

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИФFUЗНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Сундуков А.В.¹, Мельников Л.В.², Аликеева Г.К.¹, Вдовина Е.Т.³, Сафиуллина Н.Х.¹

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

² ГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет» (Пенза, Россия)

³ ГБУ «Инфекционная клиническая больница № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

HEPATOPROTECTIVE THERAPY FOR DIFFUSION LIVER DISEASES IN HIV-INFECTED PATIENTS

Sundukov A. V.¹, Mel'nikov L.V.², Alikeeva G. K.¹, Vdovina E. T.³, Safiullina N. Kh.¹

¹ A. I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry (Moscow, Russia)

² Penza state university (Penza, Russia)

³ Infectious Clinical Hospital № 2 of the Moscow Department of Health care (Moscow, Russia)

Для цитирования: Сундуков А.В., Мельников Л.В., Аликеева Г.К., Вдовина Е.Т., Сафиуллина Н.Х. Гепатопротективная терапия при диффузных поражениях печени у вич-инфицированных больных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 112–116.

For citation: Sundukov A. V., Mel'nikov L.V., Alikeeva G. K., Vdovina E. T., Safiullina N. Kh. Hepatoprotective therapy for diffusion liver diseases in hiv-infected patients. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 112–116.

Сундуков Александр Вадимович
Sundukov Aleksandr V.
sundukov1961@mail.ru

Сундуков Александр Вадимович — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
Мельников Лев Викторович — ассистент кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней
Аликеева Гайний Коппасовна — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
Вдовина Елена Тагировна — заведующая отделением № 4
Сафиуллина Наиля Ханифовна — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

Резюме

Целью работы была оценка эффективности длительного курсового применения ремаксола у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим вирусным гепатитом.

Проанализированы результаты наблюдения и лечения 46 ВИЧ-инфицированных пациентов диффузным поражением печени вирусной природы (хронические гепатиты С или/и В). В зависимости от схемы лечения 16 пациентам первой группы проводилась терапия ремаксолом (внутривенно капельно по 400 мл ежедневно в течении 12 дней, 2–4 раза в год с интервалом 3–6 месяцев), пациентам второй группы была назначена стандартная симптоматическая терапия. Специфического лечения ВИЧ и вирусного гепатита на момент назначения ремаксола не проводилось. Эффективность терапии оценивалась по клиническим, биохимическим (ферментативная активность печени) и инструментальным (эластография с оценкой степени фиброза по шкале METAVIR).

Включение Ремаксола в комплексную терапию ВИЧ-инфицированных пациентов с поражениями печени вирусной этиологии (ХГС и/или ХГВ) способствует стабилизации общего состояния пациентов, оказывает выраженный гепатопротекторный эффект, что проявляется уменьшением выраженности специфической симптоматики и ферментативной активности, а также фиброзных изменений ткани печени. В качестве иллюстрации приведен клинический пример длительного лечения больного с использованием ремаксола.

Выявленное положительное влияние ремаксола на состояние ВИЧ-инфицированных пациентов с диффузными поражениями печени позволяет рекомендовать включения препарата в схемы терапии этих больных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, Ремаксол

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of remaxol long-term use in HIV-infected patients with chronic viral hepatitis.

The results of observation and treatment of 46 HIV-infected patients with diffuse liver damage of a viral etiology (chronic hepatitis C and / or B) were analyzed. Patients were divided into two groups, depending on the treatment regimen. 16 patients of the first group were treated with remaxol (intravenous drip 400 ml daily for 12 days, 2–4 times a year at intervals of 3–6 months) and patients of the second group received standard symptomatic therapy. No specific treatment of HIV was carried out before remaxol prescription. The effectiveness of the therapy was evaluated by clinical, biochemical (liver enzymatic activity) and instrumental (elastography including an assessment of fibrosis levels with METAVIR scale).

Inclusion of Remaxol in complex therapy of HIV-infected patients with hepatic damage of viral etiology (CHC and / or CHB) stabilized patients' general condition. It shows hepatoprotective effect, which is manifested by severity of specific

symptoms and enzymatic activity decrease, as well as fibrotic changes in liver tissue. To illustrate this, we describe a clinical case of long-term treatment of a patient using remaxol.

The revealed positive effect of remaxol on condition of HIV-infected patients with diffuse liver lesions allows to recommend inclusion of the drug in therapy regimens of these patients.

