

Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов

К.м.н. Е.В. Балукова¹, профессор Ю.П. Успенский^{1,2}, к.м.н. Ю.А. Фоминых¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В настоящее время хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения. Основными этиологическими факторами считаются: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков (алкоголя и лекарственных препаратов), метаболические нарушения. Прослеживается общность звеньев патогенеза токсического и метаболического поражения печени, заключающаяся в активации перекисного окисления липидов, окислительном стрессе, поражении фосфолипидов мембран митохондрий, нарушении системного и клеточного звеньев липидного обмена. Поиски эффективной терапии, мер профилактики и возможности продуктивно вмешаться в патогенез ХДЗП являются актуальными задачами современной гепатологии. Препарат Метадоксил хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, поскольку обладает доказанными антиоксидантными, антифибротическими свойствами, способен нормализовать состав липидного слоя мембран гепатоцитов. Метаболиты метадоксина в качестве коферментов участвуют в печеночном метаболизме углеводов, желчных кислот и аминокислот, увеличивают скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Метадоксил обладает прямым холинергическим действием на ЦНС, что сопровождается антидепрессивным, психостимулирующим действием. При химиотерапии препарат не снижает действие цитостатиков, не провоцирует токсические реакции, связанные с применением цитотоксических средств. Метадоксил хорошо переносится и не вызывает значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: печень, гепатит, цирроз, антиоксиданты, Метадоксил.

Для цитирования: Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 35–40.

ABSTRACT

Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy of patients

Balukova E.V.¹, Uspenskiy Yu.P.^{1,2}, Fominykh Yu.A.¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Currently, chronic diffuse liver disease (CDLD) takes an important place among the causes of early disability and mortality of the population. The main etiological factors are: hepatotropic viruses, action of xenobiotics (alcohol and drugs), metabolic disorders. The toxic and metabolic liver injuries have common stages of pathogenesis, including the activation of lipid peroxidation, oxidative stress, phospholipid damage to mitochondrial membranes, and the disorders in the systemic and cellular links of lipid metabolism. The search for effective therapy, preventive measures and the ability to effect the pathogenesis of CDLD are important problems of modern hepatology. The use of the drug Methadoxil has shown good results in clinical practice, due to its proven antioxidant and antifibrotic properties, and its ability to normalize the composition of the lipid layer of the hepatocyte membrane. Metadoxine metabolites, such as coenzymes, participate in the hepatic metabolism of carbohydrates, bile acids and amino acids, increase the rate of utilization of ethanol and acetaldehyde. Metadoxil has a direct cholinergic effect on the central nervous system, which is accompanied by an antidepressant, psychostimulating action. When used in chemotherapy, the drug does not reduce the effect of cytostatics, does not provoke toxic reactions associated with the use of cytotoxic agents. Metadoxil is well tolerated and does not have significant side effects.

Key words: liver, hepatitis, cirrhosis, antioxidants, Metadoxil.

For citation: Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy of patients // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 35–40.

Как известно, печень представляет собой крупнейшую многофункциональную железу в пищеварительной системе, один из важнейших органов, обеспечивающих полноценную работу всего организма человека. Печень занимает одну из ведущих позиций, являясь центром химической обработки, синтеза новых субстанций, обезвреживания токсических веществ и эндокринным органом. При этом поражение печени возможно под воздействием самых различных факторов, включая вирусные, токсические, алкогольные, лекарственные, дисметаболические и др. В результате данного воздействия зачастую развивается хроническая патология печени. Данные современной литературы свидетельствуют, что в настоящее время хронические заболевания печени занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии [1]. В среднем в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. При этом основным контингентом больных становится, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения. ХДЗП включают широкий спектр нозологически самостоятельных воспалительных заболеваний различной этиологии. Основными причинами поражения признаны: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков (в первую очередь алкоголя и лекарственных препаратов) и метаболические нарушения [2–5]. Возрастание употребления алкоголя и других токсических веществ, распространенность ожирения, ухудшающаяся экологическая обстановка позволили вывести эти этиологические факторы на ведущее место по значимости в развитии ХДЗП.

