ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «РЕМАКСОЛ, РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ» В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Стельмах В. В.[1], Коваленко А. Л.[4], Козлов В. К.[1, 2, 3, 4]

[1] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

[2] ФГБУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (Великий Новгород, Россия)

[3] ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

[4] ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург, Россия)

EFFICIENCY OF THE PREPARATION "REMAXOL, SOLUTION FOR INFUSIONS" IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH THE SYNDROME OF INTRAUPECULAR CHOLESTASIS IN CHRONIC DIFFUSION DISEASES OF THE LIVER

Stelmakh V. V.[1], Kovalenko A. L.[4], Kozlov V. K.[1, 2, 3, 4]

[1] North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslav-the-Wise Novgorod State University" (Velikiy Novgorod, Russia)

[3] St Petersburg University (Saint-Peterburg, Russia)

[4] "Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency" (Saint-Peterburg, Russia)

Для цитирования: Стельмах В. В., Коваленко А. Л., Козлов В. К. Эффективность препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» в терапии больных с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;152(4): 89–98.

For citation: Stelmakh V. V., Kovalenko A. L., Kozlov V. K. Efficiency of the preparation "Remaxol, solution for infusions" in the therapy of patients with the syndrome of intraupecular cholestasis in chronic diffusion diseases of the liver. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;152(4): 89–98.

Стельмах Виктория Валерьевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова

Козлов Виктор Константинович — д.м.н., профессор кафедры иммунологии, микробиологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»

Коваленко Алексей Леонидович — д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

Стельмах Виктория Валерьевна
Stelmakh Viktoriya V.
Lednik-07@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния инфузионной терапии препаратом Ремаксол® на функциональное состояние печени у больных с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени (стеатогепатите метаболического, лекарственного, алкогольного генеза, хроническом вирусном гепатите В, С, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени, перекрестном аутоиммунном синдроме).

Материалы и методы. Обследовано 102 пациента в возрасте от 25 до 80 лет с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени различной этиологии. Пациенты основной группы (n=68) в составе комплексной терапии получали инфузионный гепатопротектор Ремаксол® ежедневно внутривенно капельно по 400,0 мл 1 раз в сутки, в течение 11 дней. Пациенты группы сравнения (n=34) в составе комплексной терапии получали лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного ведения адеметионин 400 мг, разведенный в оригинальном растворителе.

Результаты. Инфузионная терапия препаратом Ремаксол® при хронических заболеваниях печени различной этиологии (вирусной, метаболической, токсической, аутоиммунной), протекающих с внутрипеченочным холестазом способствует: регрессии основных клинических синдромов (болевого абдоминального с 68% до 25%, диспепсического, с 80% до 26%, астенического с 92% до 52% ($p<0,05$); холестатического с 100% до 24% ($p<0,05$). Установлено статистически значимое различие в динамике показателей холестаза по изменению величины ГГТП между исследуемыми группами: относительные величины снижения уровней ГГТП у больных основной группы составил 38% против 19% у пациентов группы сравнения ($p<0,05$). У пациентов основной группы в динамике наблюдалось снижение уровня общего холестерина с 10,10±1,20 до 6,23±0,31 ммоль/л ($p<0,001$); улучшение белок-синтетической функции печени; повышение абсолютного количества лимфоцитов с 1,05±0,08 х109/л до 1,53±0,06 х109/л, ($p<0,05$).

Заключение. Эффективность применения препарата Ремаксол® у пациентов с внутрипеченочным холестазом указывает на роль гепатопротективного, антихолестатического, цитопротективного и антиоксидантного эффектов терапии в восстановлении функционального статуса печени, клеток иммунореактивности, а также наличие липидрегулирующего влияния препарата.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, внутрипеченочный холестаз, Ремаксол, вирусный гепатит, метаболический гепатит, токсический гепатит, аутоиммунный гепатит, гепатопротективное действие, антихолестатическое действие

Summary

Aim. To investigate the impact of infusion therapy with Remaxol® on liver function in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases (metabolic, drug, alcoholic hepatitis, chronic hepatitis B, C, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, cross autoimmune syndrome).

Subjects and methods. 102 patients aged 25 to 80 years, with intrahepatic cholestasis syndrome with chronic liver diseases different etiology were examined. Patients of the main group (n = 68) in the complex therapy received an infusion hepatoprotector Remaxol® daily intravenously drip 400.0 ml once a day for 11 days. Patients of the comparison group (n = 34) in the complex therapy received lyophilizate to prepare a solution for intravenous and intramuscular administration of ademetionine 400 mg diluted in the original solvent.

Results. Infusion therapy with Remaxol® for chronic liver diseases of various etiologies (viral, metabolic, toxic, autoimmune), with intrahepatic cholestasis promotes: regression of the main clinical syndromes (pain abdominal from 68% to 25%, dyspeptic, 80% to 26% asthenic from 92% to 52% (p <0.05), cholestatic from 100% to 24% (p <0.05). A statistically significant difference in the dynamics of cholestasis was demonstrated by the change in the GGT value between the groups studied: the relative values of reduction in GGT levels in the patients of the main group were 38% compared to 19% in the comparison group patients (p <0.05). In the patients of the main group, the level of total cholesterol was reduced in dynamics from 10,10 ± 1,20 to 6,23 ± 0,31 mmol/l (p <0,001); improvement of protein-synthetic liver function; an increase in the absolute number of lymphocytes from 1.05 ± 0.08 x 109/l to 1.53 ± 0.06 x 109/l, (p <0.05).

