

34. *Pioglitazone*, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A. J. Sanyal [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1675–1685.
35. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2005. – Vol. 3. – 223–228.
36. *Prevalence* of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients / Targher [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1212–1218.
37. *Randomized* placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis / J. F. Dufour [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1537–1543.
38. *Rodriguez, B.* Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD / B. Rodriguez, D. M. Torres, S. A. Harrison // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 726–731.
39. *Sears, D. D.* Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) / D. D. Sears, B. S. Anand. <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>.
40. *The diagnosis* and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, № 6. – P. 811–826.
41. *Tucker Miriam E.* Cardiovascular Burden, Death Rises With Fatty Liver Stage / E. Tucker Miriam // European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress. – Abstract G-12. Presented April 24, 2015.
42. *Ursodeoxycholic acid* for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K. D. Lindor [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 770–778.
43. *Vitamin E* and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) / E. A. Klein [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 1549–1556.
44. *Weight loss* via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 149. – P. 367–378.

АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

М. В. Королева, С. П. Некрасова

Кафедра госпитальной терапии ВолгГМУ

Заболеваемость алкоголизмом в 2013 г. по Российской Федерации составила 78,28 на 100 тыс. населения, в Волгоградской области 63,63, синдром алкогольной зависимости впервые установлен в 1160 случаях (54,6 на 100 тыс. населения) [2].

Количество потребляемого алкоголя в нашей стране составляет 13–15 литров в год на душу населения, что в два раза выше, чем в Европе. Согласно Докладам Всемирной организации здравоохранения (2010, 2014), токсическое поражение печени при отравлениях алкоголем и суррогатами алкоголя характеризуется значительной тяжестью, высокой смертностью и занимает ведущее место по количеству смертельных исходов. В России этот показатель составляет более 60 % [4, 44, 49].

Ключевыми патогенетическими механизмами повреждения печеночных структур при этом являются цитолиз, холестаза, воспаление, нарушения регенерации и метаболических процессов, окислительный стресс [1, 18, 412]. В современных условиях лечение экзогенно-токсических гепатитов проводится согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации и по-прежнему базируется на исключении повреждающего фактора и кратковременном воздействии кортикостероидов, симптоматических средств, диеты и гепатопротекторов (EASL, 2012, РГА, 2013) [12, 22].

Однако, несмотря на многочисленные попытки улучшить результаты лечения и выживаемость пациентов, применяемые лекар-

ственные средства почти у 40 % больных с тяжелыми формами поражения печени не позволяют достичь клинически значимого улучшения [15, 46, 19].

Современные методы диагностики хронической алкогольной интоксикации и оценки тяжести поражения печени

Для диагностики хронической алкогольной интоксикации и расстройств, вызванных употреблением алкоголя рекомендуется применять тесты CAGE, AUDIT, Мичиганский алкогольный *скрининг-тест*, Миннесотский многопрофильный личностный опросник [20, 467].

Степень выраженности алкогольной энцефалопатии рекомендуется оценивать с помощью цифрового теста связи чисел, выраженность нейропатии в соответствии с нейро-патическим симптоматическим счетом по D. Ziegler [176] по опроснику с анализом наличия и выраженности парестезии, жжения, онемения, боли, судорог, гиперестезии в баллах: 0 – отсутствие симптома, 1 – наличие симптома, 2 – усиление симптоматики ночью. Общая сумма баллов составляет значение шкалы нейропатического симптоматического счета.

Оценку тяжести поражения печени рекомендуется проводить по следующим методикам. По результатам биопсии печени определяется индекс гистологической актив-

ности гепатита по R. G. Knodell (1981), согласно которому выделяют четыре степени:

- минимальную (1–3 балла);
- слабовыраженную (4–8 баллов);
- умеренную (9–12 баллов);
- выраженную (13–18 баллов).

Выраженность фиброза печени рекомендуется оценивать по шкале METAVIR (1994), согласно которой выделяют четыре стадии фиброза:

- F0 – нет фиброза;
- F1 – портальный фиброз без наличия септ;
- F2 – портальный фиброз с редкими септами;
- F3 – множество септ без цирроза;
- F4 – цирроз.

Оценка стадии фиброза печени без проведения биопсии может проводиться по дискриминантной счетной шкале M. Bonacini (1997) с оценкой индекса фиброза путем суммирования баллов, диапазон оценки 0–11 баллов. Индекс фиброза 0–3 соответствует слабому фиброзу (F0–F1 по METAVIR), 4–6 – умеренный фиброз (F2–F3 по METAVIR) 7 и более – цирроз (F4 по METAVIR).

