

нарным шунтированием. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;108(3):90–5.

19. Charlesworth D., Likosky D. Marrin C. et al. Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2003;76:436–43.

20. Ueno M., Tomimoto H., Aikiguchi I. et al. Blood-brain barrier is disrupted in the white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. J Cereb Blood Flow Metab 2002;22:97–104.

21. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. J Neurol Sci 2004;226(1–2):67–70.

22. Bladin C., Chambers B. Clinical features, pathogenesis and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. Stroke 1993;24:1925–32.

23. Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure

subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. Dementia 1994;5:145–7.

24. Caffarra P, Ghetti C, Concarì L, Venneri A. Differential patterns of hypoperfusion in subtypes of mild cognitive impairment. Open Neuroimag J 2008;2:20–8.

25. de la Torre J. Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2000;14(Suppl 1):72–81.

26. Suter O.-C., Sunthorn T., Kraftsik R. et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. Stroke 2002;33:1986–92.

27. Johnson N., Jahng G.-H., Weiner M. et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging: Initial Experience. Radiology 2005;234:851–9.

28. Камчатнов П.Р., Каралкин А.В., Чугунов А.В. и др. Возможности патогенетиче-

ской терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;108(3):18–24.

29. Gonzalez M., Selwyn A. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. Am J Med 2003;115(Suppl 8A):99–106.

30. Shaw S., Shah M., Williams S., Fildes J. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2009;11(2):113–8.

31. Танащян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы). Атмосфера. Нервные болезни 2005;(4):21–5.

32. Román G. Perspectives in the treatment of vascular dementia. Drug Today (Barc) 2000;36(9):641–53.

33. Sha M., Callahan C. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. Alzheimer Dis Assoc Disord 2003;17(1):46–54. J Kidney Dis 2003;42(4):631–57.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАДОКСИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, И.И. Токин

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Контакты: Иван Иванович Токин ivan.i.tokin@rambler.ru

Цель исследования — изучение гепатопротективного действия метадоксина у больных хроническим гепатитом С и определение целесообразности его применения в комплексной терапии пациентов с хроническим гепатитом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 пациентов, 12 из которых (группа сравнения) получали стандартную противовирусную терапию (интерферон α и рибавирин), а 13 (основная группа) — метадоксин (метадоксил) в качестве третьего препарата. Все больные были мужского пола (средний возраст пациентов основной группы составил $28,6 \pm 4,3$, группы сравнения — $29,8 \pm 3,9$ года). Обследование всех больных осуществляли по общепринятой в гепатологической практике методике, включавшей проведение клинико-эпидемиологического и иммуносерологического исследований с определением маркеров гепатитов А, В и С.

Результаты. При анализе биохимических показателей установлено, что у всех пациентов основной группы уровень билирубина через 1 мес терапии не превышал показатель здоровых людей (в среднем $16,7 \pm 3,4$ мкмоль/л), в то время как у больных группы сравнения нормальные значения билирубина были отмечены лишь в 5 случаях, а средний показатель составил $21,4 \pm 2,1$ мкмоль/л. Активность аланин-аминотрансферазы у пациентов обеих групп приближалась к нормальным значениям на 30-й день наблюдения.

Заключение. Перспективным представляется проведение более масштабного клинического исследования эффективности метадоксила при лечении токсических гепатитов неалкогольного генеза, а также в качестве терапии сопровождения больных хроническим вирусным гепатитом, получающих противовирусную терапию. Подтвержден гепатотропный эффект препарата. Установлено, что метадоксил является безопасным препаратом: при использовании его на всем протяжении лечения каких-либо побочных явлений и осложнений не наблюдалось.

Ключевые слова: метадоксин, токсические гепатиты неалкогольного генеза, больные хроническим вирусным гепатитом, противовирусная терапия, гепатопротекторы

EXPERIENCE IN USING METADOXINE IN COMPLEX THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C

T.V. Sologub, M.G. Romantsov, I.I. Tokin

I.I. Mechnikov Saint Petersburg State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development

Objective: to study the hepatoprotective activity of metadoxine in patients with chronic hepatitis C and to define the expediency of its use in complex therapy for chronic hepatitis.