Так, в настоящее время злоупотребление алкоголем является основной причиной ХДЗП в экономически развитых государствах и постепенно выходит на первое место в развивающихся странах [6, 7]. В РФ данная проблема особенно актуальна в силу роста алкоголизации населения, которая на начало XXI в. приобрела масштабы национального бедствия. Распространенность алкогольной зависимости, по данным разных авторов, составляет порядка 7–9% населения, причем чаще встречается у мужчин. Алкогольный гепатит выявляется более чем у 35% лиц, злоупотребляющих алкоголем, а цирроз печени (ЦП) развивается у 1/3 лиц через 10–20 лет после начала злоупотребления алкоголем. Исследования национального бремени болезней ВОЗ показали, что ЦП как причина смерти занимает 10-е место в мире и 6-е место в России [8]. В РФ в период с 2002 по 2013 г. ежегодная смертность от алкогольной болезни, включая алкогольный ЦП, составила 16,3%. 33–42% от этого числа умерших — лица трудоспособного возраста, что в 3,5 раза выше, чем в США и других экономически развитых странах [9, 10]. Частота ЦП алкогольной этиологии в России по результатам аутопсий за 2010–2013 гг. в 2 раза выше, чем ЦП другой этиологии. Как показал анализ работы гепатологического отдела МКНЦ ЦНИИ гастроэнтерологии за 2011–2013 гг., среди больных с алкогольной болезнью печени (АБП) 66% составляют больные с ЦП, 18% — с ЦП смешанной (алкогольной и HCV (Hepatitis C Virus)) этиологии и только 10% — с алкогольным гепатитом [11]. Клинические проявления АБП варьируют от латент-

ного течения алкогольного стеатоза до развития тяжелых осложнений при сформировавшемся ЦП [12]. Наиболее неблагоприятным с клинической и прогностической точки зрения является сочетание АБП с вирусными гепатитами. Алкогольный стеатоз печени выявляется у 60–100% лиц, злоупотребляющих спиртными напитками [13]. Данная стадия АБП может проявляться астенией, диспепсией (преимущественно тошнотой), дискомфортом и болевым синдромом в правом подреберье или эпигастрии. Однако, как правило, алкогольный стеатоз печени протекает бессимптомно и является случайной диагностической находкой. При объективном осмотре выявляется увеличенная печень, гладкая, с закругленным краем. Алкогольный стеатоз принято интерпретировать как обратимую, прогностически благоприятную стадию АБП, тем не менее это не может служить поводом для пациента к дальнейшему употреблению алкоголя.

В свою очередь, лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, и представляют собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильного и своевременного распознавания этой патологии [14, 15]. Как говорил Парацельс: «Лекарства и яды — суть одно и то же, все зависит от дозы». ЛПП встречаются с частотой от 1 случая на 10 тыс. до 1 случая на 100 тыс. пациентов, принимающих лекарственные препараты в терапевтических дозах [16]. В РФ зарегистрировано около 5 тыс. международных непатентованных наименований лекарственных препаратов, и четверть из них потенциально гепатотоксичны. Распространенность ЛПП в условиях большого разнообразия современных лекарственных средств и зачастую их неконтролируемого приема постоянно увеличивается. Нельзя игнорировать роль разнообразных биологически активных добавок к пище и фитопрепаратов, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако позиционируются в качестве средств для лечения широкого спектра заболеваний, в т. ч. печени [17]. Их потенциальная опасность определяется в первую очередь многокомпонентным составом, не позволяющим вычлнить конкретную субстанцию, ответственную за развитие патологической реакции, а также отсутствием строгого контроля за нежелательными эффектами и их обязательной регистрацией [18]. ЛПП также являются нередким спутником противоопухолевой химиотерапии. Частота развития гепатотоксичности при использовании различных противораковых лекарственных препаратов (цитарабин, флуорудезоксиуридин, метотрексат, нитрозомочевина и др.) варьирует от 10 до 100%, при этом большинство случаев ЛПП, вызванных химиотерапевтическими агентами, являются идиосинкразическими [19].