Данные представлены в табл. 1. К достоинствам этого способа следует отнести его неинвазивность, простоту и доступность применения в широкой клинической практике.

Таблица 1

Классификационная дискриминантная счетная шкала M. Bonacini

Параметр	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО	<1,1	1,1–1,4	>1,4	–	–	–	–
АлАТ/АсАТ	>1,7	1,2–1,7	0,6–1,19	<0,6	–	–	–
Тромбоциты	>340	280–340	220–279	160–219	100–159	40–99	<40

По биохимическому варианту поражения печени выделяют три типа: 1 тип – с преобладанием гепатоцеллюлярного компонента, 2 тип – холестатический и 3 – смешанный тип, учитывая уровень АлАТ, щелочной фосфатазы и их соотношения (коэф-

фициент R) [221]. Данные представлены в табл. 2. Тяжесть алкогольного цирроза печени и прогноз эффективности его лечения рекомендуется оценивать с помощью шкалы Child, Turcotte в модификации Pugh [278]. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 2

Определение типа поражения печени

Тип поражения печени	АлАТ	Щелочная фосфатаза	Коэффициент R (АлАТ/ЩФ)
Гепатоцеллюлярный	>2N	N	>5
Холестатический	N	>2N	<2
Смешанный	>2N	>2N	2<R<5

Таблица 3

Шкала Child, Turcotte в модификации Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	Нет	Степень 1–2	Степень 3–4
Асцит	Нет	Транзиторный	Торпидный
Уровень альбумина, г/л	>35	28–35	<28
Уровень билирубина, мкмоль/л	<34,2	34,2–51,3	>51,3
Протромбиновый индекс, %	60–80	40–59	<39

По этой шкале выделяют цирроз печени класса А у больных, имеющих 5–6 баллов; класса В – 7–9 баллов; класса С – 10–15 баллов.

Для оценки эффективности терапии рекомендуется применять дискриминантную функцию Maddrey [429]:

$$ДФМ = 4,6 \times [\text{протромбиновое время пациента} - \text{протромбиновое время в контроле (с)}] + \text{билирубин сыворотки (мкмоль/л)}.$$

По литературным данным, функция Маддрей имеет низкую чувствительность и специфичность для определения вероятности летального исхода – 66,7 и 61,5 %, соответственно [45], поэтому для оценки тяжести пациентов с токсическими гепатитами мы применяли также шкалу MELD (Mayo end-stage liver disease), благодаря которой возможно предсказывать смертность пациентов с циррозом печени по следующей формуле.

$$MELD = 0,957 \times \text{Log(Креатинин мг/дл)} + 0,378 \times \text{Log(билирубин мг/дл)} + 1,120 \times \text{Log(МНО)} + 0,643.$$

На 7-й день лечения алкогольного гепатита, в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации по изучению печени (European association for the study of the liver)

и Российской гастроэнтерологической ассоциации, рекомендуется оценить ответ на терапию по шкале Lille с учетом возраста, динамики уровня креатинина и альбумина сыворотки, протромбинового времени. Уровень показателей выше 0,45 по шкале Lille расценивается как слабый ответ на терапию и высокий риск летального исхода [40].

Кроме того, при ведении пациентов рекомендуется оценивать качество жизни пациентов по опроснику SF-36 [479].

Современные методы фармакологической коррекции алкогольных поражений печени

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии включает два основных направления. Первое представляет этиотропную терапию, направленную на исключение повреждающего фактора, элиминацию возбудителя и санацию организма. К ним относят противовирусные химиопрепараты, интерфероны и их индукторы. Второе направление соответствует патогенетической и симптоматической терапии, имеющей целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза. Из патогенетических средств широко используется весьма обширная группа гепатопротекторов [24]. Из симптоматических

средств используются препараты, направленные на коррекцию основных синдромов, сопровождающих патологию печени. Универсализм основных звеньев патогенеза различных поражений печени позволяет, при всей полиэтиологичности патологии, использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, основу которой составляют лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки. В комплексной терапии заболеваний печени применяется большое количество лекарственных средств, однако среди многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу гепатопротекторов, оказывающих избирательное действие на печень, восстанавливающих гомеостаз в гепатоцитах, повышающих их устойчивость к действию патогенных факторов, нормализующих функциональную активность и стимулирующих репаративно-регенерационные процессы в печени [16]. Это разнородная группа лекарственных средств, назначаемых с целью восстановления и/или поддержания гомеостаза печеночных клеток, препятствующих разрушению клеточных мембран, стимулирующих регенерацию гепатоцитов, повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающих ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные энзимы), а также способствующих поддержанию функций гепатоцитов на фоне приема лекарственных препаратов.

