.

**Материалы и методы.** Обследовано 160 пациентов в состоянии отмены алкоголя. Все пациенты страдали АЗ и находились на стационарном лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»: 62 человека прошли ГБО (ГС2) и 56 НЛК (ГС1) вместе со СТАС, 42 – только СТАС в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи (КГ). Средний возраст пациентов в исследуемых группах не имел статистически значимых отличий и составил, соответственно: в ГС1 –  $38,3 \pm 1,3$  лет; в ГС2 –  $40,2 \pm 1,3$  лет; в КГ –  $38,8 \pm 1,3$  лет. У каждого пациента исследованы: клинические, биохимические параметры в динамике. Основные клинические характеристики синдрома отмены анализировались ежедневно. В представленной выборке из сельской местности 39,7%, из городской 60,3%. По уровню образования: среднее – 30,6%; среднее-специальное – 56,5%; высшее – 12,9%. Исследуемые группы не отличались между собой по количеству лиц

(внутри каждой из групп) с наличием хронических соматических заболеваний: в КГ – 19,4%; в ГС2 – 17,1%; в ГС1 – 12,5%. Не было отличий между группами по долевого внутригрупповому распределению лиц, с наличием в анамнезе опыта длительного приема лекарственных средств: в КГ – 25%; в ГС2 – 17,1%; в ГС1 – 12,5%. В исследуемых группах имелись пациенты, страдающие гепатитами: в КГ – 5,8%; в ГС2 – 17,1%; в ГС1 – 6,3%. Курили: в КГ – 94,1%; в ГС2 – 97,1%; в ГС1 – 56,3%. Среди участников исследуемых групп не было субъектов, употреблявших ранее и на момент поступления другие психоактивные вещества, кроме алкоголя. Стаж употребления алкоголя в группах: в КГ –  $17,6 \pm 2,2$  лет; в ГС2 –  $20,9 \pm 2,6$  лет; в ГС1 –  $16,5 \pm 2,1$  лет. Средняя продолжительность запоев: в КГ –  $14,6 \pm 1,7$  дней; в ГС2 –  $14,6 \pm 1,7$  дней; в ГС1 –  $13,5 \pm 2,3$  дней.

Основными методами исследования являлись клиничко-психопатологический метод с динамическим наблюдением за состоянием больных, лабораторно-биохимический и клиничко-статистический. Для оценки выраженности проявлений СОА использовалась шкала CIWA – A (Clinical Institute for Withdrawal Assessment – for Alcohol) – оценочная шкала выраженности симптомов СОА [3]. На основании выраженности симптомов СОА производилось включение в исследование пациентов с неосложненным синдромом отмены средней степени тяжести. У пациентов всех исследуемых групп на момент проведения первого медицинского вмешательства сумма баллов по шкале CIWA находились в диапазоне 16–20 баллов, что соответствовало СОА средней степени тяжести и являлось одним из значимых критериев включения в исследование.

Клиническая верификация и диагностика АЗ проводилась квалифицированными специалистами в соответствии с диагностическими (исследовательскими) критериями МКБ-10 (наличие по крайней мере 3 из 6 критериев АЗ, наблюдавшихся в течение 1 месяца или периодически повторяющиеся в течение

12 месяцев, объективизированных двумя независимыми источниками) и показателями >20 баллов по AUDIT (тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя) [1].

Изучение анамнестических данных, включая и предшествующие особенности течения заболевания, оценка качества и эффективности клинической динамики синдрома отмены алкоголя (СОА) на фоне проводимых методов лечения производилось с помощью «Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001 [4].

Оценка динамики клинических симптомов СОА производилась с первых дней поступления пациентов в стационар ежедневно.

Биохимическое исследование крови включало изучение следующих параметров: мочевины, креатинина, щелочная фосфатаза, амилаза, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы (АЛТ и АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), коэффициент де Ритиса, альфа-амилаза. Все показатели оценивались в динамике на 1-й, 3-й и 7-й день терапии.