Данные о структурных особенностях печеночной ткани при ЛПП не систематизированы и разрозненны, поскольку прижизненное морфологическое исследование печени у таких больных проводится редко. Так, по материалам ЦНИИ гастроэнтерологии, при анализе данных гистологического исследования более 1500 пункционных биопсий печени лекарственный гепатит был морфологически верифицирован лишь у 1% от числа больных с клиническими проявлениями хронического гепатита. Между тем различные морфологические признаки ЛПП были выявлены почти у 5% больных с хроническим гепатитом неясной этиологии [20].

Чрезвычайное разнообразие механизмов ЛПП обуславливает многогранность их клинических вариантов (гепатопатий): лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственно-индуцированный холестаз, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит. Лекарственный стеатоз печени ассоциирован с приемом амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция, противомалярийных препаратов, тетрациклинов, НПВП, глюкокортикостероидов, вальпроевой кислоты, противоопухолевых препаратов и является клинически разнородным — от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до острой жировой дистрофии печени, которая развивается в 2–6% случаев [21]. Лекарственный стеатогепатит регистрируется реже и развивается на фоне длительной (более 6 мес.) фармакотерапии (глюкокортикостероиды, амиодарон, эстрогены, ацетилсалициловая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, антагонисты кальция, аминокислоты) у предрасположенных лиц (больных диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией) и связан с кумуляцией лекарственных средств. Этот эффект обуславливает возможность прогрессирования лекарственного стеатогепатита даже после отмены препарата. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть ЦП, в редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантный гепатит [22].

В свою очередь, стеатоз печени, увеличивающий вероятность повреждения печени при оксидативном стрессе, а также повышающий чувствительность органа к эндотоксинам, цитокин-опосредованному повреждению и ишемии, относится к факторам риска ЛПП. В итоге пациенты с алкогольным и неалкогольным стеатозом печени (больные сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом (МС)) в большей степени подвержены развитию ЛПП. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах ряда препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола, изониазида или никотинамида и ассоциировано с идиосинкразическими реакциями на метотрексат [23]. Известно, что при ожирении повышен риск развития поражения печени при применении галотана, а метотрексат и тамоксифен являются триггерами развития стеатогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида и парацетамола имеет прямую корреляцию с голоданием. Диабет не является фактором риска ЛПП, но при их возникновении связан с повышенным риском хронизации и смертности [24].

В последние годы также резко возросла распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по причине высокой заболеваемости МС. В России по результатам открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования — наблюдения DIREG 2 (2014 г.) НАЖБП выявлена у 37,1% человек. Прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 г. составил более 10% (в 2007 г. — 27%). При этом увеличилась и доля неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в структуре НАЖБП с 17,1% до 24,4% [25]. Увеличение распространенности НАЖБП

МЕТАДОКСИЛ

Ампулы 300 мг/5 мл №10
Таблетки 500 мг №30

метадоксин

ЗАЩИТА ПЕЧЕНИ
ДАЖЕ ПРИ САМЫХ ТЯЖЕЛЫХ
ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

За счет восстановления баланса жирных кислот в мембране гепатоцита^{1,2}:

- Активизирует печеночные ферменты^{1,2,3}
- Ускоряет метаболизм токсинов и устраняет симптомы интоксикации³
- Максимально восстанавливает функцию печени^{4,5}

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Метадоксил. 2. Calabrese V. et al. Effect of metadoxine on cellular free fatty acid levels in ethanol treated rats. Int J Tis Reac 1993; 15: 235-243. 3. Calabrese V. et al. Effetti del trattamento con metadoxil sul metabolismo dell'etanolo nell'uomo. Personalita e Psicopatologia—Atti del Congresso Internazionale (Pisa, 1989), 28-47. 4. Мехтиев С.Н. и др. Патогенетические подходы к диагностике и терапии алкогольного гепатита. Лечащий врач, №2, 2013. 5. Caballeria et al., Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver, J. Hepatology 1998; 28: 54-60.

неудивительно, т. к. в настоящее время, по данным ВОЗ, каждый четвертый житель нашей планеты уже имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения, по прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. Таким образом, вполне очевидным является то, что прогрессивное распространение МС способствует интенсивному приросту частоты НАЖБП [26].

Изменились и представления о НАЖБП, которая рассматривается как тяжелое прогрессирующее заболевание с минимальными клиническими проявлениями, отсутствием специфических биохимических маркеров, но выраженными морфологическими изменениями ткани печени, опережающими клинические симптомы заболевания.