Основные требования к «идеальному» гепатопротектору были сформулированы R. Preisig [25]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- способность связывать или предупреждать образование повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;

- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

С. В. Оковитый приводит следующую классификацию гепатотропных средств [16]:

1. Препараты растительного происхождения:

1.1. Препараты расторопши.

1.2. Препараты других растений (экстракт листьев артишока, масло семян тыквы).

2. Препараты животного происхождения.

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.

4. Препараты преимущественно детоксицирующего действия.

4.1. Препараты преимущественно прямого детоксицирующего действия (орнитин-аспартат, глутамин-аргинин).

4.2. Препараты преимущественно непрямого детоксицирующего действия.

4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсичных веществ (лактолоза).

4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксицирующих веществ (адеметионин, бетаина цитрат).

4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсичных веществ (бензобарбитал, фенобарбитал, пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат).

5. Препараты разных групп (УДХК, кислота липоевая).

6. Комбинированные препараты.

В клинической практике прежних лет в качестве гепатопротекторов применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. В настоящее время при экзогенно-токсических поражениях печени преимущественно используются лекарства следующих групп [5, 17, 27]:

- препараты, содержащие флавоноиды расторопши (силимарин);

- препараты, содержащие урсодезокси-холевую кислоту;

- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;

- препараты, содержащие адеметионин.

Силимарин, удовлетворяет практически всем этим требованиям, выделен немецкими учеными в 1968 г. из плодов расторопши, представляет собой комплекс изомеров флавонолигнана (силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин). Фармакологическая активность в основном связана с силибинином. Препарат обладает высокими абсорбционными (до 85 %), антифибротическими свойствами, предотвращает образование высокоактивных повреждающих соединений или связывает их, оказывает противовоспалительный эффект, стимулирует регенерацию и естественный метаболизм печени, доказана его экстенсивная энтерогепатическая циркуляция и отсутствие токсичности [10]. Силимарин липофилен и плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Разработана его галеновая форма, которая быстро растворяется и поступает в кишечник до 85 % его поступает в печень, метаболизируется путем конъюгации, не образует активных метаболитов. 80 % активного вещества при первом прохождении через печень выделяется с желчью в соединении с глюкуронами и сульфатами, после деконъюгации до 40 % силимарина вновь реабсорбируется и вступает в энтерогепатическую циркуляцию [25]. В желчи максимальная концентрация в 100 раз выше, чем в плазме; после многократного приема его уровень стабилизируется, в организме не накапливается. Силимарин проявляет следующие свойства [14, 23]:

- дезинтоксикационные (снижает концентрацию токсических метаболитов; ускоряет инактивацию токсических метаболитов глутатионом; стимулирует реакции конъюгации метаболитов с глюкуроновой кислотой; облегчает элиминацию метаболитов и конъюгатов);

- антиоксидантные (восстанавливает запасы эндогенных антиоксидантов (глутатиона); связывает свободные радикалы; ингибирует перекисное окисление липидов);

- противовоспалительные (ингибирует ферменты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов (липооксигеназы (лейкотриены); циклооксигеназы (ПГЕ2); ФНО- α); подавляет активацию NF- κ B – регулятора воспалительно-иммунных реакций);

- мембрано-стабилизирующие (тормозит абсорбцию токсинов через мембраны клетки; конкурентно замещает токсины на мембране; поддерживает внутриклеточный ионный гомеостаз (препятствует повышению концентрации Ca^{2+});

- регенеративные (стимулирует синтез структурных и функциональных белков; активизирует синтез фосфолипидов; ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов);

- антифиброзные (снижает коллагенообразование; предотвращает действие ФНО- α на клетки Купфера; ингибирует активацию звездчатых клеток; подавляет прогрессирование воспалительных и иммунных реакций).