Показатели АсАТ и АлАТ входят в исследование биохимического анализа крови. АлАТ (аланинаминотрансфераза) – это клеточный фермент, участвующий в азотистом, энергетическом обмене, синтезе различных аминокислот и присутствует во всех тканях организма, но в большей степени он концентрируется в тканях сердца, печени, почках, поджелудочной железе. АсАТ (аспартатамино-трансфераза) – фермент, который участвует в синтезе аминокислот и содержится в клетках сердца, печени, мышцах, нервных тканях, и в меньшей степени в легких, почках, поджелудочной железе. Оба этих фермента являются внутриклеточными компонентами, поэтому повышение уровня содержания данных ферментов в крови свидетельствует о массовом разрушении клеточных структур. В основном норма АлАТ и АсАТ в крови полностью зависит от работы печени, которая выполняет такие функции, как: синтез белка; производство необходимых для организма биохимических веществ; детоксикация; хра-

нение гликогена; регулирование биохимических реакций синтеза и распада большинства микрочастиц. Наиболее вероятной причиной повышения показателей АлАТ и АсАТ в крови являются: заболевания печени и диффузные ее поражения, вследствие алкогольной, наркотической и др. интоксикаций; аутоиммунные заболевания; инфаркт миокарда; панкреатит; метастазы или новообразования в печени. Избирательная тканевая локализация дает возможность считать АлАТ «ферментом-маркером – для печени», АсАТ – «для сердца».

Для того чтобы объективно разобраться в истинной причине повышения уровней активности ферментов АЛТ и АСТ необходимо дополнительно сдать биохимические анализы для определения уровней общего билирубина, щелочной фосфатазы и ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы) и оценить степень сохранности основных функций печени.

Всем участникам сообщали в устной форме о цели исследования, предполагаемых результатах, добровольности их участия и законодательных актах, строго предусматривающих конфиденциальность получаемой информации. Только лиц, соглашающихся участвовать в исследовании, после получения этой информации, включали в работу. Протоколы исследования, включали согласие на участие, на основе полученной информации.

Анкетирование проводилось отдельно с каждым пациентом. Участникам давались гарантии неразглашения тайны сообщенных сведений. Во время консультирования анкетирование дополнялось клинической беседой, в процессе которой уточнялись сведения, изложенные в анкете.

Обследование проводилось при наличии неосложненного синдрома отмены алкоголя средней степени тяжести. Последнее употребление алкоголя у обследуемых имело место за день до поступления на стационарное лечение. Оценка соматического статуса проводилась по общепринятой схеме: жалобы, анамнез жизни и наличия заболеваний. Особое внимание при этом уделяется выяснению наличия эпилептиформных, заболеваний ЛОР-органов.

Абсолютными критериями исключения из исследования являлись: непроходимость евстахиевых труб; повышенная температура тела; эпилепсия; клаустрофобия; онкологические заболевания; острые воспалительные процессы; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания; кровотечения и травмы; беременность.

Относительные критерии исключения: острые психотические нарушения, синдром отмены в связи с употреблением других ПАВ (кроме алкоголя), статистически значимые отличия уровней лабораторно-биохимических показателей на момент поступления у субъектов исследуемых групп, деменции, расстройства сознания, иные состояния, мешающие выполнению целенаправленной деятельности.

Статистическая обработка результатов исследования производилась при помощи статистического пакета программы STATISTICA 10.0 (SN: BXXR207F383502FA-D). Некоторые данные обрабатывались с помощью программы SPSS-17.0 for Windows. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. С учетом нормальности распределения применялись методы параметрической статистики. Сравнение средних значений в группах проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ , рассчитывали отношение шансов и 95% доверительный интервал. Различия между группами по статистическим показателям считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** По результатам, представленным в предыдущей нашей работе о динамике психопатологических нарушений при лечении СОА в аналогичных группах, как и в настоящем исследовании, установлена более положительная динамика этих расстройств при использовании в комплексном лечении со СТАС методов кислородотерапии [2]. В настоящей статье мы представляем результаты динамики биологических

маркеров посталкогольной интоксикации при СОА на фоне проводимых терапевтических мероприятий. В результате проведенного исследования определены данные, полученные при статистической обработке результатов биохимических показателей у лиц всех исследованных групп. Биологические маркеры в основном отражают состояние гепатобилиарной системы и динамику изменения их показателей на фоне проводимых методов лечения у субъектов с СОА. Все показатели оценивались в динамике на 1-й, 3-й и 7-й день терапии. Данные статистической обработки данных представлены в таблице 1.

