

## Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем

Р. Н. Акалаев, В. Х. Шарипова, А. А. Стопницкий, Х. Ш. Ходжиев

Республиканский Научный Центр экстренной медицинской помощи,  
Республика Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархад, д. 2  
Ташкентский институт усовершенствования врачей  
Республика Узбекистан, 100007, г. Ташкент, Паркентская ул., д. 51А

## Neurotropic Effects of Hepatoprotectors During Alcohol Poisoning

Rustam N. Akalaev, Visolathon Kh. Sharipova, Amir A. Stopnitsky, Khusnitdin Sh. Khodzhiev

Republican Research Centre of Emergency Medicine,  
2 Farhad Str., Chilanzar district, 100115 Tashkent, Republic of Uzbekistan  
Tashkent Medical Refresher Institute  
51A Parkentskaya Str., 100007 Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Цель.** Сравнить эффективность метаболических гепатопротекторов на раннем этапе острых отравлений алкоголем, осложненных токсическим гепатитом.

**Материал и методы.** Обследовали 80 больных с острым отравлением алкоголем, осложненным развитием токсического гепатита, находившихся на лечении в отделении токсикологии РНЦЭМП в 2015–2017 гг. Больных разделили на 3 группы. На фоне базисной терапии больные I группы ( $n=30$ ) получали гепатопротектор на основе инозина, меглюмина, метионина, никотинамида и янтарной кислоты, больные II группы ( $n=20$ ) — препарат на основе бетаина глюкороната (глюкометамин), диэтанолamina (глюкодиамина) и никотинамида аскорбата. Больные III группы ( $n=30$ ) получали базисную терапию. У всех пациентов изучали содержание ферментов печени, билирубина, свободного аммиака, лактата крови, состояние вегетативного нервного статуса. Нарушения интеллекта изучали с использованием шкалы MMSE, шкалы FAB и теста Рейтана.

**Результаты.** Через 48 часов у больных I группы концентрация лактата в крови практически нормализовалась, у больных II группы — снизилась до  $2,6 \pm 0,9$  ммоль/л, у больных III группы — составила  $2,7 \pm 0,9$  ммоль/л. На 5-е сутки у пациентов I и II групп когнитивный дефицит практически отсутствовал, у пациентов III группы показатели шкалы MMSE были в 1,3 и 1,4 раза ниже, чем у пациентов I и II групп, соответственно.

**Заключение.** Препарат, примененный в I группе, обладает большими антигипоксантами свойствами, чем препарат, примененный во II группе, но меньшими гепатопротективными свойствами. Исходя из этого, в случае преобладания признаков токсического гепатита предпочтительнее использование препарата, примененного во II группе, в случае преобладания признаков тканевой гипоксии — препарата, примененного в I группе.

**Ключевые слова:** острые отравления; алкоголь; алкогольный гепатит; алкогольный абстинентный синдром; комплексная терапия; гипоксия; янтарная кислота; адеметионин; бетаина глюкуронат; глюкуроновая кислота; когнитивные функции; вегетативные функции

**Purpose.** To compare the efficacy of metabolic hepatoprotectors at an early stage of acute alcohol poisoning complicated by toxic hepatitis.

**Material and methods.** 80 patients with acute alcohol poisoning complicated by toxic hepatitis who received medical treatment in the toxicology unit of the Republican Research Center of Emergency Medicine during 2015–2017 were examined. The patients were split into 3 groups. At the background of backbone therapy, patients of group I ( $n=30$ ) received a hepatoprotectors on the basis of inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, and succinic acid; patients of group II ( $n=20$ ) were prescribed to receive drugs based on betaine glucuronate (glucomethamine), diethanol amine (glucodiamine), and nicotinamide ascorbate. Patients of group III ( $n=30$ ) received the backbone therapy. In all patients, the concentrations of liver enzymes, bilirubin, free ammonia, blood lactate, the condition of vegetative nervous status were analyzed. Psychoasthenics was examined using the MMSE score, FAB score and Reitan test.

**Results.** After 48 hours, in group I patients, the concentration of blood lactate became almost normal, in group II patients it decreased to  $2.6 \pm 0.9$  mmol/l, and in group III patients it was equal to  $2.7 \pm 0.9$  mmol/l. On

### Адресс для корреспонденции:

Рустам Нурмухамедович Акалаев  
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

### Correspondence to:

Rustam N. Akalaev  
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

day 5, in patients of groups I and II the cognitive deficit was almost absent, in patients of group III the MMSE scores were 1.3-fold and 1.4-fold lower than in patients of groups I and II, respectively.

**Conclusion.** The drug used in group I possessed increased antihypoxant properties but smaller hepatoprotective properties than the drug used in group II. When signs of toxic hepatitis are predominant it would be more preferable to use the drug applied in group II and when the signs of tissue hypoxia are predominant the drug applied in group I should be used.