Conclusion. The effectiveness of Remaxol® in patients with intrahepatic cholestasis indicates the role of hepatoprotective, anticholestatic, cytoprotective effect of antioxidant therapy in restoring the functional status of the liver, immunoreactivity cells, as well as the presence of a lipid-regulating effect of the drug.

Keywords: chronic liver disease, intrahepatic cholestasis, Remaxol, viral hepatitis, metabolic hepatitis, toxic hepatitis, autoimmune hepatitis, hepatoprotective effect, anticholestatic action

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Шифры научных специальностей: 14.01.04.— внутренние болезни, 14.01.28.— гастроэнтерология

Введение

Под внутрипеченочным холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи, когда имеется повреждение на любом участке от базолатеральной мембраны гепатоцита до Фатерова соска различными факторами (токсическими, лекарственными, инфекционными, генетическими, аутоиммунными, метаболическими и др.), нарушающими работу мембранных транспортеров [2,11,12,26,28,30]. Внутрипеченочный холестаз может быть обусловлен нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии или являться следствием повреждения внутрипеченочных протоков (интралобулярных каналикул или экстралобулярных желчных протоков) или же быть их сочетанием [7].

Синдром внутрипеченочного холестаза (ВПХ), развивающийся при поражениях печени различной этиологии, привлекает внимание гепатологов вследствие неуклонного роста заболеваемости хроническими заболеваниями печени (ХЗП), индуцированных алкоголем, гепатотропными вирусами, лекарственными средствами, нарушениями обмена [1,3,14], риском более быстрой прогрессии заболевания печени, снижением эффективности препаратов этиотропной направленности [7,10].

Нередко синдром ВПХ является ведущим в клинической картине ХЗП, диагностируется с частотой: у 78% больных с лекарственными, у 19–26% с вирусными (HCV, HBV), у 21% с алкогольными, у 18% с метаболическими поражениями печени [4].

Клинические проявления ВПХ, как правило, не зависят от этиологии и механизмов развития. Ведущим клиническим проявлением заболевания является кожный зуд различной степени выраженности. В развернутой стадии заболевания зуд

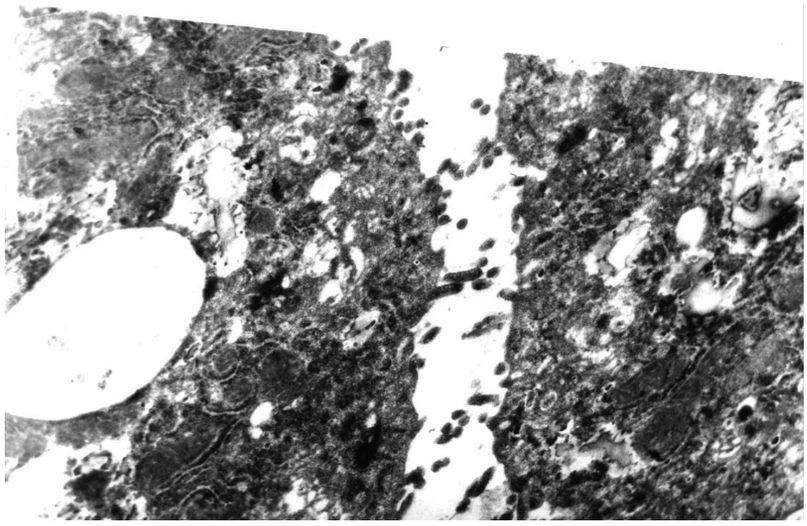

Рисунок 1.
Билиарный полюс гепатоцитов. Жировые включения в цитоплазме. ХГС (ИГА 8 F2).
Электронная микроскопия. Увеличение × 16 000. Электронная микроскопия гепатобиоптатов выполнялась в отделении электронной микроскопии СЗГМУ им. И. И. Мечникова при участии В. Ф. Ивановой.

становится мучительным, нарастают признаки эндогенной интоксикации. Биохимическими маркерами синдрома ВПХ являются повышение уровней в сыворотке крови γ-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, в ряде случаев повышение концентрации общего и конъюгированного билирубина, изменение липидного спектра сыворотки крови. Анализ жалоб, данных анамнеза, проведение дифференциальной диагностики позволяют установить этиологию ВПХ, который охватывает широкий спектр ХЗП [6].

На современном этапе большой успех достигнут в изучении молекулярных механизмов гепатобилиарного транспорта при ХЗП с проявлениями ВПХ. ВПХ может быть обусловлен нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии или являться следствием повреждения внутрипеченочных протоков (интралобулярных каналикул или экстралобулярных желчных протоков) или же быть их сочетанием [7,33].

Образование желчи включает в себя ряд энергозависимых транспортных процессов: захват компонентов желчи (желчных кислот, других органических и неорганических ионов), перенос их через синусоидальную мембрану, транспортировку в цитоплазме и далее через канальцевую мембрану в желчный капилляр (рис. 1).

Транспорт компонентов желчи зависит от нормального функционирования белков-переносчиков, встроенных в синусоидальную и канальцевую мембраны (в том числе Na^+, K^+-АТФазы, переносчиков для желчных кислот, органических анионов и др.) Внутриклеточный транспорт желчных кислот от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуществляется цитозольными протеинами (3-а-гидроксистероиддегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза и др.) [5].