Изменения показателей биологических маркеров, представленных в таблице 1, могут косвенно свидетельствовать об изменении функционирования различных биологических систем (преимущественно гепатобилиарной системы) организма в период после интенсивного потребления алкоголя. Применение методов коррекции, применяемых в процессе проведения исследования, могут существенным образом оказывать влияние на динамику внутренних биохимических процессов при СОА в постинтоксикационном периоде. Данные, представленные в таблице 1, следует анализировать в двух ракурсах: межгрупповые и внутригрупповые различия. Межгрупповые отличия могут свидетельствовать о преимуществах того или иного метода при оказании помощи, основываясь на изменениях динамики биологических маркеров посталкогольной интоксикации при СОА. Сравнение внутригрупповых показателей может свидетельствовать о динамике аналогичных параметров внутри каждой из групп и свидетельствовать о возможном влиянии определенного метода на данный биологический маркер.

Анализируя показатели АсАТ, следует отметить, что во всех исследуемых группах наблюдалась статистически значимая положительная динамика в сторону снижения абсолютных среднегрупповых показателей АсАТ по мере проведения лечебных мероприятий. Это может свидетельствовать об эффектив-

Таблица 1. Данные показателей биохимических маркеров посталкогольной интоксикации в динамике у субъектов с синдромом отмены алкоголя на фоне проводимого лечения

Показатель	Группы			p
	ГС1 (1)	ГС2 (2)	КГ (3)	
АсАТ после 1 дня терапии (Е/л)	93,8±17,8	88,3±9,9	79,4±12,5	-
АсАТ после 3 дня терапии (Е/л)	68,2±6,7	94,1±10,3	73,1±8,4	-
АсАТ после 7 дня терапии (Е/л)	49,8±5,8	56,6±5,9	58,7±3,1	-
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	
АлАТ после 1 дня терапии (Е/л)	59,1±10,3	66,1±9,2	61,1±12,3	-
АлАТ после 3 дня терапии (Е/л)	53,7±6,2	76,3±9,9	63,9±14,6	P <sub>1,3-2</sub> < 0,05
АлАТ после 7 дня терапии (Е/л)	57,4±8,2	68,3±9,1	59,6±8,2	P <sub>1,3-2</sub> < 0,05
Коэффициент де Ритиса после 1 дня терапии (ед)	1,66±0,08	1,87±0,18	1,62±0,12	-
Коэффициент де Ритиса после 3 дня терапии (ед)	1,44±0,07	1,57±0,13	1,46±0,10	-
Коэффициент де Ритиса после 7 дня терапии (ед)	1,00±0,06	1,08±0,09	0,94±0,07	-
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	
ГГТ после 1 дня терапии (Е/л)	96,1±11,6	94,2±13,8	85,6±11,6	-
ГГТ после 3 дня терапии (Е/л)	87,0±10,2	85,9±11,9	79,4±10,5	-
ГГТ после 7 дня терапии (Е/л)	80,4±9,2	75,2±9,3	70,6±9,9	-
а-Амилаза после 1 дня терапии (Е/л)	51,5±2,9	59,6±3,2	49,8±2,7	-
а-Амилаза после 3 дня терапии (Е/л)	59,5±3,4	66,4±3,4	57,1±3,1	-
а-Амилаза после 7 дня терапии (Е/л)	62,4±3,3	68,6±3,4	67,2±7,3	-
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	
ЩФ после 1 дня терапии (Е/л)	72,5±4,2	82,1±3,2	82,9±3,3	-
ЩФ после 3 дня терапии (Е/л)	66,5±2,5	78,9±2,9	80,9±3,1	P <sub>1-2,3</sub> < 0,05
ЩФ после 7 дня терапии (Е/л)	66,4±2,8	75,3±2,7	76,2±3,3	P <sub>1-2,3</sub> < 0,05