**Keywords:** *acute poisoning; alcohol; alcoholic hepatitis; alcohol withdrawal syndrome; combined therapy; hypoxia; succinic acid; ademethionine; betaine glucuronate; glucuronic acid; cognitive functions; vegetative functions*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-4-10

## Введение

В отделения токсикологии Республики Узбекистан ежегодно поступают тысячи больных с острыми отравлениями алкоголем, при этом их доля в структуре химических интоксикаций составляет в среднем 55–64% от общего числа госпитализированных пациентов [1]. Алкоголь, в результате особенностей биологического и токсического действия, выделяется из широкого круга психоактивных соединений, обладающих способностью вызывать острые отравления [1–5]. Систематическое употребление этилового спирта, в отличие от большинства других психоактивных веществ, с высокой долей вероятности приводит к развитию специфических патологических процессов в разных органах и тканях организма [1, 3, 5–7].

Одним из наиболее опасных осложнений этаноловой интоксикации является токсико-гипоксическая энцефалопатия (ТГЭ), возникающая в результате развития как специфических, так и неспецифических механизмов поражения головного мозга [1–4, 8]. Основные проявления и тяжесть ТГЭ определяются, прежде всего, неспецифическим воздействием этанола на мембраны клеток центральной нервной системы. Из нескольких опосредованных механизмов токсического воздействия в последнее время выделяют два. Первый — развитие тканевой гипоксии и метаболического ацидоза вследствие накопления продуктов метаболизма этилового спирта [1, 2, 7–12]. Второй — нарушение детоксицирующей функции печени на фоне длительного злоупотребления алкогольных напитков и резкого повышения уровня свободного аммиака [3, 4, 10, 12–15]. Проведенные в научно-клиническом отделе токсикологии РНЦЭМП исследования показали огромное значение данного метаболита в диагностике тяжести алкогольной интоксикации, на фоне хронического злоупотребления продуктами этанола [1]. Нами выявлена значимая корреляция между концентрацией свободного аммиака в крови и степенью нарушения когнитивных функций, а также функций вегетативной нервной системы организма [1]. Поэтому для эффективного лечения алкогольной энцефалопатии в комплексную интенсивную тера-

## Introduction

Thousands of patients with acute alcohol poisoning are admitted to toxicology units of clinical facilities in the Republic of Uzbekistan. Their fraction in the structure of chemical intoxication represent 55–64% of the total number of hospitalized patients [1]. Due to peculiarities of its biological and toxic effects, alcohol is notable among a wide range of psychoactive compounds capable of causing acute poisoning [1–5]. In contrast to most other psychoactive substances, chronic use of ethyl alcohol commonly lead to development of specific pathological processes in different organs and tissues of the body [1, 3, 5–7].

One of the most dangerous complications of ethanol intoxication is toxic hypoxic encephalopathy (THE), occurring as a result of development of both specific and non-specific mechanisms of brain damage [1–4, 8]. The main manifestations and severity of THE are determined, first of all, by non-specific action of ethanol on the membranes of cells of the central nervous system. Out of several mechanisms of toxic impact, two mechanisms have been clarified recently. The first one is the development of tissue hypoxia and metabolic acidosis due to accumulation of ethyl alcohol metabolites [1, 2, 7–12]. The second one is impairment of the detoxication function of the liver at the background of long-term abuse of alcoholic beverages and drastic increase of the free ammonia level [3, 4, 10, 12–15]. Investigations carried out in the Toxicology Research & Clinical Unit of the Republican Research Center of Emergency Medicine have shown high importance of the latter metabolite in the diagnosis of alcohol intoxication severity at the background of chronic abuse of ethanol products [1]. We have established significant correlation between the concentration of free ammonia in blood and the degree of impairment of cognitive functions and functions of the vegetative nervous system of the body [1]. Therefore, for effective treatment of alcoholic encephalopathy the combined intensive therapy should include metabolic drugs possessing both antihypoxant and hepatoprotective, ammonia-binding properties [1, 7, 9, 13, 14, 16–19].

The purpose of the study is to compare the efficacy of metabolic hepatoprotectors at an early stage of acute alcohol poisoning complicated with toxic hepatitis.

пию необходимо включать метаболические препараты, обладающие как антигипоксантами, так и гепатопротекторными, аммиаксвязывающими свойствами [1, 7, 9, 13, 14, 16–19].

Цель исследования — сравнить эффективность метаболических гепатопротекторов на раннем этапе острых отравлений алкоголем, осложненных токсическим гепатитом.

### Материал и методы

Обследовали 80 больных с острым отравлением алкоголем, осложненным развитием токсического гепатита, находившихся на лечении в отделении токсикологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП), г. Ташкент, в 2015–2017 гг. (возраст — от 35 до 55 лет).