Key words: HIV-infection, viral hepatitis, remaxol

Введение

В последнее время, всё большее значение приобретает сочетание ВИЧ-инфекции и диффузных поражений печени различного генеза: вирусной (гепатиты В и С), бактериальной (туберкулез), алкоголизма, наркомании и длительного приема лекарственных гепатотоксических препаратов. Отмечено, что на фоне ВИЧ-инфекции цирроз печени, терминальная печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома развиваются значительно чаще и быстрее. Несмотря на то, что пик циррозов печени прогнозируется на 2018–2030 годы, уже сейчас летальность по этой причине занимает ведущее место у ВИЧ-инфицированных больных [1–3]. Поэтому, поиск эффективных и патогенетически обоснованных методов терапии, при поражении печени является актуальной

медицинской проблемой. В настоящее время в России зарегистрировано более 800 препаратов с различным гепатопротективным действием. Одним из таких препаратов является ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), который помимо гепатопротективного действия, обладает антигипоксическим, антиоксидантными, цитопротективными эффектами [4–6]. Основными показаниями к назначению препарата является алкогольные, токсические и лекарственные поражения печени при остром или хроническом ее повреждении [7–9].

Цель работы: оценка эффективности длительного курсового применения ремаксоло у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим вирусным гепатитом.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 46 пациентов (29 мужчин и 17 женщин) с ВИЧ-инфекцией и диффузными поражениями печени, получивших терапию в отделении № 4 ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 2012 по 2017 гг. Возраст большинства (80,4%) больных был от 20 до 35 лет. Диагноз ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов установлен на основании клинико-лабораторных данных и подтвержден серологическими методами (ИФА, иммуноблот, ПЦР количественно).

На момент исследования, в силу субъективных и объективных причин (злоупотребление алкоголем и психотропными веществами, выраженный иммунодефицит и др.) этиотропная терапия хронического вирусного гепатита не проводилась, антиретровирусную терапию получали 6 (13%) пациентов. В зависимости от схемы терапии пациенты были поделены на две группы: 16 пациентов I группы получали ремаксол: внутривенно капельно по 400 мл ежедневно в течение 12 дней, 2–4 раза

в год с интервалом 3–6 месяцев. Пациенты группы сравнения (30 больных) получали стандартную патогенетическую терапию: 5% раствор глюкозы, солевые растворы, витаминотерапию. Группы были репрезентативны по половозрастному составу (табл. 1)

Эффективность проводимого лечения оценивали по динамике клинической картины и лабораторных данных: активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), общего билирубина и гаммаглутамин-транспептидаз (ГГТП) – в динамике: через 2 недели от начала терапии, 3 и 6 месяцев. Инструментальное обследование печени включало ультразвуковое исследование и эластометрию (на аппарате FibroScan 502 TOUCH, Франция) у пациентов, получивших ремаксол в динамике: до начала терапии и через 12 месяцев.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью прикладных программ (Microsoft Excel 2000, StatSoft 6.0).

признак	Группы сравнения			
	I группа (n=16)		II группа (n=30)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
пол	10 (62,5%)	6 (37,5%)	19 (63,3%)	11 (36,7%)
Возраст (20–35 лет)	12 (75%)		25 (83,3%)	
Алкогольная зависимость	14(88,9%)		28 (93,7%)	
ХВГ + токсическое поражение печени	9 (56,2%)		16 (53,3%)	

Таблица 1.
Состав групп сравнения
(абс.,%)

Результаты и обсуждение

На начало терапии больше половины пациентов обеих групп предъявляли жалобы на выраженные астеновегетативные нарушения (слабость, вялость, снижение аппетита и нарушения сна) и патологию желудочно-кишечного тракта (тошноту, тяжесть в правом подреберье, гепатомегалию, диспепсические проявления, иктеричность склер и кожи). Через две недели терапии выявлена положительная динамика всех клинических показателей, более выраженная у пациентов, получивших ремаксол: практически купировались признаки астении, улучшился аппетит, прекратилась тошнота и кожный зуд (табл. 2).

По результатам эластометрии у всех больных перед началом исследования определялся фиброз IV степени (по шкале METAVIR), что соответствовало изменениями биохимических маркеров крови (табл. 3).