ном влиянии каждого из методов на данный биологический маркер, без существенных преимуществ какого-либо метода друг перед другом, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий в среднегрупповых показателях АсАТ (таблица 1). Однако, полученные данные свидетельствуют о том, что несмотря на положительную динамику среднегрупповых показателей АсАТ во всех группах, лишь при применении НК в сочетании со СТАС на седьмой день проводимой терапии удалось достичь среднегрупповых нормативных показателей. Чего нельзя констатировать в КГ и ГС2 (таблица 1).

Анализируя показатели АлАТ, следует отметить, что статистически значимой положительной динамики в сторону снижения абсолютных среднегрупповых показателей АлАТ по мере проведения лечебных мероприятий внутри каждой из исследуемых групп не наблюдалось. Это может свидетельствовать об отсутствии существенного эффективного влияния каждого из применяемых в исследовании методов на данный биологический маркер.

Следует отметить, что применение каждого из применяемых методов лечения не позволяет снизить среднегрупповые показатели АлАТ до уровня средненормативных даже после 7-го дня терапии (таблица 1), несмотря на статистически значимые различия результатов на 3 и 7 дни терапии, где значения ниже в КГ и ГС1 (p < 0,05). Отсутствие достижения условнонормативных целевых значений показателей АлАТ во всех группах не позволяет проводить актуальный интерпретационный анализ по данному показателю.

При высоких значениях АсАТ производится расчет коэффициента де Ритиса (соотношение АсАТ/АлАТ) для дифференциальной диагностики поражений печени (алкогольная, вирусная, дистрофическая) либо проблем с миокардом. Если, при превышении допустимых показателей АлАТ и АсАТ значение коэффициента меньше 1,33 можно предположить проблемы с печенью, а если больше – патологию сердца.

Анализируя показатели коэффициента де Ритиса, следует отметить, что во всех исследуемых группах наблюдалась статистически значимая положительная динамика в сторону снижения абсолютных среднегрупповых показателей коэффициента де Ритиса во всех группах. Это может свидетельствовать об эффективном влиянии каждого из методов на данный биологический маркер в виде коэффициента де Ритиса, без существенных преимуществ какого-либо метода друг перед другом, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий в среднегрупповых показателях (данные таблицы 1). Начиная с первого дня применения любого из методов, изучаемых в процессе выполнения работы, показатели коэффициента де Ритиса находились в пределах нормального диапазона с тенденцией возвращения их к оптимальному соотношению к седьмому дню терапии.

Показатели ГГТ свидетельствуют, что во всех исследуемых группах наблюдалась статистически значимая положительная динамика в сторону снижения абсолютных среднегрупповых показателей ГГТ по мере проведения лечебных мероприятий. Это подтверждает эффективное влияние каждого из методов на данный биологический маркер, без существенных преимуществ какого-либо метода друг перед другом, о чем свидетельствует отсутствие межгрупповых отличий в среднегрупповых показателях ГГТ (данные таблицы 1). Однако даже после седьмого дня проведенных лечебных мероприятий среднегрупповые показатели не пришли к нормативным, что может нуждаться в дополнительном уточнении полученных закономерностей с использованием дополнительных статистических методов анализа.

Во всех исследуемых группах наблюдалась статистически значимая положительная динамика в сторону повышения абсолютных среднегрупповых показателей  $\alpha$ -Амилазы по мере проведения лечебных мероприятий. Это может свидетельствовать об эффективном влиянии каждого из методов на данный

биологический маркер, без существенных преимуществ какого-либо метода друг перед другом, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий в среднегрупповых показателях  $\alpha$ -Амилазы (данные таблицы 1). Однако, среднегрупповые значения  $\alpha$ -Амилазы на момент первого дня проведения лечения, так и на 7 день терапии находились в диапазоне нормативных значений, поэтому показатели этого биологического маркера нуждаются в более тщательном анализе.

