

трофологической недостаточности преобладал квашиоркор-маразм (смешанная форма) — у 14 (77,8%) больных. Синдром квашиоркора выявлялся у 4 человек (22,2%).

Косвенные признаки иммунодефицита, на основе исследования абсолютного числа лимфоцитов, определены у 18 (30%) пациентов из 60. Лимфопения наиболее часто наблюдалась в группе пациентов с вирусной этиологией заболевания — у 14 из 18 (77,8%) больных.

Заключение

Проведенное исследование оценки трофологического статуса у пациентов циррозом печени класса В выявило, что недостаточность питания встречается у подавляющего большинства обследованных пациентов (73,3%).

Обнаружено, что типы белково-энергетической недостаточности имеют разное распределение в группах с различной этиологией цирроза печени. В частности, наиболее часто трофологический дефицит выявляется у пациентов с алкогольной этиологией заболевания, с преобладанием синдрома квашиоркор-маразм (смешанной формы).

При вирусной и алкогольно-вирусной этиологии цирроза печени процент выявления нутритивной недостаточности меньше и преобладающего преобладания одного из синдромов (квашиоркор или маразм) не выявлено.

Косвенные признаки иммунодефицита на фоне нутритивной недостаточности в нашем исследовании наблюдались у 30% пациентов преимущественно вирусной этиологией цирроза печени.

Литература

1. Alberino F, Gatta A, Amodio P et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *J Nutrition* 2001 Jun;17(6): 445-450
2. Caregaro L, Alberino F, Amodio P et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996 Apr; 63(4): 602-609
3. Moller S, Bendtsen F, Christensen E, Henriksen JH. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol* 1994 Dec; 21(6): 940-946
4. Lautz HU, Selberg O, Korber J et al. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig* 1992 Jun; 70(6): 478-486.
5. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition*. 2003 Jun;19(6):515-21.
6. McCullough AJ, Bugianesi E Protein calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997 May;92(5): 734-738.
7. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional Support in Chronic Liver Disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(4):202-209.
8. Gundling F, Schepp W. Nutrition in liver cirrhosis: diagnostic aspects and treatment. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Apr;133(16):846-51.
9. Луфт В. М., Костюченко А. Л., Лейдерман И. Н. Руководство по клиническому питанию в интенсивной медицине. Санкт-Петербург-Екатеринбург: Изд-во «Фарм Инфо», 2003; 310 с.

Применение метадоксила у больных подагрой и жировой болезнью печени, ассоциированной с алкоголем и метаболическим синдромом

Ф. М. Кудяева, В. Г. Барскова, Е. Л. Насонов
г. Москва

Подагра определяется как системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Алкоголь — один из самых ярких внешнесредовых факторов индуцированной гиперурикемии с хорошо известными механизмами. В частности, острый алкогольный эксцесс вызывает временную лактат-ацидемию, в условиях которой снижается экскреция уратов. Ассоциация подагры с интенсивным приемом алкоголя известна давно. И хотя частота алкоголь-индуцированной по-

дагры не определена, хорошо известно, что больные подагрой употребляют алкоголь в повышенных количествах.

Купферовские клетки (КК) являются специфическими макрофагами печени. КК проявляют высокую глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназную (активность, которая играет важную роль в метаболическом ответе на фагоцитоз). Дефицит фермента глюкозо-6-фосфатазы выявляется у пациентов с болезнью Герке, или болезнью отложения гликогена в печени и почках. У таких больных глюкозо-6-фосфатаза не гидролизуется до глюкозы и неорганических фосфатов, что приводит к избыточному глюконеогенезу и депонированию гликогена. Кроме

того, при болезни Герке повышается концентрация лактата, пирувата, свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина и мочевой кислоты (МК) в крови. Развитию гиперурикемии способствуют следующие факторы: снижение экскреции МК вследствие кетонемии и гиперлактатацидемии, гиперпродукция МК *de novo* за счет усиленного синтеза фосфорибозилпирофосфата и, возможно, связывание уратов большим количеством липопротеинов плазмы [2].

У большей части больных подагрой выявляются отдельные метаболические нарушения, к которым, прежде всего, относят ожирение, нарушения углеводного и липидного обменов, повышение артериального давления; и их комбинации, объединяемые термином метаболический синдром (МС). Частота последнего у больных подагрой, по нашим данным, составляет 68% [3].