В основе развития МС и НАЖБП лежит нарушение чувствительности и количества рецепторов к инсулину — инсулинорезистентность, приводящая к выраженным нарушениям липидного, углеводного и жирового обмена и дисбалансу между потреблением и утилизацией липидов. Накопление жира в клетках печени является следствием повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях, избыточного их синтеза, снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Триглицериды (ТГ) в этой ситуации не могут быть утилизированы путем упаковки в ЛПОНП с целью выведения из печени. Поэтому избыток ТГ откладывается в виде жировых вакуолей в гепатоцитах, что приводит к формированию жировой инфильтрации печени — стеатоза. Механизмами трансформации стеатоза в стеатогепатит являются: повышение продукции фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) жировой тканью, прогрессирующее увеличение концентрации СЖК, оказывающих прямое повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, активация цитохрома P450, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление свободнорадикальных (реактивных) форм кислорода с развитием оксидативного стресса и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Результатом этих патологических реакций являются хроническое воспаление в виде НАСГ, стимуляция коллагенообразования и прогрессирование фиброза в печени. У 15–50% больных НАЖБП определяется фиброз печени, у части (по данным различных авторов — до 11%) имеется риск трансформации в ЦП. Описаны случаи формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на фоне НАЖБП [27].

По результатам исследования DIREG 2 (2014 г.) также было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются АГ, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Совершенно очевидно, что НАЖБП является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени [28].

Кроме того, ожирение (особенно висцеральное) существенно отягощает течение токсического поражения печени, в т. ч. алкогольного генеза. По данным С. Hart et al. (2010), сочетание ожирения и злоупотребления алкоголем экспоненциально увеличивает риск смерти от заболевания печени по сравнению с непьющими или людьми с нормальным весом. У пациентов с нормальным весом, употребляю-

щих более 15 доз этанола в неделю, риск смерти от любой формы патологии печени выше в 3,16 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,28–7,8), у пьющих с избыточным весом — в 7,01 (95% ДИ: 3,02–16,3), у пьющих пациентов с ожирением — в 18,9 (95% ДИ: 6,84–52,4) раза [29]. В исследовании В. Liu et al. (2010) показано, что ожирение активно потенцирует воспалительный каскад и особенно фатально увеличивает риск ЦП у женщин, употребляющих более 150 г этанола в неделю [30, 31].

Прослеживается общность звеньев патогенеза токсического (алкогольного и лекарственного) и метаболического (НАЖБП) поражения печени, заключающаяся в активации ПОЛ, окислительном стрессе, поражении фосфолипидов мембран митохондрий, нарушении системного и клеточного звеньев липидного обмена.

В основе развития жировой болезни печени (ЖБП) с ее последующими клинико-морфологическими проявлениями лежит формирование жировой дистрофии гепатоцитов как отражение нарушений в них липидного обмена в ответ на экзогенное и/или эндогенное воздействие токсических продуктов. Иницирующие факторы благодаря особым механизмам действия, зависящим непосредственно от токсического агента, способствуют увеличению содержания СЖК в гепатоцитах, снижению скорости их β -окисления в митохондриях, повышению продукции ТГ и холестерина [32–34]. По мере накопления жира печеночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям, теряя защитные свойства [35, 36]. В процессе активации окислительных реакций отмечается и чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов [37]. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , интерлейкин-6 и -8 [38–40]. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации в портальных трактах и печеночных дольках [41, 42]. Оксидативный стресс, в свою очередь, активизирует и транскрипционный фактор, или ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов [43, 44]. Гепатоциты уже с признаками стеатоза могут также и самостоятельно продуцировать прооксиданты, что обусловлено активацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β -окисления [45, 46]. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активизирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины TNF- α , интерлейкин-6 служат активаторами стеллатных (звездчатых) клеток, стимуляция которых сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального или перипортального фиброза, а при длительно текущем процессе — ЦП и ГЦК [47].