Динамика показателей биомаркера ЩФ имела определенные тенденции в изменении показателей на фоне проводимого лечения. Среднегрупповые значения по ЩФ находились в пределах условнонормативных на протяжении всего периода лечения и не имели статистически значимых отличий после 1,3 и 7 дня терапии. Это может свидетельствовать об отсутствии статистически значимого изменения уровней ЩФ при СОА средней степени тяжести и, соответственно, существенного эффективного влияния каждого из применяемых в исследовании методов на данный биологический маркер. Наблюдаемое снижение ( $p < 0,05$ ) показателей ЩФ в КГ и ГС1 на 3 и 7 дни терапии, по сравнению с ГС2, не нуждается в дополнительных комментариях, т.к. среднегрупповые значения, несмотря на их снижение, также находились в диапазоне условной нормы (таблицы 1).

Сравнение среднегрупповых показателей биологических маркеров, особенно при наличии у них нормативных значений, не всегда позволяет произвести достаточно точную оценку эффективности применяемых методов лечения. Хотя сравнение средних может свидетельствовать об общих тенденциях и закономерностях, происходящих на фоне лечения в исследуемых группах, мы также провели анализ оценки эффективности применяемых методов лечения с использованием таблиц кросстабуляции. Данный статистический метод позволил определить долевое распределение субъектов в каждой из групп, у которых происходила нормализа-



ция уровней биологических маркеров интоксикации, а также количество лиц с показателями отличными от нормативных. Данные в таблице 2.

статистически значимых межгрупповых отличий. Это может свидетельствовать о влиянии каждого из применяемых в исследовании методов на данный биологический маркер,

Таблица 2. Долевое распределение субъектов с СОА и показателями биохимических маркеров интоксикации, отклоняющимися от нормы, на фоне проводимого лечения

Показатель	Группы			p
	ГС1 (1)	ГС2 (2)	КГ (3)	
Количество лиц (%) с показателями АсАТ >N после 1 дня терапии	33,3%	32,4%	34,1%	-
Количество лиц (%) с показателями АсАТ >N после 3 дня терапии	35,7%	46,4%	39,5%	-
Количество лиц (%) с показателями АсАТ >N после 7 дня терапии	34,5%	36,9%	28,2%	-
Количество лиц (%) с показателями АлАТ >N после 1 дня терапии	59,5%	60,0%	56,6%	-
Количество лиц (%) с показателями АлАТ >N после 3 дня терапии	48,2%	62,9%	60,0%	-
Количество лиц (%) с показателями АлАТ >N после 7 дня терапии	29,1%	25,4%	20,5%	-
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	
Количество лиц (%) с показателями коэффициент де Ритиса <1,33 после 1 дня терапии	15,9%	17,6%	24,1%	-
Количество лиц (%) с показателями коэффициент де Ритиса <1,33 после 3 дня терапии	24,4%	25,0%	26,9%	-
Количество лиц (%) с показателями коэффициент де Ритиса <1,33 после 7 дня терапии	68,8%	68,8%	74,1%	-
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	
Количество лиц (%) с показателями ГГТ >N после 1 дня терапии	27,8%	34,5%	40,0%	-
Количество лиц (%) с показателями ГГТ >N после 3 дня терапии	21,1%	31,6%	45,2%	P <sub>1,3-2</sub> < 0,05
Количество лиц (%) с показателями ГГТ >N после 7 дня терапии	28,2%	30,9%	47,1%	P <sub>1,3-2</sub> < 0,05
Количество лиц (%) с показателями α-Амилазы >N после 1 дня терапии	7,3%	10,1%	8,4%	-
Количество лиц (%) с показателями α-Амилазы >N после 3 дня терапии	14,5%	21,4%	10,0%	-
Количество лиц (%) с показателями α-Амилазы >N после 7 дня терапии	23,6%	25,4%	10,8%	-
	p < 0,05	p < 0,05	-	
Количество лиц (%) с показателями ЩФ >N после 1 дня терапии	3,6%	5,7%	5,0%	-
Количество лиц (%) с показателями ЩФ >N после 3 дня терапии	0,0%	2,9%	5,1%	-
Количество лиц (%) с показателями ЩФ >N после 7 дня терапии	0,0%	1,5%	2,6%	-