Гепатоцеллюлярная аккумуляция токсических холефильных соединений при ВПХ в свою очередь способствует множественному нарушению экспрессии гепатоцеллюлярных переносчиков. Основным звеном в развитии некрозов гепатоцитов считают повреждение мембран митохондрий под влиянием желчных кислот (рис. 2), и связанную с этим митохондриальную дисфункцию, которая приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетке, повышению внутриклеточной концентрации

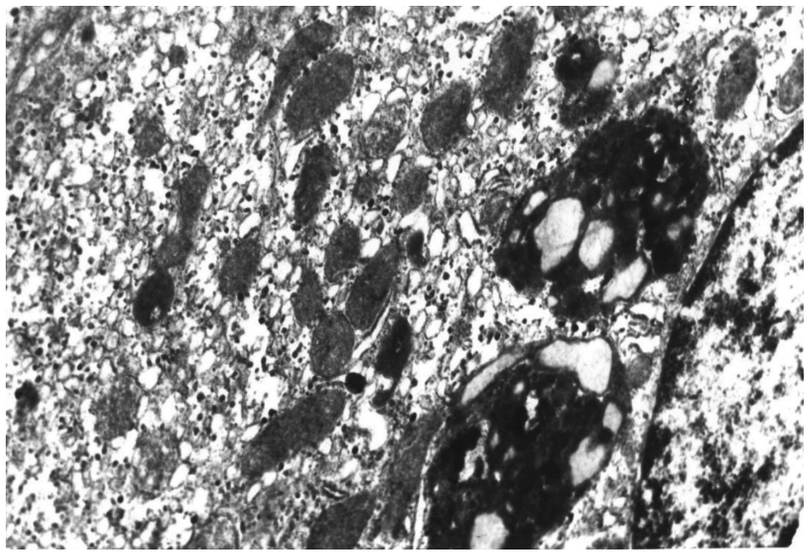

Рисунок 2.
Гомогенизация митохондрий при ХГС с синдромом внутрипеченочного холестаза. ХГС (ИГА 8 F2). Электронная микроскопия. Увеличение × 11 200. Электронная микроскопия гепатобиоптатов выполнялась в отделении электронной микроскопии СЗГМУ им. И. И. Мечникова при участии В. Ф. Ивановой.

кальция, стимуляции кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита [34].

Лечение ВПХ при ХЗП состоит в воздействии на причинный фактор, а также основные патогенетические механизмы для восстановления нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и купирования симптомов заболевания. К препаратам, воздействующим на определенные звенья патогенеза при ВПХ, относится урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и S-аденозил-L-метионин [27]. УДХК защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, стимулирует билиарную секрецию и метаболизм желчных кислот, угнетает апоптоз гепатоцитов [6,29,32].

При острых и хронических гепатитах, циррозах печени различной этиологии в ряде случаев положительный клинический эффект достигается при терапии комплексным метионин- и сукцинат-содержащим препаратом (Ремаксол® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург)), восстанавливающим митохондриальную мембрану и окислительное фосфорилирование, корригирующим тканевую гипоксию, а так же модифицирующим клеточный обмен и оказывающим гепатопротективное действие [17,19].

Применение препарата Ремаксол® патогенетически оправданно в особенности в условиях гипоксии, деэнергизации (дефицит выработки и утилизации АТФ) гепатоцитов, повреждения клеточных мембран (цитоплазматических и митохондриальных), активации свободно-радикального окисления и угнетения антиоксидантной защиты, которые сопутствуют большинству ХЗП [9,13,21,31]. Ремаксол® – многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, состоит из естественных метаболитов (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин), по результатам доклинических и клинических исследований обладает антиоксидантным, антигипоксантным, гепатотропным действием, стимулирует синтез эндогенного адеметионина, повышает показатели системы глютатиона, усиливает регенеративные процессы в печени [8,16,23,25].

Согласно опубликованным данным, клинические эффекты препарата Ремаксол® при гепатопатиях различного генеза превосходят эффекты традиционной фармакотерапии: 10–12 дневный курс инфузионной терапии способствует улучшению функционального состояния печени (по уменьшению выраженности синдромов холестаза, цитолиза), нормализации липидного и пигментного обменов, повышению качества жизни пациентов (редукции астенического, диспепсического синдромов) [15,17–22,24].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния инфузионной терапии препаратом Ремаксол® на функциональное состояние печени у больных с синдромом ВПХ при ХЗП (стеатогепатите метаболического, лекарственного, алкогольного генеза, хроническом вирусном гепатите В, С, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени, перекрестном аутоиммунном синдроме).

Материалы и методы

В исследование включено 102 пациента (63 мужчин и 39 женщин) с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени (стеатогепатите метаболического, лекарственного, алкогольного генеза, хроническом вирусном гепатите В, С, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени, перекрестном аутоиммунном синдроме), в возрасте от 25 до 80 лет. Этиология больных с ХЗП и синдромом ВПХ, включенных в исследовании представлена на рис. 3.

Диагноз устанавливали на основании совокупности клинико-лабораторных данных в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра.