Subjects and methods. Twenty-five patients, 12 of whom (a control group) received standard antiviral therapy with interferon alpha and ribavirin and 13 (a study group) took metadoxine (metadoxil) as the third drug, were followed up. All the patients were male (the mean age was 28.6 ± 4.3 and 29.8 ± 3.9 years in the study and control groups, respectively). They were examined by the conventional hepatological procedure involving clinicoepidemiological and immunoserological studies determining the markers of hepatitis A, B, and C. A, B и C.

Results. Analysis of biochemical parameters established that following one-month therapy, all study patients had the bilirubin levels not greater than in healthy individuals (mean $16.7 \pm 3.4 \mu\text{mol/l}$) whereas the control patients had normal bilirubin values in only 5 cases and the mean value was $21.4 \pm 2.1 \mu\text{mol/l}$. In the patients of both groups, the activity of alanine aminotransferase was close to the normal values on day 30 of the follow-up.

Conclusion. It is promising to conduct a larger-scale clinical study of the efficacy of metadoxil in the treatment of toxic hepatitides of non-alcoholic genesis and as an adjuvant to antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis. The hepatotropic effect of the drug has been confirmed. Metadoxil has been found to be a safe agent that causes none adverse reactions or complications throughout its treatment.

Key words: metadoxine, toxic hepatitides of nonalcoholic genesis, patients with chronic viral hepatitis, antiviral therapy, hepatoprotectors

Введение

Несмотря на то, что вирус гепатита С (HCV) был открыт еще в 1998 г., изучение его генома продолжается и до настоящего времени. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, около 2% населения в мире инфицированы HCV и в ближайшее десятилетие прогнозируется неуклонный рост числа пациентов с хроническими гепатитами В, С и D. Существенные экономические затраты на оказание максимально эффективной лечебно-диагностической помощи больным ставят вирусные гепатиты в ряд наиболее важных проблем здравоохранения Российской Федерации. HCV-инфекция занимает 2-е место по причине смертности среди пациентов с хроническим поражением печени, уступая только хроническому алкоголизму. В исследованиях отечественных и зарубежных специалистов установлено, что в случае естественного течения HCV-инфекции спустя 8–16 лет у 7–16% больных формируется цирроз печени, у 0,7–1,3% — развивается гепатоцеллюлярная карцинома и 1,3–3,7% пациентов погибают вследствие прогрессирования заболевания печени.

Изучение патогенеза данного заболевания позволило сформулировать положение о возможности использования интерферонов (ИФН) в терапии HCV. Таким образом, ИФН- α служит препаратом выбора для лечения пациентов с острым и хроническим HCV. Стандартом лечения HCV признана комбинированная терапия ИФН и рибавирином. В связи с тем что противовирусная терапия ИФН и рибавирином всегда сопровождается развитием нежелательных побочных реакций, ученые всего мира пытаются включать в схемы лечения различные препараты, способные нивелировать эти нежелательные явления [1–4].

Особый интерес представляют данные о возможности использования в качестве третьего препарата гепатопротекторов с различным механизмом действия. Гепатопротекторы — группа препаратов природного и синтетического происхождения, способствующих повышению устойчивости печени к действию патогенных факторов, ускорению процессов ее регенерации и нормализации функциональной активности. Гепатопротекторы широко применяют в качестве препаратов-спутников при лечении хронических вирусных гепатитов. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что применение данной группы препаратов позволяет добиться значимого субъективного и объективного улучшения состояния больных, снижения показателей печеночной активности, замедления формирования фиброза и цирроза печени, снижения выраженности побочных эффектов противовирусной терапии [5–8].