Анализируя динамику долевого распределения лиц, у которых показатели АсАТ были выше нормативных (таблица 2), следует отметить, что во всех исследуемых группах не наблюдалось статистически значимой динамики ни внутри каждой группы, ни между группами. Это может подтверждать информацию, полученную при сравнении среднегрупповых показателей данного биологического маркера (таблица 1).

Долевое распределение лиц, у которых показатели АлАТ были выше нормативных, на фоне проводимого лечения имело положительную динамику (уменьшение количества лиц) внутри каждой из групп, но не было

без преимуществ какого-либо из методов друг перед другом (таблица 2).

На фоне проводимого лечения в каждой из исследуемых групп статистически значимо увеличивалось количество лиц с показателями коэффициент де Ритиса в пользу нарушения функций печени и, соответственно, уменьшалось количество лиц с показателями коэффициента де Ритиса, свидетельствующего о наличии метаболических нарушений со стороны сердца (таблица 2). На фоне проводимого лечения происходило относительное увеличение количества субъектов во всех группах с анаболическим типом метаболизма. Сравнение межгрупповых данных также

не позволяет утверждать о преимуществе какого-либо из методов по влиянию на этот параметр (таблица 2).

Во всех исследуемых группах не наблюдалась статистически значимой положительной динамика внутри каждой из групп в сторону снижения долевого распределения лиц, у которых показатели ГТТ были выше нормативных.

Произведены также статистическая обработка данных показателей билирубина в динамике и анализ их изменений на фоне проводимых методов лечения у субъектов с СОА в исследуемых группах. Все показатели оценивались на 1-й, 3-й и 7-й день терапии. Данные статистической обработки представлены в таблице 3.

Таблица 3. Данные показателей билирубина и его видов в динамике у субъектов исследуемых групп на фоне проводимого лечения

Показатель	Группы			p
	ГС1 (1)	ГС2 (2)	КГ (3)	
Билирубин общий после 1 дня терапии (мкмол/л)	17,5±1,1	18,4±1,2	18,6±2,1	-
Билирубин общий после 3 дня терапии (мкмол/л)	9,9±0,6	11,7±0,6	15,8±2,2	$P_{1-2-3} < 0,05$
Билирубин общий после 7 дня терапии (мкмол/л)	6,6±0,3	8,3±0,5	10,2±1,2	$P_{1-2-3} < 0,05$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Билирубин прямой после 1 дня терапии (мкмол/л)	3,4±0,3	3,8±0,3	3,7±0,5	-
Билирубин прямой после 3 дня терапии (мкмол/л)	2,1±0,2	2,4±0,2	3,0±0,6	$P_{1-2,3} < 0,05$
Билирубин прямой после 7 дня терапии (мкмол/л)	1,3±0,1	1,8±0,1	1,9±0,3	$P_{1-2,3} < 0,05$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Билирубин не прямой после 1 дня терапии (мкмол/л)	14,2±0,9	14,9±1,1	15,3±1,7	-
Билирубин не прямой после 3 дня терапии (мкмол/л)	7,9±0,5	9,2±0,6	12,9±1,9	$P_{1,2-3} < 0,05$
Билирубин не прямой после 7 дня терапии (мкмол/л)	5,2±0,2	6,7±0,4	8,2±0,9	$P_{1,2-3} < 0,05$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

После первого дня терапии НК в сочетании со СТАС, по сравнению со СТАС и ее комплексного применения с ГБО, относительное количество лиц, у которых показатели ГТТ были выше нормативных, уменьшилось ( $p < 0,05$ ), но без последующей динамики (таблица 2).