Таким образом, поражения печени различной этиологии происходят примерно в одной и той же последовательности, называемой «печеночный континуум», конечным звеном которого является ГЦК. Поэтому не только

эффективная терапия и меры профилактики развития самих ХДЗП, но и возможность продуктивно вмешаться в данный континуум в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии.

Несмотря на достижения последних лет в области клинической фармакологии, выбор тактики лечения для таких больных является трудной задачей. Так, до сих пор нет оптимального препарата, доказавшего свою эффективность при ЖБП по влиянию на все проявления заболевания: клинические, лабораторные и морфологические (а именно регрессию степени фиброза печени). Следует отдавать предпочтение лекарственным препаратам, эффективность и безопасность которых доказаны в экспериментальных и клинических исследованиях. Эти препараты должны способствовать уменьшению жировой инфильтрации печени, фиброза печени, восстановлению поврежденной мембраны гепатоцитов и защите органелл клетки, уменьшению оксидативного стресса и эндотоксин-опосредованного освобождения цитокинов.

Одним из таких препаратов является Метадоксил. Препарат Метадоксил был зарегистрирован в 1984 г. в Италии в *Laboratori Baldacci S.p.A.*, с тех пор применяется в 17 странах Европы, Азии, Америки. Метадоксил более 30 лет с успехом применяется в клинической практике. Действующим веществом Метадоксила является метадоксин. Метаболиты метадоксина в качестве коферментов участвуют в печеночном метаболизме углеводов, желчных кислот и аминокислот, увеличивают скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Метадоксин является предшественником глутатиона, облегчает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) через активацию пуринового синтеза и увеличение числа предшественников глицина и глутамината. Способствуя увеличению в тканях концентрации восстановленного активного глутатиона, который инактивирует сильнейший окислитель — пероксид водорода, Метадоксил является мощным антиоксидантом. Результатом действия препарата является уменьшение выраженности окислительного стресса вследствие блока реакций ПОЛ. В качестве антиоксиданта Метадоксил предотвращает разрушение клеточной мембраны и первичную структурную дегенерацию гепатоцита, а также нарушение его функций [48, 49].

Кроме того, этот препарат нормализует соотношения ненасыщенных и насыщенных жирных кислот, входящих в состав липидного слоя мембраны гепатоцита, что в свою очередь восстанавливает мембраны и функции гепатоцитов и митохондрий, усиливает процессы окисления жирных кислот в митохондриях печени, благодаря чему снижается уровень ТГ и холестерина, уменьшается степень жировой инфильтрации печени.

В ряде экспериментов показано, что Метадоксил способен оказывать антифибротический эффект. Он непосредственно предотвращает избыточный синтез коллагена в клетках Ито, вызванный воздействием ацетальдегида [50]. На модели фиброза печени у крыс, принимавших CCl_4 , Метадоксил продемонстрировал антифибротический эффект в виде не только достоверного замедления воспаления и фиброзообразования, но и снижения экспрессии генов фибронектина и проколлагена [51]. Антинекротические и антифибротические свойства Метадоксила были также показаны на модели фиброза печени с применением лигатуры желчного протока, когда фиброзообразование в печени не связано с окислительной нагрузкой (как в CCl_4 -модели) или воздействием алкоголя на печень. Кроме того, применение данного препарата приводило к сохранению запасов гликогена в печени [52].

По данным ряда исследований, Метадоксил обладает направленным спектром действия, оказывая эффект при алкогольных поражениях печени за счет ускорения метаболизма и выведения продуктов распада алкоголя. При АБП применение Метадоксила перорально 1500 мг/сут в течение 2-х мес. приводило к достоверному антицитолизическому и антихолестатическому эффектам, уменьшению выраженности степени жировой инфильтрации печени по данным УЗИ [53]. Обнадеживающие результаты Метадоксил показал и при лечении алкогольных гепатитов, когда на фоне комбинированной терапии препарат достоверно положительно влиял на динамику печеночной энцефалопатии и приводил к улучшению функции центральной нервной системы, что значительно снижало частоту развития печеночной комы и летальных исходов. Данный клинический эффект является уникальным и отсутствует у других гепатопротекторов [54–56]. Следует отметить, что препарат обладает прямым холинергическим действием на ЦНС, активирует холин- и ГАМК-эргические системы, повышая таким образом концентрацию ГАМК и ацетилхолина в синаптическом пространстве, что сопровождается антидепрессивным, психостимулирующим действием, влияя на вегетативную и неврологическую симптоматику в структуре алкогольного абстинентного синдрома [57]. По данным О.Н. Минушкина, на фоне применения Метадоксила отмечались улучшение выраженности симптомов нейропатии в соответствии со шкалой нейропатического симптоматического счета, уменьшение времени выполнения цифрового теста и рост показателей психического здоровья и других шкал опросника SF-36 [55]. Наиболее выраженное влияние препарат оказывает в первые 3 дня синдрома лишения при парентеральном капельном введении даже в минимальной дозе 300 мг в течение 3–5 дней [58].