Сочетание избыточного потребления алкоголя больными подагрой и наличие у них различных метаболических нарушений создает предпосылки для развития жировой болезни печени (ЖБП). ЖБП — наиболее часто встречаемое заболевание печени, при котором происходит аккумуляция липидов в печени. Одна из форм этой болезни вызывается

хроническим злоупотреблением алкоголя, но может развиваться и при отсутствии такового и выделена в отдельную форму — неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП можно рассматривать как приобретенное метаболическое заболевание печени, связанное с ожирением и МС. Необходимо отметить, что жировая болезнь печени (более 5% жира в гепатоците) морфологически выглядит одинаково независимо от этиологии [4].

Назначение больным подагрой гепатопротекторов, в состав которых входят витамины группы В, может вызвать нежелательное повышение уровня мочевой кислоты. Метадоксил также содержит витамин группы В — пиридоксин.

Целью данного исследования было оценить влияние гепатопротектора метадоксила не только на уровень печеночных трансаминаз, но и на концентрацию МК у больных подагрой.

Материал и методы

В исследование было включено 20 больных подагрой мужчин. Критериями включения были следующие:

1. диагноз подагры в соответствии с классификационными критериями S.L.Wallace с соавторами [5];
2. возраст от 20 до 70 лет;
3. изменения лабораторных параметров (АлТ, АсТ, γ -ГТП) различной степени выраженности.

Средний возраст больных составил $50,4 \pm 7,9$ лет. Терапию аллопурином, начатую не менее 2-х месяцев до включения в исследование, получало 6 больных в постоянной дозе. Остальным 14 пациентам аллопуринол во время исследования не назначался. На момент включения в исследование у 16 пациентов имелись воспалительные явления в суставах. Таким больным дополнительно назначалась противовоспалительная терапия.

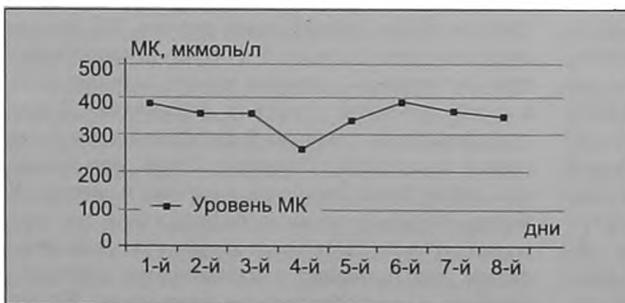
В соответствии с критериями АТР III метаболический синдром был диагностирован 14 больным [6]. Все эти пациенты имели избыточную массу тела, в среднем составившую $108,6 \pm 16,8$ кг.

Количество декларируемого больными алкоголя измерялось в условных единицах. За 1 условную единицу принималось 10-15 граммов алкоголя, содержащиеся в бутылке пива, или бокале вина, или в 50 граммах крепких напитков. Количество

Рисунок 1. Уровень печеночных трансаминаз у больных, отказавшихся и не отказавшихся от потребления алкоголя за время лечения



Рисунок 2. Ежедневная динамика уровня мочевой кислоты в сыворотке при внутривенном введении метадоксила



условных единиц принимаемого больными алкоголя в неделю составило 10 [10; 15] единиц (от 2 до 28).

Для выявления скрытой тяги к алкоголю использовался опросник CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) [7]. Скрытая тяга к алкоголю, по данным опросника Sage, была выявлена у 50% больных.

Пациентам было рекомендовано воздержаться от употребления алкоголя на протяжении лечения, однако, пятеро не выполнили данное требование. Количество потребленного ими алкоголя за месяц терапии составило от 1 до 3 у.е., что однако, было меньше, чем до начала терапии.

Метадоксил назначался в дозе 5мл внутривенно или внутримышечно в течении 7 дней, далее перорально в дозе 1500 мг/сут в течении 20 дней.

Уровень МК в сыворотке крови определялся с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Состояние нормоурикемии определялось при сывороточном значении МК <416 мкмоль/л.

Уровень ХС исследовался при помощи ферментативного фотометрического теста «Chod-PAP», по принципу ферментативного гидролиза и окисления.