На протяжении более 10 лет метадоксин (метадоксил) с успехом используют в психонаркологической и гастроэнтерологической практике для лечения алкогольной болезни печени. Метадоксил ускоряет вывод алкоголя и продуктов его распада из организма, защищая и восстанавливая поврежденные метаболические функции печени. Применение метадоксил (пиридоксол L-2-пирролидон-5-карбоксилат) способствует облегчению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты в митохондриях, препятствует подавлению активности триптофанпирролазы и приводит к восстановлению уровня глутатиона в тканях печени. Кроме того, препарат ускоряет метаболизм алкоголя посредством активации ферментов, участвующих в выведении этанола (алкогольдегидрогеназа и ацетальдегиддегидрогеназа), и тем самым обуславливает ускорение процесса элиминации этанола

и ацетальдегида из организма [9, 10]. Как показали исследования, применение метадоксила способствует нормализации баланса свободных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в плазме крови, что свидетельствует о том, что препарат оказывает мембраностабилизирующее действие, и, следовательно, прием его препятствует возникновению первичной структурной дегенерации гепатоцитов [11]. Метадоксил обладает выраженным антифибротическим свойством за счет снижения активности пролингидроксидазы и предотвращения накопления триглицеридов в гепатоцитах, что в свою очередь служит препятствием для образования фибронектина и коллагена. Данное свойство препарата делает возможным применение его у больных HCV с целью предотвращения развития фиброза и цирроза печени. Более того, выраженный мембраностабилизирующий эффект метадоксила делает перспективным использование его при наличии смешанной патологии: вирусного гепатита и алкогольной болезни печени, вирусного и токсико-аллергического поражения. Представляется интересным исследование возможностей этого препарата для лечения холестатических форм вирусных гепатитов, особенно в случае развития неспецифических вирусных гепатитов, вызванных возбудителями из группы герпесвирусов [12–14].

На кафедре инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова метадоксил применяли в комплексном лечении больных HCV.

Цель исследования — изучение гепатопротективного действия метадоксила у пациентов с HCV и определение целесообразности его применения в комплексной терапии больных хроническим гепатитом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 25 мужчин, 12 из которых (группа сравнения, средний возраст $28,6 \pm 4,3$ года) получали стандартную противовирусную терапию (ИФН- α и рибавирин), а 13 (основная группа, средний возраст $28,6 \pm 4,3$ года) — метадоксил в качестве третьего препарата.

Пациенты не имели тяжелых сопутствующих заболеваний, на момент исследования не употребляли наркотические препараты, однако в анамнезе практически у всех обследованных было отмечено периодическое употребление алкоголя 1–2 раза в неделю. Всех больных обследовали по общепринятой в гепатологической практике методике, включавшей проведение клинико-эпидемиологического и иммуносерологического исследований с определением маркеров гепатитов А, В и С. Ни у одного из обследованных не обнаружено маркеров гепатитов В и А. У всех пациентов выявлены антитела к HCV. Обследование больных осуществлялось вирусологически

с помощью метода полимеразной цепной реакции. Из биохимических показателей анализировали содержание гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, аланин- (АЛТ) и аспартат- (АСТ) аминотрансфераз, билирубина, холестерина, триглицеридов, белков крови. Все пациенты страдали HCV с умеренной активностью и репликативностью вируса. Обследование проводили в динамике — до начала терапии и через 1 мес лечения, при этом оценивали клиническое состояние больных, а также биохимические и вирусологические параметры. Пациенты обеих групп получали альтевир (ИФН) в дозе 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю и рибамидил (рибавирин) в дозе 15 мг на 1 кг массы тела ежедневно. В большинстве случаев доза рибамидила составляла 800 мг/сут. Препарат назначали в 2 приема строго в определенное время во время еды. Кроме того, больные основной группы получали метадоксил в дозе 1500–2000 мг перорально. Курс лечения составил 30 дней.

Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере с помощью программ MS Windows и Statistica 7.0. Для обработки данных использовали методы описательной статистики. Для «количественных» показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение и среднее квадратическое отклонение, которые были представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

Практически все пациенты обеих групп жаловались на слабость, повышенную утомляемость, периодически возникающие головные боли, диспептические явления (тошнота, тяжесть и умеренные боли в правом подреберье). При осуществлении пальпации органов брюшной полости практически у всех обследованных было выявлено увеличение размеров печени. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2,5–4 см, край печени был уплотнен. У части больных имела место спленомегалия.