Оказался успешным и опыт применения Метадоксила в качестве средства коррекции токсических нарушений функции печени, индуцированных действием цитостатиков у больных с многочисленными курсами химиотерапии [59]. Метадоксил не вызывает значимых побочных эффектов, не снижает противоопухолевое действие цитостатиков и не провоцирует другие токсические реакции, связанные с применением цитотоксических средств. Таким образом, применение Метадоксила в данной ситуации позволяет не только осуществить коррекцию нарушений функции печени (нормализацию функциональных печеночных проб) на фоне химиотерапии, но и получить возможность проведения противоопухолевой терапии в планируемых дозах и в необходимые сроки, от чего прежде всего зависит эффективность лечения онкологических больных.

По данным проф. Е.В. Головановой, у пациентов с неалкогольным стеатозом и стеатогепатитом на фоне терапии Метадоксолом (600 мг в/м в течение 10 дней; 500 мг 2 р./сут перорально в течение 80 дней) наблюдались выраженные регрессия клинических симптомов заболевания, снижение уровней АЛТ, АСТ и билирубина. Положительное воздействие отмечено и на уровни биохимических маркеров МС: глюкозы, общего холестерина, ТГ. Существенно важным явилось достоверное снижение индекса фиброза, определяемое по шкале Боначини. В исследовании, проведенном в ЦНИИ гастроэнтерологии в 2011–2012 гг., пациентам с НАЖБП получали Метадоксил в дозе 1500 мг/сут в течение 2-х мес. в качестве монотерапии. Были отмечены отчетливый гипополипидемический эффект (снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, ТГ), а также сокращение размеров печени на 10 мм (130 мм против исходных 140 мм,

$p > 0,05$) по данным УЗИ и индекса фиброза с 1,5 до 1,33 кР ($p > 0,05$) по данным транзиентной эластометрии [60].

Важными аспектами, повышающими комплаентность, являются хорошая переносимость препарата на всем протяжении лечения, отсутствие побочных эффектов и осложнений терапии.

Рекомендуемые схемы применения Метадоксила: 300–600 мг/сут при внутримышечном введении, 300–900 мг/сут внутривенно или 500 мг 2–3 р./сут перорально за 30 мин до еды (курс — не менее 90 дней).

Заключение

Данные современной медицинской литературы свидетельствуют о наличии различных этиологических факторов повреждения печени. Токсический, лекарственный и дисметаболический генез поражения печени характеризуется общностью патогенетических звеньев для развития гепатопатий. Авторы считают, что моделью для унифицированной терапии пациентов с этиологически гетерогенными повреждениями печени является препарат Метадоксил, характеризующийся доказанным высоким профилем эффективности и безопасности.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Информационный бюллетень. 164. 2013 [Электронный ресурс] [Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya: ofitsial'nyy sayt. Informatsionnyy byulleten'. 164. 2013 (in Russian)]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (дата обращения: 01.03.2018).
2. Самсонов А. А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм — две болезни и одна проблема // Медицинский совет. 2013. № 10. С. 38–41 [Samsonov A. A. Alkogol'naya bolezni' pecheni i alkogolizm — dve bolezni i odna problema // Meditsinskiy sovet. 2013. № 10. S. 38–41 (in Russian)].
3. Scagliioni F., Ciccia S., Marino M. et al. ASH and NASH // Dig Dis. 2011. Vol. 29 (2). P. 202–210.