Больных разделили на 3 группы. Больные I группы ( $n=30$ ), поступившие в 2016 г., на фоне базисной терапии получали гепатопротектор, содержащий инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту («Ремаксол», ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург, Россия, Регистрационный номер: ЛСР-009341/09), по 400,0 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки, начиная от момента поступления в течение 5 дней. Больные II группы ( $n=20$ ), поступившие в 2017 г., на фоне базисной терапии получали препарат, содержащий бетаин глюкоронат (глюкометамин), диэтаноламин (глюкодидамин) и никотинамид аскорбат («Джетепар», Popular Chemical Works (Pvt.) Ltd, Pakistan, по лицензии: Rotta Research Laboratory, Милан, Италия), внутривенно капельно по 10 мл, в 200,0 мл 0,9% натрия хлорида 2 раза в день, в течение 5 дней. Больные III группы ( $n=30$ ), поступившие в 2015–2016 гг., получали базисную терапию, включающую инфузионную терапию кристаллоидными растворами, витаминотерапию, седатацию.

Всем больным провели комплексное обследование с использованием инструментальных и лабораторных методов. Изучали содержание ферментов печени (АлТ, АсТ), билирубина, свободного аммиака при поступлении пациентов и в динамике — на 5 сутки. Признак гипоксии во всех группах определяли по концентрации лактата крови при поступлении пациентов и в динамике — через 24 и 48 часов.

Вегетативный нервный статус (ВНС) оценивали гемодинамическими параметрами. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, вегетативный индекс Кердо (ВИ) по формуле  $VII = (1 - D/P)$ , где D — диастолическое АД, P — частота пульса в мин. Провели анализ сердечного ритма методом кардиоинтервалографии (КИГ) по Р. М. Баевскому (1986). Анализировали Мо (мода) и АМо (амплитуда моды), а также  $\Delta X$  (вариационный размах) и ИН (индекс напряжения) при поступлении пациентов и на 5-е сутки лечения.

Нарушения интеллекта изучали с использованием шкалы MMSE по 10 позициям, шкалы FAB по 6 позициям и теста Рейтана на 3-е и 5-е сутки.

Обработку данных проводили с помощью программного обеспечения фирмы Microsoft и электронных таблиц Excel-2003.

### Materials and Methods

80 patients (35 to 55 years of age) with acute alcohol poisoning complicated by toxic hepatitis who received medical treatment in the toxicology unit of the Republican Research Center of Emergency Medical Assistance, Tashkent, during 2015–2017 were examined.

The patients were split into 3 groups. Patients of group I ( $n=30$ ), who were admitted in 2016, received, in addition to conventional therapy, a hepatoprotectors containing inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, and succinic acid (Remaxol, Scientific and Technological Pharmaceutical Firm 'Polysan', Russia, Marketing Authorization number: LSR-009341/09), 400.0 ml per dose, administered intravenously by drop infusion once a day starting from admission, for 5 days. Patients of group II ( $n=20$ ), who were admitted in 2017, received, in addition to conventional therapy, a drug containing betaine glucuronate (glucomethamine), diethanol amine (glucodiamine), and nicotinamide ascorbate (Jetepar, Popular Chemical Works (Pvt.) Ltd, Pakistan, based on the license from Rotta Research Laboratory, Milan, Italy), 10 ml per dose, administered intravenously by drop infusion in 200.0 ml of 0.9% sodium chloride, twice a day, for 5 days. Patients of group III ( $n=30$ ), who were admitted in 2015–2016, received the conventional therapy that included infusion therapy with crystalloid solutions, vitamin therapy, and sedation.

All patients underwent a comprehensive examination using instrumental and laboratory methods. The parameters analyzed included liver enzymes (ALT, AST), bilirubin, free ammonia at admission of patients and in dynamics on day 5. In all groups, hypoxia was determined based on blood lactate on admission and in dynamics after 24 and 48 hours.

The status of vegetative nervous system (SVNS) was assessed based on hemodynamics. Heart rate (HR), systolic (ABPs) and diastolic (ABPd) arterial blood pressure, vegetative index of Kerdo (VI) according to formula:  $VI = (1 - D/R)$ , where D is diastolic ABP, R is heart rate per minute. Cardiac rhythm was analyzed by the method of cardiointervalgraphy (CIG) according to R.M. Baevsky (1986). Mo (mode) and MoA (mode amplitude) as well as  $\Delta X$  (range) and TI (tension index) at patients' admission and on day 5 were analyzed.

Psychoasthenics was examined using the MMSE score based on 10 items, FAB score based on 6 items, and Reitan test on days 3 and 5.

The findings were processed using Microsoft software (Excel-2003).

### Results and Discussion

In all patients examined, the baseline indices evidenced serious alteration of the homeostasis system that resulted from poisoning. In all groups, alcohol concentration amounted to  $2.1 \pm 0.9$  g/l on average. The influence of pharmacological hepatoprotection on the liver function dynamics in patients with acute alcohol poisoning is shown in table 1.

