

Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина

В.А. СЕМИСЕРИН¹, А.Г. КАРАКОЗОВ¹, М.А. МАЛЬКУТА², Л.А. ЗОЛОТАРЁВА², О.Б. ЛЕВЧЕНКО¹, И.Е. КАЛЯГИН¹, М.Н. ЕРЕМИН¹

¹Консультативно-диагностическая поликлиника ФГБУ «9-й лечебно-диагностический центр» Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия; ²консультативно-диагностическая поликлиника ФГБУ «Городская клиническая больница №59» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Evaluation of the efficiency of hepatoprotective monotherapy using succinic acid and methionine for nonalcoholic fatty liver disease at the stage of steatohepatitis

V.A. SEMISERIN¹, A.G. KARAKOZOV¹, M.A. MALKUTA², L.A. ZOLOTAREVA², O.B. LEVCHENKO¹, I.E. KALYAGIN¹, M.N. EREMIN¹

¹Consulting and Diagnostic Polyclinic, Therapeutic and Diagnostic Center Nine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²Consulting and Diagnostic Polyclinic, City Clinical Hospital Fifty-Nine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности монотерапии ремаксолом у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии стеатогепатита (СГ).

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 156 пациентов с НАЖБП в стадии СГ. В основную группу вошли 84 пациента, получившие ремаксол: 400 мл внутривенно капельно со скоростью введения 40—60 капель в минуту, 1 раз в сутки (утром), ежедневно в течение 10 дней; в контрольной группе 72 пациента получали лечение по общепринятой схеме.

Результаты. В процессе лечения в основной группе достигнуты более быстрое купирование проявлений астеновегетативного и диспепсического синдромов и уменьшение выраженности биохимических проявлений цитолитического и холестаического синдромов по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Заключение. Включение в схему терапии больных с НАЖБП в стадии СГ ремаксола повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, терапия, ремаксол.

Aim. To evaluate the efficiency of Remaxol monotherapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) at the stage of steatohepatitis (SH).

Subjects and methods. The treatment of 156 patients with NAFLD at the stage of SH was analyzed. A study group included 84 patients who had received intravenous Remaxol, 400 ml, dropwise at a rate of 40—60 drops per minute once daily in the morning for 10 days; a control group of 72 patients had been treated with the conventional scheme.

Results. During the treatment, the study group showed a rapider relief of the manifestations of asthenovegetative and dyspeptic syndromes and a reduction in the magnitude of biochemical manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes than did the control group.

Conclusion. Incorporation of Remaxol into the therapy regimen in patients with NAFLD at the stage of SH enhances the effectiveness of treatment.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, therapy, Remaxol.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
НАЖБП-СГ — НАЖБП в стадии стеатогепатита

ОБ — общий билирубин
СГ — стеатогепатит
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЩФ — щелочная фосфатаза

В современной гастроэнтерологии и гепатологии существует ряд нерешенных вопросов диагностики и терапии распространенных заболеваний органов билиарного тракта, при прогрессировании которых ввиду их низкой клинической развернутости и несвоевременной диагно-

стики, патогенетически обусловленная терапия становится мало или неэффективной [1].

Одним из таких заболеваний является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — поражение печени, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах в

отсутствие злоупотребления алкоголем в гепатотоксических дозах. Впервые в качестве самостоятельной нозологической единицы заболевание описал J. Ludwig [2]. НАЖБП сохраняет актуальность особенно в экономически развитых странах в связи с широкой распространенностью (20—30% трудоспособного населения), отсутствием достаточной информации о патогенезе заболевания и причинах его прогрессирования, взаимосвязи с нарушениями обмена веществ, состоянием органов пищеварения и биоценоза кишечника [3].

В связи с перечисленным до сих пор не разработаны четкие алгоритмы (стандарты) диагностики и ведения больных НАЖБП, в том числе в стадии стеатогепатита (СГ) — НАЖБП-СГ, что способствует латентному прогрессированию воспалительно-деструктивных процессов в гепатоцитах и повышением риска перехода заболевания в цирроз печени и/или гепатоцеллюлярную карциному, особенно при характерной для этого заболевания «скрытой» клинической картине. Пациенты с данной патологией в большинстве случаев не предъявляют жалоб, так как симптомы являются неспецифическими и проявляются в виде астеновегетативного и диспепсического синдромов. Это значительно снижает своевременную обращаемость за медицинской помощью, поэтому диагноз НАЖБП устанавливается чаще случайно при скрининговом обследовании. Эти факторы нарушают наше представление о «доброкачественном» течении НАЖБП, которая без своевременной диагностики и терапии переходит в категорию прогрессирующих заболеваний печени [4].

Современная модель патогенеза НАЖБП — это теория «двух ударов». Первым «ударом» служит развитие жировой дистрофии, вторым — воспаление с НАЖБП-СГ. Процессы перекисного окисления липидов с накоплением токсичных продуктов ведут к деструкции гепатоцитов [1].

В последние годы появились данные, свидетельствующие о взаимосвязи процессов цитолиза и изменения гомеостаза тиолдисульфидной системы, касающиеся как белковой, так и низкомолекулярной фракций сыворотки крови. Выявлены положительные эффекты янтарной кислоты и метионина как субстратных антигипоксантов [5, 6].

В связи с этим патогенетически обоснованным представляется включение в терапию НАЖБП средств, защищающих клеточную мембрану от факторов окислительно-го стресса, таких как янтарная кислота и метионин. Од-

ним из таких препаратов является ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»», Санкт-Петербург, Россия) — многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, состоящий из естественных метаболитов (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин) и оказывающий антиоксидантное, антигипоксантное, гепатотропное действие, стимулирующий синтез эндогенного адеметионина, улучшающий показатели системы глутатиона и усиливающий регенеративные процессы в печени [7, 8].