Урсодезоксихолевая кислота – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Гепатозащитное действие УДХК при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени связано, прежде всего, с ее мембраностабилизирующими свойствами [5, 13]. На фоне продолжительной терапии УДХК происходит дозозависимое изменение соотношения солей желчных кислот: основным компонентом желчи становится нетоксичная третичная желчная кислота. Благодаря наличию гидрофильной группы УДХК встраивается в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, улучшает ее текучесть. Конкурентно ингибируя всасывание гидрофобных желчных кислот в подвздошной кишке, УДХК предупреждает их токсическое влияние на гепатоциты. Антиапоптотический эффект УДХК реализуется путем снижения концентрации Ca^{++} в клетках и предотвращения выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует

активацию ферментов деградации. УДХК подавляет выработку иммуноглобулинов, нормализует антигены HLA-DR на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность, ингибирует холестаза-опосредованную иммуносупрессию [5]. Определенное влияние при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени придается холеретическому влиянию УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи обуславливает и усиленное выведение токсических веществ из печени. В настоящее время УДХК назначают при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени, протекающих с холестазом. Суточные дозы – 8–15 мг/кг массы тела больного [23].

S-аденозил-L-метионин является природным веществом, эндогенно синтезируемым из метионина и аденозина. Адеметионин участвует, по крайней мере, в трех типах биохимических реакций, где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов: 1) трансметиляции (биосинтез фосфолипидов); 2) транссульфатировании (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот); 3) аминопропилировании (синтез полиаминов). При приеме адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. Имеются сведения о положительном эффекте адеметионина при холестазе [11].

Эссенциальные фосфолипиды не обладают специфическим и тропным действием на печень, но, увеличивая содержание фосфолипидов в диете, опосредованно и неспецифически влияют на метаболизм липидов, в том числе и в гепатоцитах (соответствуют категории биологически активных добавок). Субстанция представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие их достигается путем непосредственного встраивания молекул фосфолипидов в структуру

поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран [7, 8]. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные фосфолипиды способствуют активации расположенных в мембране фосфолипид-зависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного экскреторного потенциала [5]. Гепатопротективное действие эссенциальных фосфолипидов, очевидно, основывается также на ингибировании перекисного окисления липидов, которое рассматривается как один из ведущих патогенетических механизмов развития лекарственных поражений печени. Однако, очевидно, не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства фосфолипидов, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации [28, 40].

Пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат, согласно классификации С. В. Оковитого [16], относится к четвертой группе гепатотропных препаратов преимущественно детоксицирующего действия за счет активации алкогольдегидрогеназы и ацетальдегидрогеназы, предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах, препятствует образованию фибронектина и коллагена, что значительно замедляет процесс формирования цирроза печени, снижает психические и соматические проявления похмельного синдрома, уменьшает время купирования абстинентного синдрома, улучшает функции мышления и короткой памяти, препятствует возникновению двигательного возбуждения, оказывает неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, снижает влечение к алкоголю [17, 36].

Экспериментально доказаны антиоксидантные свойства пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата, показана его способность

поддерживать нормальное соотношение пиридиновых нуклеотидов (НАД⁺/НАДН и НАДФ⁺/НАДФН) [36]. R. Felicioli описаны энергетические эффекты препарата: при предварительном введении препарата предотвращалось снижение уровня АТФ в печени и мозге крыс [37]. V. Calabrese продемонстрировал его антистеатозные свойства за счет мембраностабилизирующего действия [35]. Y. M. Yang доказал, что он блокирует позднюю дифференцировку адипоцитов [43]. M. C. Gutierrez-Ruiz, в эксперименте показал, что пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат предотвращает рост ФНО- α , являющегося мощным провоспалительным цитокином, и предотвращает избыточный синтез коллагена в печеночных клетках Ито [38]. Нейротропные свойства препарата связывают с дофаминергическим действием, показанным в эксперименте [33], а также с тем, что пиридоксин является предшественником нейротрансмиттеров: γ -аминомасляная кислота, серотонин, эпинефрин и норэпинефрин [30].

Таким образом, несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние годы в понимании механизмов патогенеза алкогольного поражения печени, интерес к этой проблеме не ослабевает. Прогрессирующее течение с развитием классического цирроза печени требует не только использования всех имеющихся в настоящее время диагностических и терапевтических возможностей, но и дальнейшего поиска и разработки новых эффективных способов лечения и методов профилактики.