Пациенты 1-й или основной, группы (n=68) в составе комплексной терапии получали инфузионный гепатопротектор Ремаксол® ежедневно

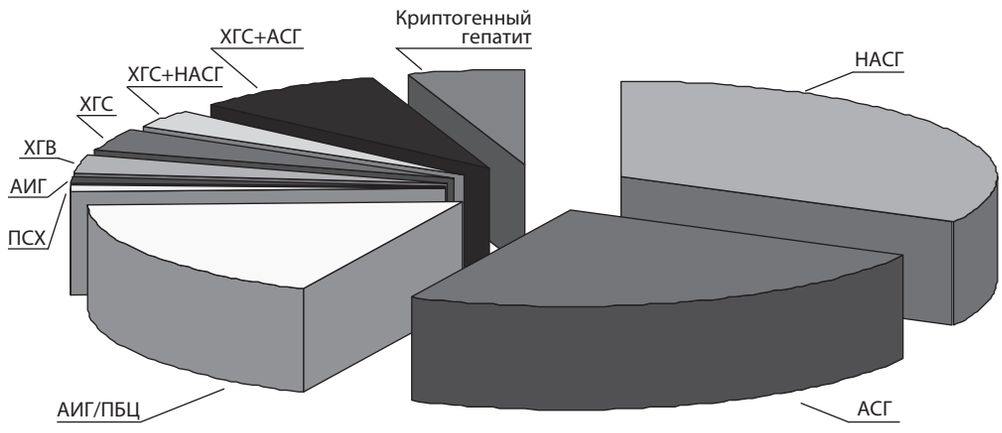

Рисунок 3.
Этиологические факторы хронических заболеваний печени с синдромом внутрипеченочного холестаза обследованных пациентов.

Примечание:
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, АИГ -аутоиммунный гепатит, ПБЦ-первичный билиарный цирроз, ХГС – хронический гепатит С, ХГВ-хронический гепатит В, АСГ- алкогольный стеатогепатит, ПСХ- первичный склерозирующий холангит

Таблица 1.
Демографические, этиологические и прогностические факторы исследуемых больных.

Показатель	1 группа Ремаксол (n=68)	2 группа Адеметионин (n=34)
Пол, м/ж, абс., (%)	40/28 (59/41%)	23/11 (68/32%)
Возраст, лет M ± m Разброс	51,8±10,2 25–80	51,5±10,1 30–76
Этиология ХЗП:		
НАСГ, абс., (%)	22(32,4%)	11(32,4%)
АСГ, абс., (%)	16(23,5%)	8(23,5%)
НАСГ + АСГ, абс., (%)	1(1,5%)	1(2,9%)
АИГ/ПБЦ, абс., (%)	10(14,7%)	6(17,6%)
ПСХ, абс., (%) Вторичный билиарный цирроз печени, абс., (%)	1(1,5%) 1 (1,5%)	- - -
ХГВ, абс., (%)	2(3%)	2 (5,9%)
ХГС, абс., (%)	3(4,4%)	1 (2,9%)
ХГС+НАСГ, абс., (%)	3(4,4%)	-
ХГС+АСГ, абс., (%)	4 (5,9%)	5 (14,7%)
ХГВ+АСГ, абс., (%)	1 (1,5%)	-
Криптогенный гепатит, абс., (%)	4 (5,9%)	-
Цирротическая стадия	37 (54%)	12 (35%)
Распределение по классам Child Pugh:		
Child Pugh A, абс., (%)	24 (64,8%)	7 (58,3%)
Child Pugh B, абс., (%)	12 (32,4%)	5 (41,7%)
Child Pugh C, абс., (%)	1 (2,8%)	-

внутривенно капельно по 400,0 мл 1 раз в сутки, в течение 11 дней. Пациенты 2-й или группы сравнения (n=34) в составе комплексной терапии получали лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного ведения адеметионин 400 мг, разведенный в оригинальном растворителе. В сутки вводилось 400 мг адеметионина, на фоне инфузионной терапии кристаллоидами (400 мл NaCL 0,9%, Рингер) в течение 11 дней.

Демографические характеристики исследуемых больных представлены в табл. 1. В исследовании включены пациенты с наличием внутрипеченочного холестаза на фоне хронических диффузных заболеваний печени (вирусной (HCV, HBV) токсической, алкогольной, метаболической, аутоиммунной природы).

Среди обследованных пациентов большинство составили мужчины (59% и 68% в основной и контрольной группах соответственно), что не противоречит данным других исследователей, указывающих на более высокую частоту выявления хронических диффузных заболеваний печени у мужчин. Сравнительный анализ показал, что по возрасту, полу и весу группы статистически не различались (критерий Манн-Уитни, $p<0,05$).

Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст от 18 до 80 лет; хроническое диффузное заболевание печени (вирусной (HCV, HBV) токсической, алкогольной, метаболической, аутоиммунной этиологии) на доцирротической или цирротической стадии с синдромом внутрипеченочного холестаза (уровень γ-глютамилтранспептидазы (ГГТП) выше нормы более чем в 3 раза и/или уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) выше нормы более чем в 1,5 раза).

Гематологические исследования выполнены с использованием автоматического гематологического анализатора «BECMAN-COULTER5-diff» (Германия). Исследование функциональных проб печени в сыворотке крови с определением уровней билирубина, аланинаминотрансферазы (Алт), аспартатаминотрансферазы (Аст), гаммаглютамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Integra – 400 Plus» фирмы «Roch-Diagnostics», с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» (Швейцария). Показатели коагулограммы (протромбин по Квику, протромбиновое время, АПТВ, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Клауссу) исследовались на коагулогическом анализаторе гемостаза (STA Compact Roche). Вирусный антиген HBsAg и антитела к HCV исследовались методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» III поколения. Исследование липидного обмена проводилось фенотипированием липидов сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП). Скрининг аутоиммунного поражения печени проводился с определением антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 (АНФ), антител к гладким мышцам (F-актину) методом нРИФ на тройном субстрате (АГМА), антител к митохондриям (М1-М9) методом нРИФ на тройном субстрате (АМА), антител к микросомам печени и почек (LKM-1) методом нРИФ на тройном субстрате в сыворотке крови исследуемых пациентов на базе НМЦ по Молекулярной медицине МЗиСР РФ при СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Инструментальное исследование предусматривало ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (сканер Siemens Sonoline Antares, с двумя мультичастотными датчиками (конвексный 3,0–6,0 Мгц и линейный 6,0–11,0 Мгц), с визуализацией желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки; фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с помощью волоконного эндоскопа GIF Q10 фирмы Olympus (Япония) с определением состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и 12-перстной кишки, наличия варикозных вен в пищеводе и антральном отделе желудка.