Анализ динамики активности печеночных ферментов выявил положительные сдвиги, более выраженные у пациентов, получивших ремаксол: так, после окончания курса препарата активность АЛТ снизилась в 2,6 раз (с 221,8±853,2 до 86,1±26,5 Ед/л), АСТ в 2,7 раз (с 243,0±84,5 до 89,2±23,7 Ед/л) ГГТП в 3,1 раза (с 224,8±85,4 до 71,5±22,6 Ед/л), в то время как в группе сравнения динамика составила 1,5; 1,4 и 1,5 раза соответственно (p≤0,05). Обращает

на себя внимание длительность положительного эффекта – через 3 месяца от начала лечения снижение активности сохранялось (от исходного уровня): АЛТ – в 3,8 раза (с 221,8±853,2 до 58,6±11,2 Ед/л), АСТ – в 5,2 раза (с 243,0±84,5 до 47,0±9,1 Ед/л) и ГГТП в 3,6 раза (с 224,8±85,4 до 62,1±14,6 Ед/л), в то время как в группе сравнения эти изменения носили менее выраженный характер: в 2,8; 3,7 и 2 раза соответственно (p≤0,05). Через 3 месяца после второго курса ремаксола и 6 месяцев от начала лечения отмечалось увеличение ферментативной активности, более выраженное у пациентов, получивших стандартную лекарственную терапию, что было связано с токсическими воздействиями – ВААР, нарушениями режима (употребление алкоголя и др.) и прогрессированием заболевания.

Вместе с тем, у пациентов, получавших ремаксол, по данным эластометрии через 12 месяцев (3 курса препарата) отмечено значительное снижение показателей (с 28,7±8,8 до 15,5±6,2 кПа), у 2 (12,5%) показатели стали соответствовать фиброзу II–III степени, у 5 (31,25%) – фиброзу III степени. У 9 (56,25%) пациентов на фоне сохраняющегося фиброза IV степени (по показателям эластичности) отмечалось снижение плотности ткани печени.

В качестве иллюстрации предлагается описание клинического случая:

Больной К., возраст – 33 года.

Диагноз: ВИЧ-инфекция III стадия (субклиническая), вирусный гепатит А, тяжелое течение, хронический гепатит смешанной этиологии (НСV+HBV+токсический). Цирроз печени смешанной этиологии класс А по Чайлд-Пью.

Анамнез заболевания: Хронический гепатит С диагностирован в 1996 году (РНК HCV+), ВИЧ-инфекция – в 1998 году (ИФА и иммуноблот +), Хронический гепатит В с 2001 года (HBsAg +).

Проводимое лечение: по ХГС – реаферон + рибавирин, ВИЧ-инфекция (АРТ с 2008 года)

Таблица 2
Динамика клинической картины у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХВГ в зависимости от схемы терапии (абс.,%)

Примечания:
здесь и далее: *p≤0,05-в динамике наблюдения в группе, #p≤0,05 – между группами в соответствующие сроки лечения

признак	Группы сравнения			
	I группа (n=16)		II группа (n=30)	
	До лечения	Через 2 недели	До лечения	Через 2 недели
Общая слабость	9(56,3%)	-*	16(53,3%)	7(23,3%)*#
Снижение аппетита	10(62,5%)	-*	16(53,3%)	9(30%)*#
Нарушения сна	4(25%)	2(6,7%)*	7(23,3%)	5(16,7%)*
Иктеричность склер и кожи	7 (43,8%)	-*	8 (26,7%)	5 (16,7%)*
Тяжесть в подреберье	13(81,3%)	2(6,7%)*	26(86,6%)	6(20%)*#
Диспепсия	6(37,5%)	2(6,7%)*	8(26,7%)	3(10%)*
тошнота	6(37,5%)	-*	10(33,3%)	5(16,7%)*#
Кожный зуд	2(12,5%)	-*	3(10%)	2(6,7%)*

Таблица 3
Динамика биохимических показателей в зависимости от схемы терапии (M±m)

показатель	группа	Сроки исследования			
		До лечения	Через 2 недели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Общий билирубин (мколы/л)	I	89,7±48,3	26,4±8,9	35,6±7,9	47,4±9,2*
	II	98,6±72,6	49,1±24,3#	42,3±6,1	46,7±8,4*
АЛТ (Ед/л)	I	221,8±853,2	86,1±26,5	58,6±11,2	61,0±10,6*
	II	206,2±96,6	139,5±69,2#	71,5±12,9	100,1±8,7*#
АСТ (Ед/л)	I	243,0±84,5	89,2±23,7	47,0±9,1	58,0±7,2*
	II	252,4±108,1	177,5±99,1#	67,6±9,4	114,0±9,7*#
ГГТП (Ед/л)	I	224,8±85,4	71,5±22,6	62,1±14,6	79,8±24,8*
	II	210,0±106,3	134,0±68,9#	104±20,8	128,7±31,9*#

Данные при поступлении:

Состояние при поступлении в стационар расценено как тяжелое. На начало наблюдения предъявляет жалобы на сильную слабость, желтушность кожи и слизистых оболочек, дискомфорт в околопупочной области, потемнение мочи.