Вместе с тем данные о способности ткани печени к регенерации позволяют оптимистично оценивать перспективы терапии гепатопротекторами, имеющими высокодоказательную экспериментально-клиническую базу, через механизмы ингибирования процессов перекисного окисления липидов, устранения патогенных агентов, стимулирования собственной антиоксидантной защиты организма и с помощью индукции сопряженных компонентов клеточной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамова, М. В.* Особенности течения и оптимизация фармакотерапии токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя / М. В. Абрамова, В. Е. Веровский // Вестник ВолгГМУ. – 2008. – № 26, вып. 2. – С. 27–30.
2. *Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов* / Под ред. В. С. Моисеева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 480 с.
3. *Бурневич, Э. З.* Печеночная энцефалопатия при циррозе печени / Э. З. Бурневич, М. С. Краснова // Гепатологич. форум. – 2008. – № 2. – С. 19–24.
4. *Иванец, Н. Н.* Наркология: нац. руководство / Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 355–420.
5. *Ивашкин, В. Т.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов. – М.: изд. дом «М-Вести», 2011. – 112 с.
6. *Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя* / И. Ю. Пирогова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 6. – С. 49–56.
7. *Кожока Т. Г.* Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки / Т. Г. Кожока. – М., 2007. – 136 с.
8. *Кораблин, Н. И.* Лечение острого и хронического алкогольного гепатита с сочетанным применением метадоксила и эссенциале / Н. И. Кораблин, В. Н. Медведев // Человек и лекарство: материалы 8 Рос. нац. конгр. – М., 2000.
9. *Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем* / В. В. Шилов [и др.] // Клинич. медицина. – 2013. – № 2. – С. 45–48.
10. *Кукес В. Г.* Метаболизм лекарственных средств. Клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – М., 2004. – С. 9–23, 81–83.
11. *Лопаткина Т. Н.* Алкогольная болезнь: пособие для врачей / Т. Н. Лопаткина. – М.: Форте принт, 2013. – 44 с.
12. *Лужников, Е. А.* Клиническая токсикология: учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – 576 с.

13. *Маев, И. В.* Алкогольная болезнь печени / И. В. Маев, Д. Т. Абдурахманов, Д. Т. Дичева // Клинич. гепатология. – 2012. – № 2. – С. 33.
14. *Маевская, М. В.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / М. В. Маевская, М. А. Морозова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 4–10.
15. *Маевская, М. В.* Лечение осложнений цирроза печени: методич. рекомендации для студентов мед. вузов, слушателей курсов повышения квалификации, практикующих врачей / М. В. Маевская, Е. А. Федосына; под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.
16. *Оковитый С. В.* Клиническая фармакология гепатопротекторов / С. В. Оковитый // Фарминдекс-Практик: информ. сб. для практических врачей. – 2002. – № 3. – С. 21–28.
17. Опыт применения препарата Метадоксил у больных алкогольным циррозом печени / О. Н. Минушкин [и др.] // Рус. мед. журн. – 2014. – 968 с.
18. *Панченко, Л. Ф.* Нарушения механизмов, контролирующих реакцию иммунных и печеночных клеток на эндотоксин, в патогенезе алкоголь-индуцированных заболеваний печени. Гипотеза «двойного удара» / Л. Ф. Панченко, П. П. Огурцов, С. В. Пирожков // Патологич. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 4. – С. 117–127.
19. *Петров В. И.* Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс: учебник / В. И. Петров. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
20. *Петров Д. В.* Диагностика, лечение и профилактика расстройств, вызванных употреблением алкоголя / Д. В. Петров. – Ярославль: ЯГМА, 2003. – С. 86–87.
21. *Поликарпова Т. С.* Гепаторенальный синдром при алкогольном циррозе печени: влияние полиморфизма генов и параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение и исход, эффекты вазопрессоров и альбумина: дис. ... канд. мед. наук / Т. С. Поликарпова. – М., 2010. – 127 с.
22. *Полунина Т. Е.* Стратегия диагностики и лечения алкогольной болезни печени / Т. Е. Полунина // Фарматека. – 2012. – № 7.
23. *Принципы* ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз: клинич. наблюдение / Е. Н. Герман [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 63–68.
24. *Раков А. Л.* Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени / А. Л. Раков. – М., 2006. – 22 с.
25. *Фармакологическая* активность новых веществ и препаратов в эксперименте / А. В. Арльт [и др.] // Междунар. журн. по иммунореабилитации. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 142.
26. *Шапиро, И. Я.* Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени / И. Я. Шапиро, О. С. Сек, Б. Е. Кноринг // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 4–5. – С. 545–552.
27. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
28. *Шилов, В. В.* Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом / В. В. Шилов, И. А. Шикалова, С. А. Васильев // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012. – № 1. – С. 45–48.
29. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder* / I. Manor [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2012. – Vol. 73, № 12. – P. 1517–1523.
30. *Alfonso-Loeches, S.* Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain / S. Alfonso-Loeches, C. Guerri // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2011. – Vol. 48. – P. 19–47.
31. *Burra, P.* Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) / P. Burra, M. Senzolo, R. Adam // Am. J. Transplant. – 2010. – Vol. 10. – P. 138–148.
32. *Causality* between polyhexamethyleneguanidine occurrence in unrecorded alcohol and cholestatic hepatitis outbreak in Russia / D. W. Lachenmeier [et al.] // Clinical Toxicology. – 2012. – Vol. 50. – P. 154–155.
33. *Effect* of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 black mice. Source Institute of Pharmacology, School of Medicine University of Pisa, Italy / F. Fornai [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. – 1993. – Vol. 45, № 5. – P. 476–478.
34. *Effects* of metadoxine on cellular formation of fatty acid ethyl esters in ethanol treated rats / V. Calabrese [et al.] // Int. J. Tissue React. – 1995. – Vol. 17, № 3. – P. 101–108.
35. *Effects* of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats / V. Calabrese [et al.] // Drugs Exp. Clin. Res. – 1996. – Vol. 22, № 1. – P. 17–24.