4. Tomeno W., Yoneda M., Imajo K. et al. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis // Expert Opin Emerg Drugs. 2013. Vol. 18 (3). P. 279–290.
5. Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. 1999. Vol. 44 (3). P. 874–880.
6. Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States // J Clin Gastroenterol. 2011. Vol. 45. P. 714–719.
7. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders // Lancet. 2009. Vol. 373 (9682). P. 2223–2233.
8. Немцов А. В. Алкогольная история России: новейший период. М.: Либроком, 2009. 320 с. [Nemtsov A. V. Alkogol'naya istoriya Rossii: noveysiy period. M.: Librokom, 2009. 320 s. (in Russian)].
9. Хазанов А. И., Плюснин С. В., Белякин С. А. и др. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009. № 1. С. 43–52 [Khazanov A. I., Plyusnin S. V., Belyakin S. A. i dr. Khronicheskaya intoksikatsiya alkogolem i zabolevaniya pecheni // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. 2009. № 1. S. 43–52 (in Russian)].
10. Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004. Vol. 40 (6). P. 1387–1395.
11. Винницкая Е. В., Киселева А. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2014. Т. 1 (7). С. 31–35 [Vinnitskaya Ye. V., Kiseleva A. V. Alkogol'naya bolezni' pecheni v praktike terapevta // Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. 2014. T. 1 (7). S. 31–35 (in Russian)].
12. Bruha R., Dvorak K., Petrtyl J. Alcoholic liver disease // World J Hepatol. 2012. Vol. 4 (3). P. 81–90.
13. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2014. № 4. С. 108–116 [Mayev I. V., Abdurakhmanov D. T., Andreyev D. N., Dicheva D. T. Alkogol'naya bolezni' pecheni: sovremennoye sostoyaniye problemy // Terapevticheskiy arkhiv. 2014. № 4. S. 108–116 (in Russian)].
14. Трухан Д. И., Викторова И. А., Сафонов А. Д. Болезни печени. СПб.: Фолиант, 2010. 264 с. [Trukhan D. I., Viktorova I. A., Safonov A. D. Bolezni pecheni. SPb.: Foliant, 2010. 264 s. (in Russian)].
15. Балукова Е. В., Вологжанин Д. А., Смирнова А. С. Лекарственные поражения печени и поджелудочной железы. Учебное пособие для врачей. Информед, 2013. 50 с. [Balukova Ye. V., Vologzhanin D. A., Smirnova A. S. Lekarstvennyye porazheniya pecheni i podzheludochnoy zhelezy. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Informed, 2013. 50 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Анализ медицинской эффективности некоторых методов лечения ожирения

К. м. н. Т. П. Демичева

ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В Российской Федерации 25% населения страдают ожирением. Частота распространенности ожирения по обращаемости населения в медицинские организации Пермского края за 20-летний период увеличилась в 4,3 раза. По материалам медицинских осмотров, каждый пятый пациент имел ожирение. При использовании разгрузочно-диетической терапии (РДТ) потеря массы тела при 7-дневном курсе составила $4,8 \pm 0,16$ кг, при 10-дневном — $7,1 \pm 0,27$ кг. Отмечено снижение АД, показателя гликированного гемоглобина, наблюдались снижение уровня трийодтиронина (Т3), которое могло привести к снижению интенсивности падения массы тела, снижение уровня инсулина и увеличение уровня кортизола. РДТ снижает гиперинсулинизм — главный гормональный фактор липогенеза. Значительное снижение массы тела подобно липэктомии, т. к. снижается депонирование таких гормонов, как прогестерон, Т3. Неслучайно после проведенного лечения у 40% тучных женщин, страдающих бесплодием, наступила беременность. При выполнении субмаксимальной физической нагрузки на велоэргометре пациенты затрачивали от 13 500 до 72 000 Дж, что эквивалентно сжиганию жира в количестве 0,35–1,86 г за процедуру. Проведенный опрос показал, что больные, будучи хорошо осведомлены о своем заболевании, не могут самостоятельно справиться с данной проблемой.

Ключевые слова: распространенность, ожирение, разгрузочно-диетическая терапия, субмаксимальная физическая нагрузка, социологический опрос.

Для цитирования: Демичева Т. П. Анализ медицинской эффективности некоторых методов лечения ожирения // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 40–43.