Following the Remaxol infusions, group I patients displayed the dynamics of decrease of ALT, AST, bilirubin, free ammonia 2.1-fold, 2.2-fold, 1.4-fold, and 1.7-fold, respectively, versus the baseline



**Таблица 1. Динамика показателей функции печени у больных с острыми отравлениями алкоголем.**  
**Table 1. Liver function dynamics in patients with acute alcohol poisoning.**

Indexes, reference values	Groups	Index values at study stages			
		at admission	$\Delta\%$ <sup>1</sup>	Day 5	$\Delta\%$ <sup>2</sup>
ALT, u/l 0–42	I	184.2±41*	438	87.5±9.3*	-52.5
	II	304.2±71*	723	58.2±16*	-80.9
	III	177.9±63.3	421	136.1±11.2	-23.5
AST, u/l 0–37	I	165.7±52	445	80.4±11.2	-51.5
	II	285.7±34*	767	55.1±12*	-80.7
	III	159.5±55	429	137.5±6.5	-13.8
Bilirubin Total, mmol/l 8.55–20.5	I	28.3±4.2	38.7	20.2±0.8	-4.9
	II	37.0±3.2	35.1	21.4±1.05	-42.2
	III	24.2±3.7	18.7	22.1±1.1	- 8.7
Free ammonia, mmol/l 18–33	I	66.2±9.5*	200	38.9±2.8*	-41.2
	II	69.4±16.5*	209	29.6±2.8*	-57.3
	III	61.7±11.2	186	56.1±3.1	- 9.1

**Note.** <sup>1</sup> —  $\Delta\%$  — data at admission relative to reference values; <sup>2</sup> —  $\Delta\%$  — day 5 data relative to baseline; \* — a statistically significant difference between baseline and day 5 values ( $P<0.05$ ).

**Примечание.** Для табл. 1–3: Indexes, reference values — показатели, норма; groups — группы; values at study stages — значения на стадиях исследования; at admission — при поступлении; day — сутки; total — общий; free ammonia — свободный аммиак. <sup>1</sup> —  $\Delta\%$  — данные при поступлении по отношению к норме; <sup>2</sup> —  $\Delta\%$  — данные на 5-е сутки по отношению к исходным показателям; \* — статистически значимая разница начальных значений и значений для 5 суток ( $p<0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Исходные показатели у всех обследованных больных свидетельствовали о серьезных нарушениях системы гомеостаза, наступивших в результате отравления. Концентрация алкоголя в крови во всех группах составляла в среднем — 2,1±0,9 г/л. Влияние фармакологической гепатопротекции на динамику показателей функции печени у больных с острыми отравлениями алкоголем представили в табл. 1.

На фоне инфузий «Ремаксолола» у больных I группы в динамике наблюдали снижение АлТ, АсТ, билирубина, свободного аммиака соответственно в 2,1, 2,2, 1,4, 1,7 раза по отношению к исходным данным. На фоне инфузий «Джетепара» эти показатели снизились соответственно в 5,2, 5,1, 1,7, 2,3 раза, в то время как в III группе уровень аналогичных показателей был ниже исходных только в 1,3, 1,2, 1,1, 1,1 раза соответственно (табл. 1).

При поступлении в стационар у пациентов I группы отмечали резкое увеличение значений САД до 165,5±21,9, ДАД до 102,1±9,1, ЧСС до 128,2±11,2, индекса Кердо до 0,25±0,07, АМо до 41,75±2,87, ИН до 998,5±134,0 и снижение Мо до 0,57±0,03,  $\Delta X$  до 0,07±0,002. Во II группе данные показатели были также резко изменены: САД — 171,2±26,6, ДАД — 108,7±10,4, ЧСС — 118,2±11,2, индекса Кердо — 0,22±0,04, АМо — 48,5±2,6, ИН — 1004,5±130,0 и Мо — 0,52±0,05,  $\Delta X$  — 0,05±0,002, что соответствовало высокой степени напряжения симпатического отдела ВНС. В III группе наблюдали следующие значения: САД — 172,5±12,1, ДАД — 104,2±7,9, ЧСС — 124,5±9,9, индекс Кердо — 0,28±0,03, Мо — 0,544±0,02, АМо — 43,65±3,2,  $\Delta X$  — 0,06±0,002, ИН — 1018±155,0.

На 5-е сутки лечения у пациентов I и II групп вышеуказанные показатели нормализо-

values. Following the Jetepar infusions, these indices decreased 5.2-fold, 5.1-fold, 1.7-fold, and 2.3-fold, respectively, while in group III the same values were lower than those at the baseline by 1.3-fold, 1.2-fold, 1.1-fold, and 1.1-fold, respectively (table 1).

At the time of admission to the hospital, in group I patients exhibited drastic increase of ABPs to 165.5±21.9, ABPd to 102.1±9.1, HR to 128.2±11.2, Kerdo index to 0.25±0.07, MoA to 41.75±2.87, TI to 998.5±134.0 and decrease of Mo to 0.57±0.03,  $\Delta X$  to 0.07±0.002. In group II, these values changed significantly, too: ABPs — 171.2±26.6, ABPd — 108.7±10.4, HR — 118.2±11.2, Kerdo index — 0.22±0.04, MoA — 48.5±2.6, TI — 1004.5±130.0, and Mo — 0.52±0.05,  $\Delta X$  — 0.05±0.002, which corresponded to high tension of the sympathetic part of VNS. In group III, the following values were observed: ABPs — 172.5±12.1, ABPd — 104.2±7.9, HR — 124.5±9.9, Kerdo index — 0.28±0.03, Mo — 0.544±0.02, MoA — 43.65±3.2,  $\Delta X$  — 0.06±0.002, TI — 1018±155.0.