Указанием на цирротическую стадию хронического гепатита служили изменение структуры печени (признаки узловой трансформации), наличие признаков портальной гипертензии, выявляемых по данным УЗИ (увеличение диаметра воротной вены более 15 мм и/или наличие асцита), варикозного расширения вен пищевода по данным ФГДС, а также клинически выраженный отечно-асцитический синдром, не связанный с патологией других органов и систем организма.

Статистический анализ. Для обработки полученных данных использовали пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка (используется для выборок с $5<n<50$). Оценку значимости различия проводили непараметрическими методами: между независимыми группами (контроль – ремаксол) проводили при помощи критерия U Манна – Уитни, между связанными выборками (до и после, на 6-й день) – при помощи критерия Вилкоксона и Sign-теста. Для сравнения качественных признаков использовали критерий $\chi 2$ – для оценки частоты появления признака, который работает при $n>5$, в противном случае использовали точный критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считали статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты

Распределение больных по группам с учетом этиологических и демографических данных представлено на рис. 3 и в табл. 1.

Основным критерием включения в данное исследование явилось наличие ВПХ при ХЗП различной этиологии (вирусной, токсической, метаболической, аутоиммунной), клиническим проявлением которого был кожный зуд различной степени выраженности от минимального до постоянного (при опросе регистрировался с частотой 100% в обеих исследуемых группах пациентов). Среди других частых жалоб больных были зарегистрированы жалобы астеновегетативного характера (слабость, быстрая утомляемость) (у 92% пациентов основной группы и 94% пациентов группы сравнения, ($p>0,05$) (табл. 2.). Чувство тяжести в правом подреберье и снижение аппетита исходно отмечали 80% больных основной группы и 79% больных группы сравнения ($p>0,05$). Болевой абдоминальный синдром наблюдался у 68% больных основной группы и 64% больных группы сравнения ($p>0,05$) (табл. 2.).

Цирротическая стадия ХЗП диагностирована у 37 (54%) пациентов основной группы и у 12 (35%) больных группы сравнения (табл. 1). У пациентов с циррозом печени класса В и класса С по шкале Child-Pugh выявлялась «классическая» картина с типичными «печеночными знаками» (сосудистые «звездочки», «лакированный» язык, «печеночные ладони») и сосудистыми анастомозами. Исходно желтуха наблюдалась у 20% больных основной группы и у 21% больных группы сравнения ($p>0.05$). Отечно-асцитический синдром выявлялся у 18% больных основной группы и у 15% больных группы сравнения ($p>0.05$).

У подавляющего большинства пациентов до начала терапии регистрировалась низкая активность процесса в печени – значения Аст не превышали 102,43±5,81 ЕД/л у больных основной группы и 113,46±10,71 ЕД/л у больных группы сравнения, ($p>0,05$). Исходно синдром ВПХ наблюдался у всех исследуемых пациентов, при этом средние значения ГГТП превышали норму в 9,2–8,8 раз, составляя 637,43±39,08 ЕД/л и 605,47±30,12 ЕД/л у больных основной группы и группы сравнения соответственно, ($p>0,05$) (табл. 3).

Инфузионная терапия способствовала уменьшению частоты жалоб астенического и диспепсического синдромов в обеих исследуемых группах ($p>0,05$). Инфузионная терапия препаратом Ремаксол® приводила к более существенному

Таблица 2.
Динамика выраженности клинических синдромов у больных с ХЗП и синдромом внутрипеченочного холестаза на фоне инфузионной терапии,%

Клинический синдром	1 группа (Ремаксол; n=68)		2 группа (Адеметионин; n=34)		P
	1	2	3	4	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Астенический	92%	52%	94%	61%	$P_{1-3}>0,05$; $P_{2-4}>0,05$
Диспепсический	80%	26%	79%	38%	$P_{1-3}>0,05$; $P_{2-4}>0,05$
Боли в правом подреберье	68%	25%	64%	42%	$P_{1-3}> 0,001$; $P_{2-4}<0,05$
Кожный зуд	100%	24%	100%	62%	$P_{1-3}>0,05$; $P_{2-4}<0,05$

Таблица 3.
Динамика показателей цитолитического и холестатического синдромов у больных с ХЗП и синдромом внутрипеченочного холестаза на фоне инфузионной терапии, M±m

Показатель	1-я группа (Ремаксол; n=68)		2-я группа (Адеметионин; n=34)		P
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
АЛТ, ЕД/л	110,79±7,37	86,22±7,38*	122,6±9,98	99,23±6,94*	P_{1-2}, P_{3-4},<0,05
АСТ, ЕД/л	102,43±5,81	83,37±6,37*	113,46±10,71	86,81±9,84*	P_{1-2}, P_{3-4},<0,05
Билирубин, мкмоль/л	42,07±6,89	27,83±4,31*	64,13±12,28	34,24±6,36*	P_{1-2} <0,05 P_{3-4}, <0,05
ГГТП, ЕД/л	637,43±39,08	394,62±19,60*	605,47±30,12	490,87±34,36*	P_{1-2}<0,001, P_{3-4},<0,05

уменьшению кожного зуда к концу лечения по сравнению с группой контроля. У пациентов основной группы существенное уменьшение кожного зуда отмечалось у 76% по сравнению с 38% в группе сравнения (p<0,05) (табл. 2).