Биохимический анализ, включающий определение сывороточных уровней МК, креатинина, мочевины, печеночных ферментов, билирубина крови проводился всем пациентам до включения в исследование, через 7 дней и 20 дней после терапии метадоксилом. Кроме того, сывороточный уровень мочевой кислоты определялся ежедневно на протяжении 7 дней парентерального введения метадоксила.

Результаты исследования

Назначение метадоксила привело к достоверному снижению уровня γ -ГТП с 102,2 [152,5; 200,0] Ед/л до 85,3 [70,1; 113,7] Ед/л к 7-дню лечения ($p < 0,05$). Дальнейший прием метадоксила сопровождался еще большим снижением концентрации данного фермента, составив через 1 месяц терапии 62,5 [48,0; 85,0] Ед/л ($p < 0,05$ между каждой из групп).

Нами не было отмечено статистически значимых изменений в уровне АлТ (54,8 [40,7; 97,6] и 45,8 [31,0; 74,3] Ед/л до и после лечения, соответственно, $p > 0,05$) и АсТ (34,8 [31,9; 39,7] и 28,0 [19,2; 34,8] Ед/л до и после лечения, соответственно, $p > 0,05$) на фоне приема метадоксила.

Однако, мы обнаружили достоверные различия в уровне АсТ и γ -ГТП между больными, отказавшимися и не отказавшимися от потребления алкоголя в течение 1 месяца терапии (рис. 1). Так, уровень АсТ у первых со-

Таблица 1. Динамика уровня мочевой кислоты у больных с артритом и без артрита

Параметр	Больные с артритом		Больные без артрита	
	до лечения, n=16	после лечения, n=10	до лечения, n=4	после лечения, n=10
Мочевая кислота, мкмоль/л	382,5 [347,8; 616,7] *	314,1 [307,4; 471,0] *	497,2 [281,4; 513,0]	320,0 [315,0; 396,0]

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Концентрация мочевой кислоты у пациентов, принимавших и не принимавших алкоголь во время лечения метадоксилом

Параметр	Больные, употреблявшие алкоголь		Больные, не употреблявшие алкоголь	
	до лечения, n=11	после лечения, n=5	до лечения, n=9	после лечения, n=15
Мочевая кислота, мкмоль/л	384,0 [381,0; 616,7]	307,4 [307,4; 585,5]	349,5 [346,2; 570,0]	320,0 [301,0; 396,0]

ставил 21 [17,5; 28,0] Ед/л против 34,8 [34,8; 36,7] Ед/л у продолжающих прием спиртных напитков ($p < 0,01$), концентрация γ -ГТП — 54 [45,0; 62,5] против 98,8 [71,3; 98,8], соответственно ($p < 0,01$).

Динамика уровня МК в крови на протяжении 7 дней внутривенного введения метадоксила представлена на рис. 2.

Как видно из рисунка, назначение метадоксила в течение 7 дней не привело к значимым изменениям уровня МК в крови (382,5 [346,2; 643,3] и 348,8 [294,3; 399,5] мкмоль/л до и через 7 дней, соответственно, $p > 0,05$).

Учитывая тот факт, что у 16 пациентов на момент включения в исследование было обострение подагрического артрита, мы выделили 2 группы больных — с артритом и без — и рассмотрели у них уровни МК до и после 1 месячного курса терапии метадоксилом (табл. 1).

Таким образом, из табл. 1 видно, что концентрация МК достоверно снизилась у больных, у которых артрит к концу исследования был купирован. У больных без артрита уровень МК оставался без изменений.

В табл. 2 мы рассмотрели концентрацию МК у больных, которые употребляли и не употребляли алкоголь до и за время на наблюдения.

Из табл. 2 следует, что уровень МК достоверно не отличался между указанными группами ($p > 0,05$ между каждой из групп).

Как указывалось ранее, МС был диагностирован 14 пациентам. Четверо из них получали терапию аллопуринолом, однако, имели уровень МК, достоверно не отличавшийся от такового у не принимавших аллопуринол (498,8 [381,0; 616,1] и 527 [384,0; 670,0] мкмоль/л, соответственно, $p > 0,05$). У пациентов с МС до лечения были достоверно выше, чем у больных без МС, уровень МК (500,3 [381,0; 670] мкмоль/л против 341,9 [281,4; 346,2] мкмоль/л, соответственно, ($p < 0,05$) и холестерина (7,75 [6,2; 9,0] ммоль/л против 5,5 [4,7; 6,2] ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$). Однако, как спустя 7 дней (351,3 [286,2; 442,5] и 348,8 [294,3; 349,4] мкмоль/л с и без МС, соответственно, $p > 0,05$), так и через 1 месяц терапии метадоксилом (355,5 [307,4; 471,0] и 320,0 [250,0; 320,8] мкмоль/л с и без МС, соответственно, $p > 0,05$) различий в уровне МК между указанными группами больных мы не отметили.