Положительная динамика, по мере проведения лечебных мероприятий, в сторону повышения долевого распределения лиц с показателями выше нормативных по а-Амлазе имела место в группах, где в комплексном лечении применялись методы кислородотерапии, чего не наблюдалось в КГ. Это может свидетельствовать о влиянии методов кислородотерапии на повышение показателей данного биологического маркера и косвенно подтверждать наличие проблем со стороны печени у данной категории лиц.

Полученные результаты по щелочной фосфатазе находятся в диапазоне статистической погрешности, поэтому не подвергаются подробному анализу.

По результатам, представленным в таблице 3, можно сделать заключение о том, что применение методов кислородотерапии в комплексном лечении со СТАС позволяет быстрее ( $p < 0,05$ ), по сравнению с применением только СТАС, снизить уровни общего билирубина у лиц с СОА. Из применяемых методов кислородотерапии в комплексном лечении более эффективным оказался метод НК ( $p < 0,05$ ). Применение методов кислородотерапии в комплексном лечении позволяет снизить уровни общего билирубина начиная уже с третьего дня терапии, чего не скажешь о лечении только фармакотерапией ( $p < 0,05$ ). Высокие уровни общего билирубина у лиц с СОА могут свидетельствовать о повреждении клеток печени токсического генеза, а их снижение – о снижении уровней интоксикации и нормализации структуры гепатоцитов.

Одним из основных желчных пигментов, находящемся в норме в крови, является не-

прямой билирубин, трансформирующийся из гемоглобина эритроцитов. Среднегрупповые показатели непрямого билирубина во всех исследуемых группах находились у диапазоне нормативных параметров (таблица 3). Однако представленные результаты в таблице 3 свидетельствуют о более благоприятном влиянии ( $p < 0,05$ ) методов кислородотерапии в комплексном их применении со СТАС, по сравнению с индивидуальным применением СТАС, на темпы снижения уровней непрямого билирубина начиная с первого дня терапии. Повышение уровней непрямого билирубина чаще связаны с патологическим состоянием, а их снижение с нормализацией. Учитывая специфику контингента и вид экзогенного токсического фактора, можно говорить, что повышение уровней непрямого билирубина ассоциировано с явлениями токсического гепатита или деструктивными процессами в клетках печени, обусловленными длительным употреблением и в больших количествах алкоголя. Применение методов кислородотерапии в комплексе с симптоматической фармакотерапией при СОА позволяет ускорить нормализацию процессов функционирования печени и быстрее нормализовать ее эффективное функционирование.

Второй фракцией билирубина является прямой билирубин. Повышение уровней прямого билирубина может свидетельствовать о поражении печени, а значительные повышения его уровней в крови, подтверждать токсическую этиологию его происхождения. Из таблицы 3 видно, что среднегрупповые показатели прямого билирубина во всех исследуемых группах находятся на уровне верхней границы нормативных значений. После третьего дня лечения метод НЛК в сочетании со СТАС позволяет быстрее, по сравнению со СТАС и ГБО в сочетании со СТАС, снижать уровни прямого билирубина ( $p < 0,05$ ). Следовательно, подключение НЛК к СТАС позволяет эффективнее снижать токсическую нагрузку на печени и обеспечивать более быстрое восстановление ее функций.

Анализ среднегрупповых данных позволяет сделать заключение об общих тенденциях о скорости влияния каждого из применяемых в исследовании методов лечения на уровни билирубина и его фракций при СОА. Для более детальной оценки эффективности применяемых методов лечения при СОА мы использовали статистический анализ с применением таблиц кросстабуляции. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Долевое распределение субъектов в группах с показателями билирубина и его фракций, отклоняющимися от нормы