На фоне терапии не выявлено существенных статистически значимых отличий в динамике показателей синдрома цитолиза: оба препарата способствовали сравнимому снижению активности Аст и Алт (критерий Манн-Уитни) (табл. 3). Выраженный гепатотропный эффект препаратов подтверждался темпами снижения средних показателей Алт и Аст. Относительные величины снижения уровней этих ферментов у пациентов основной группы, получавших Ремаксол®, составили 22% и 19% против 19% и 23% у пациентов группы сравнения (p>0,05).

Установлено статистически значимое различие в динамике показателей холестаза по изменению величины ГГТП между исследуемыми группами: после окончания курса инфузионной терапии в основной группе больных было зарегистрировано более существенное снижение уровня ГГТП, как основного маркера холестаза (с 637,43±39,08 ЕД/л до 394,62±19,60 ЕД/л, (p<0,001)), в то время как в группе сравнения (с 605,47±30,12 ЕД/л до 490,87±34,36 ЕД/л, p<0,05). Относительные величины снижения уровней ГГТП у больных основной группы составил 38% против 19% у пациентов группы сравнения (p<0,05). Эффективность антихолестатического действия препарата Ремаксол® подтверждена и кратностью снижения уровня ГГТП, составив 1,6 в основной группе и 1,2 раза в группе сравнения соответственно, что доказывает его большую эффективность в отношении терапии ХЗП с проявлениями внутрипеченочного холестаза.

В данном исследовании цирротическая стадия ХЗП установлена у 54% больных основной группы и у 35% больных группы сравнения (табл. 1). При этом, исходно нарушение белок-синтетической функции печени у больных циррозом печени выявлялось у 19% пациентов основной группы и у 18% пациентов группы сравнения по уровню альбумина сыворотки крови, средние значения которого составили 30,46±1,0 г/л и 29,83±0,82 г/л соответственно, (p>0,05). Инфузионная терапия препаратом Ремаксол® у пациентов с ВПХ и печеночно-клеточной недостаточностью способствовала улучшению белок-синтетической функции печени (по увеличению синтеза альбумина гепатоцитами с 30,46±1,0 до 33,0±0,72 г/л, (p<0,05)).

Применение препарата Ремаксол® оказывало существенное положительное влияние на профиль липидов: у больных основной группы наблюдалось достоверное снижение концентрации общего холестерина: с 10,10±1,20 ммоль/л до 6,23±0,31 мкмоль/л, (p<0,001); повышение уровня ЛПВП с 0,76±0,06 ммоль/л до 1,05±0,16 ммоль/л, (p<0,05). Препарат группы сравнения не оказывал достоверного влияния на показатели липидного обмена, играющего важную роль в прогрессировании ХЗП с синдромом внутрипеченочного холестаза.

Анализ показателей периферической крови исследуемых пациентов до лечения выявил наличие абсолютной лимфопении (снижение количества лимфоцитов менее 1,5x10^9/л) у 32% больных в основной группе и у 30% больных в группе сравнения. По завершению инфузионной терапии установлен цитопротективный эффект у пациентов с исходными признаками иммунодепрессии в обеих группах на основании повышения абсолютного количества лимфоцитов с 1,05±0,08 x10^9/л до 1,53±0,06 x10^9/л у пациентов в основной группе и с 1,02±0,03 x10^9/л до 1,58±0,06 x10^9/л у пациентов группы сравнения, (p<0,05).

Исследуемым пациентам проводился ежедневный мониторинг нежелательных явлений на основании клинико-лабораторных критериев безопасности. В ходе исследования отмечалась хорошая переносимость препарата Ремаксол®. На фоне инфузионной терапии препаратом Ремаксол® со скоростью инфузии 40–60 капель в минуту не было зафиксировано ни одного случая нежелательных эффектов.

Выводы

Инфузионная терапия препаратом Ремаксол® положительно влияет на клиническое течение хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии (вирусной, метаболической, токсической, аутоиммунной), протекающих с наличием синдрома внутрипеченочного холестаза, существенно уменьшая выраженность основных клинических синдромов (астенического, диспепсического, холестатического).

Одиннадцатидневный курс инфузионным гепатопротектором Ремаксол® способствует улучшению функционального состояния печени на основании уменьшения выраженности основных биохимических синдромов гепатоцеллюлярного повреждения – синдрома цитолиза и холестаза.

Инфузионная терапия препаратом Ремаксол® оказывает положительное воздействие на липидный обмен, приводя к снижению сывороточного уровня общего холестерина, повышению уровня холестерина ЛПВП.

Инфузионная терапия препаратом Ремаксол® способствует улучшению белок-синтетической функции печени (по увеличению синтеза альбумина гепатоцитами) у пациентов с внутрипеченочным холестазом и печеночно-клеточной недостаточностью.