На протяжении курса лечения у больных с МС высоким сохранялся уровень холестерина.

Обсуждение

Известно, что злоупотребление алкоголем приводит к накоплению липидов в гепатоцитах, а сочетание метаболических нарушений и потребления алкоголя у больных подагрой еще больше усиливает риск развития жировой болезни печени. В связи с этим, рациональным представляется применение гепатопротекторов у таких пациентов.

К относительно новым препаратам, обладающим гепатопротекторными свойствами, относится метадоксил (метадоксин). Метадоксил ускоряет вывод алкоголя и продуктов его распада из организма, защищая и восстанавливая поврежденные метаболические функции печени. Это обусловлено, прежде всего, мембраностабилизирующим эффектом и способностью повышать устойчивость гепатоцитов к воздействию разрушающих токсических агентов [8]. Кроме того, метадоксил предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах [9].

Немаловажным аспектом является то, что метадоксил, улучшая функцию печени, восстанавливает ряд психосоматических функций. В частности, улучшаются показатели самочувствия и настроения, уменьшаются проявления стресса, утомления и тревожности, снижается раздражительность и нормализуется сон. Благодаря улучшению функции печени облегчаются явления абстиненции [10].

Назначение гепатопротекторов, содержащих витамин группы В, больным подагрой, потенциально может приводить к увеличению уровня МК в крови. Так, существуют данные о том, что назначение витамина В12 больным подагрой и пернициозной анемией приводит,

по не вполне ясным причинам, к обострению артрита [11]. В нашем исследовании назначение метадоксила не привело к повышению уровня МК в крови. Напротив, у ряда больных была отмечена тенденция к небольшому снижению концентрации МК в сыворотке. Известно, что концентрация мочевой кислоты в период обострения подагрического артрита зачастую ниже, чем в межприступный период заболевания. Необычайно важно отметить, что в проведенном нами исследовании по применению метадоксила у пациентов, не получающих антигиперурикемическую терапию, уровень мочевой кислоты не нарастал к концу наблюдения, когда у части пациентов артрит был купирован и возможно было ожидать, напротив, увеличения концентрации мочевой кислоты.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности использования метадоксила в качестве средства лечения поражений печени как алкогольной, так и неалкогольной этиологии, связанной с метаболическим синдромом и ожирением у больных подагрой. Немаловажно, что назначение метадоксила возможно и при гиперурикемии, поскольку не приводит к повышению концентрации мочевой кислоты в крови.

Литература

1. Насонова В. А., Барскова В. Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая Ревматология, 2004; 1: 5-7.
2. Wyngaarden J. B., Kelley W.N., eds. Gout and Hyperuricemia. London: Grune & Stratton, 1976: 293-300.
3. Барскова В. Г. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые нарушения при подагре. Докторская диссертация. М., 2006, 291.
4. Bacon B. R., Farahvash M. J., Janney C. G., Neuschwander-Tetri B. A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107: 1103-9.
5. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu T-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum, 1977; 20: 895-900.
6. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Circulation, 2002; 106: 3143.
7. Ewing J. A. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. JAMA. 1984; 252: 1905-1907.
8. Annoni G. Metadoxine in alcoholic liver diseases: its therapeutic role. Clin Trials J, 1988; 5: 333-341.
9. Inturri P., Burta P., Baldi E., et al. Role of metadoxine in alcohol abuse. Annals Experimental and Clin Med, 1994 (1); 1: 1-16.
10. Чухрова М. Г., Курилович С. А., Гаскина Т. К., Кулагина Е. А. Динамика некоторых психофизиологических параметров в процессе лечения метадоксилом. Фарматека, 2006; 20: 86-89.
11. Sears W. G. The occurrence of gout during treatment of pernicious anemia. Lancet 1:24, 1933.