Показатель	Группы			p
	ГС1 (1)	ГС2 (2)	КГ (3)	
Количество лиц (%) с показателями общего билирубина >N после 1 дня терапии	26,5%	26,5%	26,5%	-
Количество лиц (%) с показателями общего билирубина >N после 3 дня терапии	5,4%	5,8%	15,4%	$P_{1,2-3} < 0,05$
Количество лиц (%) с показателями общего билирубина >N после 7 дня терапии	0%	1,5%	7,7%	$P_{1,2-3} < 0,05$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Количество лиц (%) с показателями прямого билирубина >N после 1 дня терапии	83,6%	79,7%	64,1%	-
Количество лиц (%) с показателями прямого билирубина >N после 3 дня терапии	55,4%	62,3%	62,2%	$P_{2,3-1} < 0,05$
Количество лиц (%) с показателями прямого билирубина >N после 7 дня терапии	20,0%	35,8%	41,0%	$P_{2,3-1} < 0,05$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Количество лиц (%) с показателями непрямого билирубина >N после 1 дня терапии	18,8%	22,4%	28,9%	-
Количество лиц (%) с показателями непрямого билирубина >N после 3 дня терапии	1,8%	2,9%	13,5%	$P_{1,2-3} < 0,05$
Количество лиц (%) с показателями непрямого билирубина >N после 7 дня терапии	0%	1,5%	7,7%	$P_{1,2-3} < 0,05$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Применение методов кислородотерапии в комплексном лечении со СТАС позволяет более эффективно, по сравнению с применением только СТАС, снижать уровни общего и непрямого билирубинов начиная с третьего дня терапии (таблица 4). Метод НЛК в сочетании со СТАС позволяет эффективнее снижать уровни прямого билирубина, по сравнению со СТАС или ее применением в сочетании с ГБО, начиная с третьего дня терапии.

### Выводы

1. При купировании синдрома отмены алкоголя применение методов кислородотерапии в комплексном лечении может оказывать специфическое влияние на динамику уровней биохимических маркеров гепато-билиарной системы, по сравнению со СТАС.

2. НЛК в сочетании со СТАС, по сравнению со СТАС, при купировании СОА позволяет более эффективно достичь нормативных показателей АсАТ и ГГТ, прямого билирубина.

3. Методы кислородотерапии в комплексе со СТАС, по сравнению со СТАС, при купировании СОА способствуют более позитивному влиянию на показатели а-Амилазы, более быстрой и эффективной нормализации уровней билирубина и его фракций.

4. Применение методов кислородотерапии в комплексном лечении со СТАС желательнее применять при купировании СОА у лиц с АЗ для более быстрого и эффективного снижения токсической нагрузки на организм и восстановления функций печени.

### Литература

1. Биохимия и алкоголизм (IV): типовые клинико-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации / И. М. Рослый и др. // Вопросы наркологии. – 2004. – № 5. – С. 46–56.

2. Копытов, Д. А. Применение методов кислородотерапии в комплексном лечении психопатологической симптоматики при синдроме отмены алкоголя / Д. А. Копытов, М. М. Скугаревская, А. В. Копытов // Медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 74–80.

3. Наркология: национальное руководство / Под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

4. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) / В. Б. Поздняк [и др.] // Белорусский наркологический проект [Электронный ресурс]. – Минск. – 2001. – Режим доступа: <http://www.beldrug.org>.

5. Combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl-transferase to increase diagnostic accuracy for problem drinking / J. Chen [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2003. – Vol. 38. P. 574–582.

6. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers / J. Hietala [et al.] // Alcohol Alcoholism. – 2006. – Vol. 41. – P. 528–533.

7. Dolman, J. M. Combining the audit questionnaire and biochemical markers to assess alcohol use and risk of alcohol withdrawal in medical inpatients / J. M. Dolman, N. D. Hawkes // Alcohol Alcoholism. – 2005. – Vol. 40. – P. 515–519.

8. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking / H. Nyblom [et al.] // Alcohol Alcoholism. – 2004. – Vol. 39. – P. 336–339.

9. Increased serum levels of pigment epithelium-derived factor by excessive alcohol consumption-detection and identification by a three-step serum proteome analysis / K. Sogawa [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2011. – Vol. 35. – P. 211–217.

10. Peterson, K. Biomarkers for alcohol use and abuse – a summary / K. Peterson // Alcohol Res. Health. – 2004-2005 – Vol. 28. – P. 30–37.

Поступила 30.04.2020 г.