Одиннадцатидневный курс инфузионным гепатопротектором Ремаксол® способствует достижению цитопротекторного эффекта (повышению абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови) у пациентов с внутрипеченочным холестазом.

Заключение

Эффективность применения препарата Ремаксол® у пациентов с внутрипеченочным холестазом на фоне хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии (вирусной, метаболической, токсической, аутоиммунной), указывает на роль гепатопротективного, антихолестатического, цитопротективного эффекта антиоксидантной терапии в восстановлении функционального статуса печени, клеток иммунореактивности, а также наличие липидрегулирующего влияния препарата.

В этой связи инфузионный гепатопротектор Ремаксол® может быть рекомендован к применению в терапии больных с внутрипеченочным холестазом на фоне хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии (вирусной, метаболической, токсической, аутоиммунной), в том числе и на цирротической стадии.

Литература | Reference

1. *Бабак О. Я.* Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу. Украинский терапевтический журнал. 2005;3:4–22
   Babak O.YA. Cholestasis syndrome: what each doctor needs to know. Ukrainskij terapevticheskij zhurnal. 2005;3:4–22
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – 2-е изд. М.: ООО Изд. Дом "Вести", 2005. 586 с.
   Diseases of the liver and biliary tract: A guide for doctors/ pod red. V. T. Ivashkina. – 2-e izd. Moscow, OOO Izd. Dom "Vesti" Publ., 2005. P. 586
3. *Буеверов А. О.* Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005.; 6: 2–6.
   Bueverov A. O. Medicinal liver damage as a cause of intrahepatic cholestasis. Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii, gepatologii. 2005;6:2–6
4. *Голованова Е. В.* Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: дис. докт. мед. наук.: 14.00.47 / Голованова Елена Владимировна. – М., 2008236 с.
   Golovanova E. V. Diagnostika i lechenie vnutripechenochnogo holestaza pri hronicheskih zabolevaniyah pecheni Dokt, Diss. [Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases Doct. Diss.] Moscow, 2008236 p.
5. *Звягинцева Т.Д., Чернобай А. И.* Холестатические заболевания печени: современные подходы к диагностике и лечению Новости медицины и фармации. 2006; 5: 25–26.
   Zvyaginceva T.D., CHernobaj A. I. Cholestatic diseases of the liver: modern approaches to diagnosis and treatment. Novosti mediciny i farmacii. 2006;5:25–26.
6. *Ивашкин В.Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Шифрин О. С.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. М.: 2013. 39 с.
   Ivashkin V.T., SHirokova E.N., Maevskaya M. V., Pavlov CH.S., SHifrin O. S. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of cholestasis. Moscow, 2013. p. 39
7. *Кан В. К.* Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Рос. журн. гастроэнтеролог., гепатол., колопроктол. 1997; 7(3): 25–29.
   Kan V. K. Cholestasis: new in pathogenesis, diagnosis and treatment. Ros. zhurn. gastroehnterolog., gepatol., koloproktol. 1997;7(3):25–29
8. *Коваленко А.Л., Петров А. Ю., Суханов Д. С., Савateева Т. Н. и др.* Ремаксол – препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология 2011; 1: 32–35.
   Kovalenko A.L., Petrov A. Yu., Suhanov D. S., Savateeva T. N. et al. Remaxol – a preparation for the restoration of the antioxidant defense system for liver damage with cyclophosphamide in an experiment. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2011;1:32–35
9. *Козлов В. К.* Сепсис: Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии СПб.: Диалект. – 2008. – 295 с.
   Kozlov V. K. Sepsis: Etiology, immunopathogenesis, the concept of modern immunotherapy. Saint Petersburg, Dialekt. Publ. 2008. p.295
10. *Минушкин О. Н.* Лечение основных проявлений болезней печени. Клиническая фармакология и терапия. 1996, № 1, 4–8
    Minushkin O. N. Treatment of the main manifestations of liver disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 1996;1:4–8
11. *Никитин И.Г., Сторожаков Г. И.* Лекарственные поражения печени. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: Изд. дом "М-Вести". 2002. – С. 122–131.

Nikitin I.G., Storozhakov G. I. Medicinal lesions of the liver. Diseases of the liver and biliary tract: A guide for doctors. Ed. V. T. Ivashkin. Moscow, "M–Vesti" Publ. 2002. p.122–131