On therapy day 5, the above values came to norm in patients of groups I and II. In patients of group III, ABPs, ABPd, HR, Kerdo index, MoA, and TI decreased only 1.1-fold, 1.1-fold, 1.2-fold, 1.2-fold, 1.1-fold while Mo and  $\Delta X$  increased only to 0.64±0.06 and 0.09±0.037 relative to the initial data, respectively, which evidenced persistent tension of the sympathetic part of VNS (table 2).

Increased concentration of lactate in the venous blood reflected development of tissue hypoxia in all patients admitted with acute alcohol poisoning. Lactic acid concentration in patients' blood was equal to as follows: group I — 5.6±1.1 mmol/l, II — 5.7±0.9 mmol/l, III — 5.7±1.5 mmol/l. Following the Remaxol infusions, as early as 24 hours after the drug administration was discontinued, a considerable decrease of lactate concentration to

**Таблица 2. Динамика показателей вегетативного статуса у больных с острыми отравлениями алкоголем.**  
**Table 2. Vegetative status dynamics in patients with acute alcohol poisoning.**

Indexes, reference values	Groups	Index values at study stages			
		at admission	$\Delta\%$ <sup>1</sup>	Day 5	$\Delta\%$ <sup>2</sup>
ABPs, mm Hg 110–120	I	165.5±21.9*	38	124.3±8.7*	-24.9
	II	171.2±26.6*	42.5	123.8±10.2*	-27.7
	III	172.5±12.1*	41	149.5±11.2*	-13.3
ABPd, mm Hg 70–80	I	102.1±9.1	22	82.7±5.8	-19
	II	108.7±10.4*	35	80.5±5.4*	-25.9
	III	104.2±7.9	24	96.2±8.1	-7.7
HR 65–90	I	128.2±11.2*	42.2	90.3±4.8*	-29.6
	II	118.2±11.2*	31.1	96.2±6.1*	-18.6
	III	124.5±9.9*	40.7	104.1±5.1*	-16.4
VI, (1–D/R) 0–0.1	I	0.25±0.07*	152	0.12±0.02*	-52
	II	0.22±0.04*	220	0.14±0.02*	-36.4
	III	0.28±0.03*	184	0.22±0.03*	-21.4
Mo, sec 0.7–0.8	I	0.57±0.03*	-21	0.78±0.08*	+36.8
	II	0.52±0.05*	-28	0.77±0.05*	+48.1
	III	0.544±0.02*	-26	0.64±0.06*	+17.6
MoA, % 25-30	I	41.75±2.87*	36	31.3±2.5*	-25.3
	II	48.5±2.6*	61	30.0±2.4*	-38.1
	III	43.65±3.2	45.3	38.3±2.9	-12.3
$\Delta X$ , sec 0.12–0.15	I	0.07±0.002*	-43	0.12±0.001*	+71.4
	II	0.05±0.002*	-45	0.13±0.002*	+160
	III	0.06±0.002	-50	0.09±0.002	+50
TI, 160–200 U	I	998.5±134*	484	238.5±62*	-76.1
	II	1004.5±130*	501	255.8±55.6*	-74.5
	III	1018±155*	504	534±92.5*	-47.5

**Note.** <sup>1</sup> —  $\Delta\%$  — data at admission relative to reference values; <sup>2</sup> —  $\Delta\%$  — day 5 data relative to baseline; \* — a statistically significant difference between baseline and day 5 values ( $P<0.05$ ).

**Примечание.** ABPs — систолическое САД; ABPd — диастолическое САД; HR — ЧСС; VI — ВИ; TI — ИН. <sup>1</sup> —  $\Delta\%$  — данные при поступлении по отношению к норме; <sup>2</sup> —  $\Delta\%$  — данные на 5-е сутки по отношению к исходным показателям; \* — статистически значимая разница начальных значений и значений на 5 сутки ( $p<0,05$ ).

вались. У больных III группы САД, ДАД, ЧСС, индекс Кердо, АМо и ИН снизились только в 1,1, 1,1, 1,2, 1,2, 1,1 раза, а Мо и  $\Delta X$  повысились только до 0,64±0,06, и 0,09±0,037 по отношению к исходным показателям соответственно, что свидетельствовало о сохраняющемся напряжении симпатического отдела ВНС (табл. 2).