При осмотре на коже туловища и конечностей выявлены единичные геморрагии, периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных

движений (ЧДД) – 18 в мин., гемодинамика стабильная, артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 в 1 мин. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Печень выступает на 5 см. из-под края реберной дуги, край печени плотный, гладкий. Пальпируется край селезенки. Мочеиспускание свободное, дизурических явлений нет.

Данные лабораторного обследования при поступлении:

Общеклинический анализ крови: гемоглобин – 150 г/л, эритроциты – $4,43 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 64%, эозинофилы – 2%, лимфоциты – 26%, моноциты – 6%, СОЭ – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: Общий белок – 62 г/л, общий билирубин – 220 мкмоль/л, АЛТ – 3081 МЕ/л, АСТ – 1199 МЕ/л, глюкоза – 3,3 мкмоль/л, мочевина – 2,1 мкмоль/л, холестерин – 3,1 мкмоль/л, ЩФ – 209 МЕ.

Протромбиновый индекс – 76%

Иммунный статус: CD4+лимфоциты – 611 кл/мкл (29%), CD8+лимфоциты 1139 кл/мкл (54%), CD4/CD8 – 0,54.

Маркеры гепатитов: Концентрация HBV-ДНК – 2714 МЕ/мл, HCV-РНК – не обнаружена, реакция Вассермана отрицательная. ИФА: HBsAg+, Anti-HBcor IgM +, Anti-HBe и HBeAg-отр, Anti-HDV (IgM и суммарный)-отр, Anti-HAV IgM +, Anti-HCV +,

Маркеры ВИЧ: HIV 1, 2 Ag/Ab Combo +.

Ультразвуковое исследование печени с эластометрией: Увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени, диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, увеличение и диффузные изменения в паренхиме селезенки. Эластометрия печени – 51,4 кПа (стадия фиброза F-4 по METAVIR)

Проводимое лечение:

стол № 5 по Певзневу, внутривенная дезинтоксикационная терапия по стандартной схеме, медикаментозная терапия (гепа мерц – 1 пак. 3 раза в сутки, ципросол 500 мг два раза в сутки, но-шпа, мезим, активированный уголь, глюконат Са, аципол, дюфалак, верошпирон).

Не смотря на проводимое лечение в течении первых трех недель отмечалась негативная динамика, заключающаяся в значительном повышении уровня общего билирубина и резком снижении протромбинового индекса (ПТИ). В связи с этим, в конце третьей недели терапии в схему лечения был включен препарат ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») внутривенно капельно, скорость введения 40–60 капель/мин, в объеме 800 мл (по 400 мл два раза в сутки с интервалом 12 часов) курс 7 дней, затем по 400 мл 1 раз в сутки еще 7 дней. Курс – 14 дней, повтор курсов с перерывом 3 месяца.

На фоне комплексной терапии, включающей ремаксол отмечена положительная динамика клинических данных (уменьшение признаков астении, улучшение аппетита и сна) и основных биохимических показателей (рисунок 1).

Через полтора месяца при наличии стабилизации состояния и биохимических показателей больной был выписан из стационара. В дальнейшем с 2013 по 2017 г.г. пациенту проводились терапия ремаксолом по 2–3 курса (по 400 мл 1 раз в день в течении 8–12 дней) в год. При этом отмечалось улучшение показателей эластометрии и снижение выраженности фиброза в динамике наблюдения: ноябрь 2013 года – 19 кПа (F4), октябрь 2014 года – 9,5 кПа (F 2–3), сентябрь 2017 года – 8,6 кПа (F-2 по METAVIR).

Таким образом, на фоне терапии ремаксолом на фоне улучшения и стабилизации общего состояния

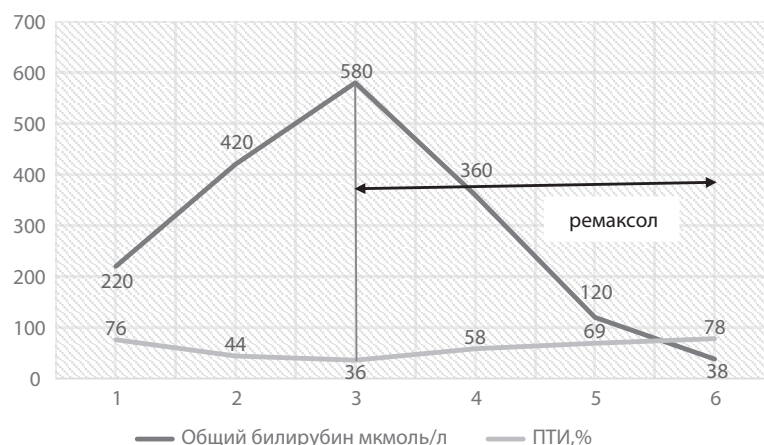


Рисунок 1.
Динамика показателей общего билирубина и ПТИ на фоне проводимого лечения

и биохимических показателей крови, отмечена положительная динамика за 3,5 года уменьшение фиброза

печени: по данным эластометрии в 2,2 раза и уменьшение выраженности фиброза с IV до II степени.