В ходе проведения биохимических исследований у четверти пациентов обеих групп диагностирована небольшая гипербилирубинемия (уровень билирубина крови в основной группе составил $22,8 \pm 4,5$, а в группе сравнения — $24,6 \pm 3,9$ мкмоль/л), в основном за счет связанной фракции билирубина. У всех пациентов зафиксировано умеренное повышение активности АЛТ (в среднем до $65,8 \pm 6,1$ ед/л у больных основной группы и $71,3 \pm 6,2$ — в группе сравнения). Уровень ГГТП у пациентов обеих групп значительно превышал таковой у здоровых людей: $189 \pm 8,3$ ед/л в основной группе и $247 \pm 6,2$ — в группе сравнения.

На фоне терапии практически у всех больных наблюдалось клиническое улучшение. Отмечено уменьшение слабости, исчезновение головной боли,

Показатель	Основная группа (n=13)		Группа сравнения (n=12)	
	исходно	через 4 нед терапии	исходно	через 4 нед терапии
АЛТ, ед/л	71,3±6,2	37,3±4,2	65,8±6,1	39,1±3,1
АСТ, ед/л	58,6±5,1	35,2±3,5	55,4±4,4	35,1±4,6
Билирубин, мкмоль/л	22,8±4,5	16,7±3,4	24,6±3,9	21,4±2,1
ГГТП, ед/л	189±8,3	34,1±5,1	247±6,2	98,8±6,1

снижение частоты возникновения диспепсических явлений. При осмотре выявлено сокращение размеров печени. Однако если у 10 из 13 пациентов основной группы печень к концу первого месяца терапии не выступала из-под края реберной дуги, и ее размеры соответствовали показателям здоровых людей, то лишь 5 больных из группы сравнения через 1 мес от начала терапии имели нормальные размеры печени.

Основным критерием гепатотропной активности метадоксила являлась его способность снижать показатели печеночной активности (общий, свободный и связанный билирубин, АЛТ, АСТ).

При анализе биохимических показателей было установлено, что у всех больных основной группы уровень билирубина через 1 мес терапии не превышал показатель здоровых людей и составил $16,7 \pm 3,4$ мкмоль/л, в то время как в группе сравнения нормальные значения билирубина были зарегистрированы лишь у 5 пациентов, а средний показатель равнялся $21,4 \pm 2,1$ мкмоль (см. таблицу). Активность АЛТ у пациентов обеих групп приближалась к нормальным значениям на 30-й день наблюдения.

Интересные данные были получены также при оценке маркеров холестаза — ГГТП и щелочной фосфатазы. Так, если у пациентов группы сравнения уровень ГГТП через 1 мес наблюдения составил $98,8 \pm 6,1$ ед/л, то у больных основной группы этот показатель не превышал значений здоровых людей ($34,1 \pm 5,1$ ед/л). Содержание щелочной фосфатазы у всех пациентов основной группы через 1 мес лечения также приближалось к нормальным значениям.

При выполнении скинтиграфии печени и селезенки у больных основной группы через 1 мес терапии зафиксирована положительная динамика. Наблюдалось уменьшение размеров печени, увеличение накопления в ней препарата наряду с одновременным уменьшением его в селезенке и позвоночнике.

У всех пациентов наблюдались хорошая переносимость метадоксила и отсутствие побочных реакций, связанных с приемом препарата. Аллергических проявлений не зарегистрировано. Интересным является тот факт, что практически все больные отмечали отсутствие влечения к алкоголю во время те-

рапии метадоксилом, что имеет большое значение для пациентов, получающих противовирусные препараты, так как исследования последних лет показали, что прием алкоголя и курение в процессе лечения приводят к резкому снижению эффективности противовирусной терапии. Проведенные исследования продемонстрировали, что использование метадоксила сопровождается улучшением самочувствия больных и уменьшением у них тяги к алкоголю. Основным критерий оценки эффективности применения препарата у пациентов с хроническим гепатитом — нормализация биохимических показателей, отражающих активность патологического процесса в печени.

У больных, в комплекс лечения которых был включен метадоксил, к 4-й неделе терапии зафиксировано снижение до нормальных значений уровней общего, свободного и связанного билирубина, а также уменьшение активности аминотрансфераз, что также продемонстрировано и в других работах [12, 14]. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что метадоксил обладает выраженными гепатопротективными свойствами и может с успехом использоваться при лечении больных хроническим HCV.