Повышение концентрации лактата в венозной крови отражало развитие тканевой гипоксии у всех поступивших с острыми отравлениями алкоголем. При этом концентрация молочной кислоты в крови больных составила в I группе — 5,6±1,1 ммоль/л, II — 5,7±0,9 ммоль/л, III — 5,7±1,5 ммоль/л. На фоне инфузий «Ремаксолола» уже через 24 часа отмечали существенное снижение концентрации лактата, в среднем до 2,6±0,4 ммоль/л. Через 48 часов его содержание приблизилось практически к норме — 1,8±0,2 ммоль/л. В результате применения «Джетепара» концентрация лактата через 24 часа снизилась до 3,2±0,7 ммоль/л, а через 48 часов — до 2,6±0,9 ммоль/л. На фоне базовой терапии концентрация молочной кислоты составила 3,5±0,7 ммоль/л через 24 часа и 2,7±0,9 — через 48 часов, что превышало аналогичные показатели в I и II группах в 1,3, 1,4 раза и в 1,1, 0,7 раза соответственно.

Оценка когнитивных функций при поступлении пациентов была невозможна из-

2,6±0,4 mmol/l on average was observed. After 48 hours, its content was nearly normal — 1.8±0.2 mmol/l. As result of Jetepar application, lactate concentration decreased to 3.2±0.7 mmol/l after 24 hours and to 2.6±0.9 mmol/l after 48 hours. At the background of backbone therapy, lactic acid concentration was equal to 3.5±0.7 mmol/l after 24 hours and 2.7±0.9 after 48 hours, which exceeded the same indices in groups I and II 1.3-fold, 1.4-fold, and 1.1-fold, 0.7-fold, correspondingly.

It was impossible to assess cognitive functions at the time of patients' admission due to severity of their condition. Based on the intellect screening by MMSE scoring, in patients of groups I and II, mild cognitive disturbance was noted on day 3: 22±1.4 and 24±1.6 points, respectively. On day 5, cognitive deficit was almost absent and the average aggregate score was equal to 28±1.6 and 27.8±1.4 points, respectively. In the patients of group III, the MMSE score on day 3 and 5 was 1.4-fold, 1.5-fold, and 1.3-fold, 1.4-fold lower for all items than in groups I and II, respectively (table 3).

At the background of hepatoprotective therapy in group I and II patients, almost full recovery of cognitive functions was observed as early as day 3 of admission to hospital while in group III, disturbances of conceptualization and dynamic praxis continued. The aggregate FAB score in group III patients on day 5 did not exceed 13.4±1.1 points on

**Таблица 3. Динамика восстановления интеллектуальной сферы у пациентов с острыми отравлениями алкоголем.****Table 3. Intellectual recovery dynamics in patients with acute alcohol poisoning.**

Indexes, reference values	Index values in groups at study stages					
	I		II		III	
	Day 3	Day 5	Day 3	Day 5	Day 3	Day 5
MMSE (28–30 points)	22±1.4	24±1.6	24±1.6	27.8±1.4	16±1.2	23±0.7
FAB (16–18 points)	13.2±0.8	17.7±0.1	12.5±1.1	16.5±0.5	11.3±0.4	13.4±1.1
Reitan test (up to 100 sec)	118±12	78±11	102±9	66±8	138±14	112±11

**Примечание.** MMSE, FAB — шкалы; Reitan test — тест Рейтана; up to — до.

за тяжести их состояния. Согласно проведенному скринингу уровня интеллекта по шкале MMSE у пациентов I и II групп на 3-е сутки отмечали легкие когнитивные нарушения — 22±1,4 и 24±1,6 балла, соответственно. На 5-е сутки когнитивный дефицит практически отсутствовал, а суммарный балл составил в среднем 28±1,6 и 27,8±1,4 балла, соответственно. У пациентов III группы показатели шкалы MMSE по всем позициям на 3 и 5 сутки были в 1,4, 1,5 и 1,3, 1,4 раза ниже, чем в I и II группе, соответственно (табл. 3).

У пациентов I и II групп на фоне проводимой гепатопротекторной терапии наблюдали практически полное восстановление когнитивных функций уже на 3-е сутки с момента поступления в стационар, тогда как в III группе продолжали сохраняться нарушения концептуализации и динамического праксиса. Суммарный результат теста по шкале FAB у пациентов III группы на 5-е сутки не превышал в среднем 13,4±1,1 балла, что 1,2 раза ниже, чем в I группе и в 1,1 раза ниже, чем во II группе (табл. 3).

По тесту Рейтана, позволяющему определить признаки печеночной энцефалопатии, наилучший результат выявили у пациентов, получавших препарат «Джетепар». Уже на 3 сутки пациенты II группы выполняли тест Рейтана в пределах нормы — за 102±9 секунд, несколько хуже результат был у больных I группы, получавших «Ремаксол» — 118±12 секунд, в III группе данные теста на 3-е сутки были хуже, чем в I и II группах в 1,2 и 1,4 раза, соответственно.

### Заключение

Острые отравления алкоголем сопровождаются выраженной токсико-гипоксической энцефалопатией, обусловленной сочетанным поражением печени и тяжелой тканевой гипоксией. Применение современных гепатопротекторов «Ремаксол» и «Джетепара» эффективно купирует метаболические, когнитивные и вегетативные расстройства у больных с алко-

average which is 1.2-fold lower than in group I and 1.1-fold lower than in group II (table 3).