36. *Effects* of pyridoxine on hepatic tryptophan pyrrolase activity in rat during chronic ethanol administration / N. Ragusa [et al.] // *Biochem. Exp. Biol.* – 1980. – Vol. 16, № 4. – P. 391–396.
37. *Effects* of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats / R. Felicioli [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1980. – Vol. 18, № 6. – P. 277–280.
38. *Gutiérrez-Ruiz M. C.* Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture / M. C. Gutiérrez-Ruiz // *Pharmacological research: the official journal of the italian pharmacological society.* – 2001. – Vol. 44, № 5. – P. 431–436.
39. *Lee, A. Y.* Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract / A. Y. Lee, S. S. Chung // *FASEB. J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 23–30.
40. *Louvet, A.* The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids / A. Louvet, S. Naveau, M. Abdelnour // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 1348–1354.
41. *Louvet, A.* Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment / A. Louvet, P. Mathurin // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* – 2015. – Vol. 12. – P. 231–242.
42. *Maddrey W. C.* Alcoholic hepatitis: Clinicopathologic features and therapy / W. C. Maddrey // *Semin. Liv. Dis.* – 1998. – Vol. 8, № 1. – P. 91–102.
43. Metadoxine an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway / Y. M. Yang [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2009. – Vol. 488, № 15. – P. 91–99.
44. *Metadoxine* in alcohol-related pathology / S. Santoni [et al.] // *Clin. Ter.* – 1989. – Vol. 130, № 2. – P. 115–122.
45. *Naveau S.* Diagnostic and prognostic values of non-invasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 97–105.
46. *Screening* for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory care quality improvement project / K. R. Bush [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 13, № 6. – P. 379–88.
47. *Ware, J. E.* SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller; the Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1994.
48. *WHO.* European Status Report on Alcohol and Health 2010 / WHO. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2010.
49. *WHO.* Global status report on alcohol and health. 2014 / WHO. – Geneva, 2014.

ТЕЧЕНИЕ И ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Д. Н. Емельянов, Р. Г. Мязин, И. Ю. Стаценко, В. С. Сергеев, О. А. Лешина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолГМУ

Гепатоцеребральная дистрофия или болезнь Вильсона–Коновалова представляет собой редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена меди с накоплением ее сначала в ткани печени, а в последующем и в других органах. Заболевание протекает с преимущественным поражением печени и ЦНС (чечевичных ядер, подкорки и коры), а также коричнево-зеленой пигментацией края роговицы, поражением почек.

Болезнь Вильсона-Коновалова была открыта в 1912 г. английским неврологом

S. Wilson, который впервые описал типичные изменения в головном мозге больных, установил постоянное наличие у таких пациентов цирроза печени и дал описание клиники нового заболевания. Советский невропатолог Н. В. Коновалов в 1960 г. значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике этой болезни и выделил новые её формы, предложив название «гепато-церебральная дистрофия».

Гепатолентикулярная дегенерация наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготы по болезни Вильсона–Коновалова