Заключение

С учетом полученных нами данных перспективным представляется проведение более масштабного клинического исследования эффективности применения метадоксила при лечении токсических гепатитов неалкогольного генеза, а также в качестве терапии сопровождения больных хроническим вирусным гепатитом, получающих противовирусную терапию.

Подтверждено гепатотропное действие препарата: отмечены выраженное снижение частоты возникновения неблагоприятных изменений в печени у больных хроническим гепатитом и достижение более благоприятного клинического эффекта, определяемого по степени и скорости нормализации функции печени, при использовании метадоксила в качестве третьего препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Gastroenterological Association — policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995;108:925–6.
2. Conry-Cantilena C., VanRaden M., Gibble J. et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691–6.
3. Eddy D.M. Clinical decision making: from theory to practice. Benefit language: criteria that will improve quality while reducing costs. *JAMA* 1996;275:650–7.
4. Gross P.A., Barrett T.L., Dellinger E.P. et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1994;18:421.
5. Барскова В.Г., Кудяева Ф.М., Насонов Е.Л. Место метадоксила в лечении алкогольной болезни печени. *Фарматека* 2008;(5):44–8.
6. Ведрова Н.Н., Гнездилова Н.Ю. Опыт применения метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени. <http://www.cscruissia.ru/rus/publications/metadoxil2.shtml>
7. Гершанович М.Л., Тихонова В.В. Применение метадоксила для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных. *Вопросы онкологии* 2002;48(1):4–5.
8. Balasekaran R., Bulterys M., Jamal M.M. et al. A case-control study of risk factors for sporadic hepatitis C virus infection in the southwestern United States. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1341–6.
9. Иванец Н.Н., Небаракова Т.П., Винникова М.А. и др. Метадоксил в комплексной терапии больных с алкогольной зависимостью (сравнительное исследование). *Вопросы наркологии* 2005;(2):10–9.
10. Козлова И.В., Сафонова М.В. Алкогольная болезнь печени в общеврачебной практике. Саратов: СГМУ, 2006.
11. Кудяева М., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение Метадоксила у больных подагрой и жировой болезнью печени, ассоциированной с алкоголем и метаболическим синдромом. *Гастроэнтерология* 2008;(6):23–6.
12. Fehér J., Lengyel G. A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Int Med Res* 2003;31(6):537–51.
13. Пальцев А.И., Шарапов И.В., Горбунова Е.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: возрастные особенности, новое в патогенетической терапии. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология* 2009;(8):19–25.
14. Mao Y.M., Zeng M.D., Li Y.M. et al. Capsule metadoxine in the treatment of alcoholic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study (in Chinese). *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009;17(3):213–6.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОДАГРЫ (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги)

В.Г. Барскова, А.Е. Ильина

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru

В статье приведены рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике и лечению подагры, даны подробные комментарии к ним. Подчеркивается, что для достижения современного уровня диагностики подагры необходимо использовать поляризационную микроскопию с целью выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или тофусах, являющихся независимым и достаточным диагностическим признаком. Для выработки терапевтической тактики важен индивидуальный подход к пациенту с учетом стадии заболевания, наличия сопутствующих состояний. Особое значение придается обучению больных правильному образу жизни (диета и снижение массы тела). Приведены основные принципы лечения острого и хронического подагрического артрита, назначения антигиперурикемической терапии.

Ключевые слова: подагра, диагностика, лечение, гиперурикемия, НПВП, колхицин, аллопуринол, глюкокортикоиды

RATIONAL APPROACHES TO DIAGNOSING AND TREATMENT GOUT (according to the European league against rheumatism guidelines)

V.G. Barskova, A.E. Ilyina

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper provides the guidelines of the European League Against Rheumatism for the diagnosis and treatment of gout and detailed comments on them. It is stressed that achieving the present level of gout diagnosis requires that polarization microscopy be used to detect sodium monourate crystals in synovial fluid or tophi that are an independent and adequate diagnostic sign. An individual approach to a patient, by