As determined by the Reitan test that establishes level of hepatic encephalopathy, the best therapeutic effect was found in patients who received Jetepar. As early as day 3, group II patients completed the Reitan test within the normal range: 102±9 seconds; the result of group I patients who received Remaxol was a bit worse: 118±12 seconds; in group III the test results on day 3 were worse than in groups I and II 1.2-fold and 1.4-fold, respectively.

### Conclusion

Acute alcohol poisoning is accompanied by significant toxic hypoxic encephalopathy caused by combined liver damage and severe tissue hypoxia. Administration of contemporary hepatoprotectors Remaxol and Jetepar effectively jugulates metabolic, cognitive and vegetative disorders in patients with alcohol intoxication. The clinical and laboratory findings obtained, screening of the VNS and cognitive functions in patients with alcohol poisoning have demonstrated that Remaxol possesses greater antihypoxant properties than Jetepar but smaller hepatoprotective properties. In conclusion, when signs of toxic hepatitis are predominant it is recommended to use Jetepar and when the signs of tissue hypoxia are predominant it seems better to administer Remaxol.

гольной интоксикацией. Полученные клинико-лабораторные данные, скрининг вегетативной системы и когнитивных функций у больных с отравлениями алкоголем показали, что препарат «Ремаксол» обладает большими антигипоксантами свойствами, чем препарат «Джетепар», но меньшими гепатопротективными свойствами. Исходя из этого, в случае преобладания признаков токсического гепатита предпочтительнее использование препарата «Джетепар», в случае преобладания признаков тканевой гипоксии — препарата «Ремаксол».

### Литература

1. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Рациональная нейрометаболическая терапия при острых отравлениях алкоголем. Методические рекомендации. Ташкент 2017. С. 19–20.
2. Беленичев И.Ф., Павлюк И.В., Кучеренко Л.И., Абрамов А.В. Фармакокоррекция последствий нейротоксических поражений

### References

1. Akalaev R.N., Stopnitskiy A.A., Khodzhiyev Kh.Sh. Rational neurometabolic therapy in acute alcohol poisoning. Methodical recommendation. Tashkent 2017. P. 19–20. [In Russ.]
2. Belenichev I.F., Pavlyuk I.V., Kucherenko L.I., Abramov A.V. Pharmacocorrection of the effects of neurotoxic lesions in severe forms of acute