Выводы

Включение Ремаксолола в комплексную терапию ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением печени вирусной этиологии (ХГС и/или ХГВ) показало свою эффективность и целесообразность. Назначение Ремаксолола курсами (внутривенно капельно, скорость введения 40–60 кап/мин по 400–800 мл/сут с интервалом 12 часов по 8–12 дней с интервалом 3–4 месяца) способствует стабилизации общего состояния пациентов, оказывает

выраженный гепатопротекторный эффект, что проявляется уменьшением выраженности специфической симптоматики и ферментативной активности, а также фиброзных изменений ткани печени.

Выявленное положительное влияние ремаксолола на состояние ВИЧ-инфицированных пациентов с диффузными поражениями печени позволяет рекомендовать включения препарата в схемы терапии этих больных.

Литература | Reference

1. Заплутанов В.А., Романцов М.Г., Суханов Д.С. Ремаксол: Реферативный сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в PubMed (база данных медицинских и биологических публикаций)/под ред. Л.Г. Горячевой. СПб., 2012. 184 с.
Zaplutanov V.A. Remaxol: A reference collection of experimental and clinical scientific papers cited in PubMed (a database of medical and biological publications) Zaplutanov V.A., Romantsov M.G., Sukhanov D.S. – SPb, 2012. – 184 s.
2. Гепатопротекторы/ С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шулепин. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
Okovityy S.V. Hepatoprotectors/ Okovityy S.V., Bezborodkina N.N., Uleychik S.G., Shulepin S.N. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 112 s.
3. Ремаксол. Раствор для инфузий: информация об инновационном продукте для врачей-клиницистов. СПб., 2011. 16 с.
Remaxol. Solution for infusions: Information about the innovative product for clinicians. – SPb, 2011. – 16 s.
4. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., и др. Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчетом риска исхода заболевания, терапия больных вирусным гепатитом С // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 3–4. С. 45–55
Romantsov M.G., Sologub T.V., Goryacheva L.G., Kovalenko S.N., Suhanov D.S. SHul'dyakov A.A., Bondarenko A.N., Kovalenko A.L., Petrov A. Yu. Pathogenetically substantiated, with an assessment of the quality of life, calculation of the risk of the outcome of the disease, therapy for patients with viral hepatitis C Antibiotiki i himioterapiya. 2010; № 3–4: 45–55
5. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии, оценка качества жизни, риск развития исходов заболевания. СПб., 2010. 64 с.
Romantsov M.G. Sologub T.V., Goryacheva L.G. Modern approach to adequate therapy of chronic hepatitis. Efficiency of etiotropic and pathogenetic therapy, assessment of quality of life, risk of development of disease outcomes SPb., 2010, – 64 s.
6. Лечение осложнений цирроза печени: метод. рек. для врачей/ Федоскина Е.А., Маевская М.В., Галимова С.Ф.; под ред. Ивашкина В.Т.; Российская гастроэнтеролог. ассоц., Российское о-во по изучению печени. М.: 4ТЕ Арт, 2009. 60 с.
Fedoskina E.A. Treatment of complications of cirrhosis: a method. Rec. For doctors./ Fedoskina E.A. Maevskaya M.V., Galimova S.F.; pod red. Ivashkina V.T.; Rossiyskaya gastroenterolog. assots., Rossiyskoye o-vo po izucheniyu pecheni. – M.: 4TE Art, 2009. – 60 s.
7. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С/ под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М., ГЭОТАР-Медиа, 2015. 302 с.
Yushchuk N.D. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B and C. / N.D. Yushchuk [i dr.]. M.: GEOTAR-Media, 2015. 302 s.
8. Muriel P., Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases J/Appl. Toxicol. 2008; Vol.28 (2): 93–103
Muriel P. Beneficial drugs for liver diseases / P Muriel, Y. Rivera-Espinoza// J/Appl. Toxicol. – 2008.-Vol.28, № 2. – P. 93–103
9. Mato J.M., S. C. Lu Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and Hepatology 2007; Vol.45(5): 1306–1312
Mato J. M. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury / J.M Mato, S/C/Lu // Hepatology/-2007.-Vol.45, № 5/-P.1306–1312