12. *Подымова С. Д.* Болезни печени. М.: Медицина, 2005.– 768 с.
Podymova S. D. Diseases of the liver M.: Medicina Publ. 2005. p.768
13. *Радченко В.Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н.* Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб: СпецЛит 2011: 241–269.
Radchenko V.G., SHabrov A.V., Zinov'eva E. N. Diseases of the liver and bile ducts: a guide for doctors. SPb: SpecLit 2011: 241–269]
14. *Решетняк В. И.* Механизм развития внутрипеченочного холестаза и лечение больных первичным билиарным циррозом печени: Дисс. .д-ра мед. наук. М. 1996. 280 с.
Reshetnyak V. I. Mekhanizm razvitiya vnutripechenochnogo holestaza i lechenie bol'nyh pervichnym biliarnym cirrozom pecheni Dokt. Diss. [Mechanism of development of intrahepatic cholestasis and treatment of patients with primary biliary cirrhosis. Doct. Diss.] Moscow 1996. 280 p.
15. *Романцов М.Г., Суханов Д. С., Петров А. Ю.* Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально-клинические исследования). Фундаментал. исслед. 2011.; 3: 131–142.
Romancov M.G., Suhanov D. S., Petrov A.Yu. The use of substrates for energy metabolism in chronic liver damage for the correction of metabolic disorders (experimental and clinical studies). Fundamental. issled. 2011;3:131–142.
16. *Смирнова Н.Г., Чефу С. Г., Коваленко А. Л., Грашин Р. А.* Состояние свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при экспериментальном холестазе. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2011: 3; 50–55.
Smirnova N.G., CHefu S.G., Kovalenko A. L., Grashin R.A The state of free radical oxidation and antioxidant protection in experimental cholestasis. Surgery. Journal of them. N. I. Pirogov. 2011;3:50–55.
17. *Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С.* Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени. Клиническая медицина. 2010; 1: 62–66.
Sologub T. V., Goryacheva L. G., Suhanov D. S. Hepatoprotective activity of remaxol in chronic liver lesions. Klinicheskaya medicina. 2010; 1: 62–66.
18. *Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С., Романцов М. Г.* Изучение фармакотерапевтической эффективности, безопасности с оценкой риска неблагоприятных исходов, включения ремаксола в терапию хронических поражений печени. Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2009; 2: 112–116.
Sologub T. V., Goryacheva L. G., Suhanov D. S., Romancov M. G. A study of pharmacotherapeutic efficacy, safety with an assessment of the risk of adverse outcomes, the inclusion of remaxol in the therapy of chronic liver lesions. Vestn. SPbGMA im. I. I. Mechnikova. 2009;2:112–116.
19. *Стельмах В.В., Козлов В. К., Радченко В. Г., Некрасова А. С.* Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений. Клин мед 2012; 6: 66–70.
Ctel'mah V.V., Kozlov V. K., Radchenko V. G., Nekrasova A. S. Pathogenetic therapy of metabolic syndrome at the stage of organ damage. Klin med 2012;6:66–70
20. *Стельмах В.В., Радченко В. Г., Козлов В. К.* Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. Терапевтический архив 2011; 2: 67–71.
Ctel'mah V.V., Radchenko V. G., Kozlov V. K. Metabolic correctors on the basis of succinic acid as a means of pathogenetic therapy for chronic viral hepatitis. Terapevticheskij arhiv. 2011;2:67–71.
21. *Стельмах В.В., Козлов В. К., Самусенко И. А.* Морфофункциональное состояние резидентных макрофагов печени при хронических вирусных гепатитах – точка приложения сукцинат-содержащих препаратов. Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. 2017; 40(4): 62–68.
Stel'mah V.V., Kozlov V. K., Samusenko I. A. Morphofunctional state of resident liver macrophages in chronic viral hepatitis is the point of application of succinate-containing drugs. Medicinskij alfavit. Prakticheskaya gastroehnterologiya. 2017;40(4):62–68.
22. *Суханов Д.С., Иванов А. К., Романцов М. Г., Коваленко А. Л.* Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинат-содержащими препаратами. Рос мед журнал. 2012; 6: 22–25.
Suhanov D.S., Ivanov A. K., Romancov M. G., Kovalenko A. L. Treatment of hepatotoxic complications of anti-tuberculosis therapy with succinate-containing drugs. Ros med zhurnal. 2012;6:22–25.
23. *Суханов Д.С., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г.* Индукция S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология 2011; 10: 34–38.
Suhanov D.S., Petrov A.YU., Kovalenko A. L., Romancov M. G. Induction of S-adenosyl-L-methionine in hepatocytes during pharmacotherapy of toxic and medicinal liver lesions in the experiment. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2011;10:34–38
24. *Ушкалова Е. А.* Лекарственные поражения печени. Врач. 2007; 3: 22–26
Ushkalova E. A. Medicinal lesions of the liver. Vrach. 2007;3:22–26
25. *Шилов В.В., Шикалова И. А., Васильев С. А.* Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами отравлений этанолом. Журн неврол и психиатр. 2012; 1: 45–48.
Shilov V. V., SHikalova I. A., Vasil'ev S. A. Features of pharmacological correction of toxic liver damage in patients with alcohol dependence and severe forms of ethanol poisoning. Zhurn nevrol i psihiatr. 2012;1:45–48
26. *Catalino F., Scarponi S., Cesa F. et al.* Efficacy and safety of intravenosus S-denosyl-L–Methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy // Drug Invest. 1992. Vol. 4. Suppl. 4. P. 78–82.
27. *Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME.* Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. Gastroenterology 2010; 139:1481–96.
28. *Karlsen T. Schrumph E., Boberg K. M.* Primary sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24:655–666.

29. *Lammert C, Juran BD, Schlicht E, et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. J Gastroenterol. 2014 Oct;49(10):1414–20.
30. *Leushner M., Maier K.-M., Schlichting J. et al.* Oral budesonide and ursodeoxycholic acid treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial// Gastroenterology.– 1999.– Vol. 117.– P. 918–925.
31. *Lucena MI, Garcia-Martin E., Andrade RG, et al.* Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. Hepatology 2010; 52:303–312.
32. *Paumgartner G, Beuers U.* Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. Clin Liver Dis. 2004 Feb;8(1):67–81
33. *Russman S., Jetter A., Kullak-Ublic G.A.* Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. Hepatology 2010; 52: 748–761.
34. *Trauner M, Fickert P, Halilbasic E, Moustafa T.* Lessons from the toxic bile concept for the pathogenesis and treatment of cholestatic liver diseases. Wien Klin Wochenschr 2008; 158:542–548.