- при тяжелых формах острых отравлений этанолом. *Світ медицини та біології*. 2016. Т. 12. № 4 (58): 95–96.
3. Бутов М.А., Василевская А.С., Мнихович М.В., Маслова О.А. Адеметинин при алкоголь-ассоциированных заболеваниях печени: клинико-экспериментальное исследование. *Врач*. 2014; 49–52.
  4. Глумчер Ф.С., Стрепетова Е.В., Мухоморов А.Е., Перебийнис М.В. Профилактика и коррекция гепатоцеребральной недостаточности у пациентов с тяжелыми расстройствами, вызванными злоупотреблением алкоголем. *Медицина неотложных состояний*. 2014; 3 (58): 114–118.
  5. Жуклова О.Ю., Диденко К.Н. Увеличение содержания восстановленной формы глутатиона в ткани печени как возможный фактор токсичности этанола. *Современные научные исследования и инновации*. 2016; 10 (66): 27–31.
  6. Катаманова Е.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Шевченко О.И., Денисова И.А. Когнитивные нарушения при токсическом поражении мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (2): 11–15.
  7. Королева М.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в терапии экзогенно-токсического поражения печени. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015; 2 (54): 94–97.
  8. Куташов В.А., Сахаров И.Е. Алкоголизм. Наркология. Клиника. Диагностика. Лечение. *Пособие для врачей*. Воронеж, 2016. С. 55–59, 145–148.
  9. Ламанова Н.В., Рудько Е.А., Малинин А.В. Гепатопротекторное действие многокомпонентной системы при алкогольной интоксикации. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 11 (1): 161–162.
  10. Лелевич С.В. Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации. *Медицинские новости*. 2016; 9: 10–12.
  11. Лелевич В.В., Леднева И.О., Лелевич С.В. Метаболические эффекты хронической алкогольной интоксикации. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 15 (3): 310–314.
  12. Ливанов Г.А., Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Коваленко А.Л. Особенности фармакологической коррекции алкогольной жировой дистрофии печени у больных с острыми отравлениями этанолом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 5 (129): 46–47.
  13. Ливанов Г.А., Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Коваленко А.Л. Сравнительная оценка влияния ремаксолола и адеметинона на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (4): 25–28.
  14. Лисицкий Д.С., Войцехович К.О., Мелехова А.С. Основные методы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом. *Российский биомедицинский журнал*. 2015; 16 (1): 138–149.
  15. Неделько Н.Ф. Некоторые аспекты танатогенеза при смерти от острой алкогольной интоксикации. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2018; 152 (1): 44.
  16. Никифоров И.А., Чернобровкина Т.В., Жовнерчук Е.В., Исаев Р.Н., Казанцев А.В., Жуйков В.Ю., Ганцева И.П., Матушкин А.А., Матушкина Т.С., Никифоров И.И. Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2014; 17 (3): 57–58.
  17. Сорокин А.В., Долгарева С.А., Конопля Н.А., Молокоедов В.В. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений при хронической алкогольной интоксикации. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18 (4): 232–235.
  18. Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Диагностика состояния хронической алкогольной интоксикации. биологические маркеры злоупотребления алкоголем. *Наркология. Национальное руководство*. Москва, 2016: 856–861.
  19. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев И.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями этанолом. *Клиническая медицина*. 2013; 91 (2): 47–48.
- ethanol poisoning. *Svet medicini i biologii*. 2016. V. 12. № 4 (58): 95–96. [In Russ.]
3. Butov M.A., Vasilevskaya A.S., Mnikhovich M.V., Maslova O.A. Ademetionin in alcohol-related liver diseases: a clinical and experimental study. *Vrach*. 2014: 49–52. [In Russ.]
  4. Glumcher F.S., Strepetova E.V., Mukhomorov A.E., Perebijnis M.V. Prevention and correction of hepatocerebral insufficiency in patients with severe disorders caused by alcohol abuse. *Medicina неотложных состояний*. 2014; 3 (58): 114–118. [In Russ.]
  5. Zhukova O.Yu., Didenko K.N. The increase in the content of reduced form of glutathione in the liver tissue as a possible factor of ethanol toxicity. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii*. 2016; 10 (66): 27–31. [In Russ.]
  6. Katamanova E.V., Rukavishnikov V.S., Lahman O.L., Shevchenko O.I., Denisova I.A. Cognitive impairment in toxic brain damage. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2015; 115 (2): 11–15. [In Russ.]
  7. Koroleva M.V. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of drugs with antioxidant properties in the treatment of exogenous toxic liver damage. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2015; 2 (54): 94–97. [In Russ.]
  8. Kutashov V.A., Sakharov I.E. Alcohol abuse. *Narcology. Clinic. Diagnostics. Treatment. Guideline for Physicians*. Voronezh, 2016. 55–59, 145–148. [In Russ.]
  9. Lamanova N.V., Rudko E.A., Malinin A.V. Hepatoprotective effect of a multicomponent system during alcohol intoxication. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*. 2016; 11 (1): 161–162. [In Russ.]
  10. Lelevich S.V. Metabolic correction of alcohol intoxication. *Meditinskije novosti*. 2016; 9: 10–12. [In Russ.]
  11. Lelevich V.V., Ledneva I.O., Lelevich S.V. The metabolic effects of chronic alcohol intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2017; 15 (3): 310–314. [In Russ.]
  12. Livanov G.A., Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Batocyrenov B.V., Loladze A.T., Kovalenko A.L. Features of pharmacological correction of alcoholic fatty liver in patients with acute ethanol poisoning. *Eksp. Klinich. Gastroenterolog*. 2016; 5 (129): 46–47. [In Russ.]
  13. Livanov G.A., Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Batocyrenov B.V., Kovalenko A.L. Comparative evaluation of the effect of remaxol and ademetionine on the clinical course and dynamics of carbohydrate and protein metabolism in patients with acute ethanol poisoning against the background of alcoholic liver damage. *Eksp. Klinich. Farmakol*. 2015; 78 (4): 25–28. [In Russ.]
  14. Lisickij D.S., Vojcekhovich K.O., Melekhova A.S. The main methods for assessing the neurotoxic effects of severe forms of acute ethanol poisoning. *Rossijskij biomeditsinskij zhurnal*. 2015; 16 (1): 138–149. [In Russ.]
  15. Nedelko N.F. Some aspects of thanatogenesis in acute alcohol intoxication. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2018; 152 (1): 44. [In Russ.]
  16. Nikiforov I.A., Chernobrovkina T.V., Zhovnerchuk E.V., Isaev R.N., Kazancev A.V., Zhujkov V.YU., Ganceva I.P., Matushkin A.A., Matushkina T.S., Nikiforov I.I. Liver damage in alcoholism (literature review). *Profilakticheskaya medicina*. 2014; 17 (3): 57–58. [In Russ.]
  17. Sorokin A.V., Dolgareva S.A., Konoplya N.A., Molokoedov V.V. Pharmacological correction of immunometabolic disorders in chronic alcohol intoxication. *Allergologiya i immunologiya*. 2017; 18 (4): 232–235. [In Russ.]
  18. Tarasova O.I., Mazurchik N.V., Ogurcov P.P. Diagnosis of chronic alcohol intoxication. biological markers of alcohol abuse. *Narcology. National guidelines*. Moscow, 2016: 856–861. [In Russ.]
  19. Shilov V.V., Shikalova I. A., Vasilev S.A., Batocyrenov B.V., Andrianov A.Yu. Correction of metabolic disorders in the treatment of alcoholic liver damage in patients with acute alcohol poisoning. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 91 (2): 47–48 [In Russ.]

Received 28.08.18

Поступила 28.08.18