Цель исследования: оценить эффективность монотерапии ремаксолом у больных с НАЖБП-СГ.

Материалы и методы

Проведен анализ терапии 156 пациентов с НАЖБП-СГ, получивших лечение на клинических базах КДП ФБГУ «9-й Лечебно-диагностический центр» Минобороны РФ и КДП ГКБ №59 города Москвы. Средний возраст пациентов составил 42 ± 5 лет.

Критерии включения: возраст 25—65 лет; индекс массы тела ≥ 25 кг/м²; отсутствие указаний на злоупотребление алкоголем в гепатотоксических дозах (более 40 г чистого этанола в сутки); повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), увеличение концентрации общего билирубина (ОБ); признаки жировой дистрофии печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ) гепатобилиарной системы, а также гепатосцинтиграфии с технефитом.

Критерии исключения: положительные тесты на HBsAg и/или анти-НСV; цирроз печени любой этиологии; холедохолитиаз; декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек; тяжелые неврологические и психические заболевания; наркомания, токсикомания; ургентная патология органов брюшной полости; беременность и лактация; злокачественный опухолевый процесс любой локализации.

Анализы на маркеры аутоиммунных хронических воспалений назначались только пациентам с подозрением на данную патологию; в случае, если поступали пациенты с верифицированным диагнозом, а также в отсутствие убедительных данных, подтверждающих наличие аутоиммунных хронических заболеваний печени, специальных исследований не проводили.

В основную группу включили 84 пациента, в схему лечения которых помимо щадящей диеты, рекомендаций по режиму труда и отдыха, включили ремаксол: 400 мл внутривенно капельно со скоростью введения 40—60 капель (2—3 мл) в минуту, 1 раз в сутки (утром), ежедневно в течение 10 дней. Кроме того, у 6 (7%) больных выявлен сахарный диабет 2-го типа, в связи с чем 2 больных получали гипогликемические средства (диабетон, глюкофаж, манинил), остальные лишь придерживались гипогликемической диеты.

В контрольную группу вошли 72 пациента, которым проводили стандартную терапию согласно методическим рекомендациям «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» (2015 г.) [4]: рекомендации по режиму труда и отдыха, щадящая диета, гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды по 500 мг/сут 1 раз утром внутривенно струйно с предварительным разведением кровью пациента в соотношении 1:1, в течение 10 дней) и витаминотерапия.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза (выявление факторов риска и сопутствующих заболеваний, отягощенного преморбидного фона и нарушения питания) и физическое обследование.

Контактная информация:

Каракозов Арам Григорьевич — д.м.н. проф., врач-терапевт консультативно-диагностической поликлиники ФГБУ 9-й ЛДЦ; 119021 Москва, ул. Б. Филевская, 28, 304 тел.: +7(495)517-1347; e-mail: aram_k@mail.ru

Сведения об авторах:

Семисёрин Валерий Алексеевич — зав. консультативно-диагностической поликлиникой ФБГУ 9 ЛДЦ

Малькута Михаил Анатольевич — к.м.н., зам. главного врача, зав. консультативно-диагностической поликлиникой ФГБУ ГКБ №59

Золотарёва Лариса Александровна — врач-радиолог высшей квалификационной категории, зав. лаб. радиоизотопной диагностики ФГБУ ГКБ №59

Левченко Ольга Борисовна — врач-терапевт консультативно-диагностической поликлиники ФГБУ 9 ЛДЦ

Калягин Игорь Евгеньевич — к.м.н., врач-терапевт консультативно-диагностической поликлиники ФГБУ 9 ЛДЦ

Еремин Михаил Николаевич — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики консультативно-диагностической поликлиники ФГБУ 9 ЛДЦ

Кроме того, помимо стандартных лабораторных исследований проведены определение активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, ОБ и серологическая диагностика вирусных гепатитов (тесты на HBsAg, анти-HCV).

Инструментальные исследования включали УЗИ органов брюшной полости, в ряде случаев сцинтиграфию печени и эзофагогастродуоденоскопию. Обследование проведено в динамике: перед началом лечения и через 30 дней.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 [9].

Результаты и обсуждение

Анализ исходных клинических показателей выявил превалирование астеновегетативного (общая слабость, утомляемость и нарушение сна) и диспепсического (чувство переполнения и тяжести в животе, метеоризм и сухость во рту) синдромов.

После лечения отмечена достоверная положительная динамика по показателям астеновегетативного синдрома (рис. 1), более выраженная у пациентов, получивших ремаксол: число жалоб на общую слабость уменьшилось на 88,2% — с 51 (60,7%) до 6 (7,1%) пациентов, в то время как в контрольной группе на 76,7% — с 60 (83,3%) до 14 (19,4%) пациентов, а по показателю утомляемости на 92,3% — с 65 (77,3%) до 5 (5,9%) пациентов и на 78,6% — с 70 (97,2%) до 15 (20,8%) пациентов соответственно ($p < 0,05$).

Проявления диспепсического синдрома (рис. 2) также более часто купировались у пациентов основной группы: жалобы на тяжесть в животе на 69,5% — с 59 (70,2%) до 18 (21,4%) пациентов, в то время как в контрольной группе на 65,7% — с 70 (97,2%) до 24 (33,3%) пациентов; метеоризм на 46,7% — с 30 (35,7%) до 16 (19%) пациентов в основной группе и на 26,5% — с 39 (54,1%) до 25 (34,7%)

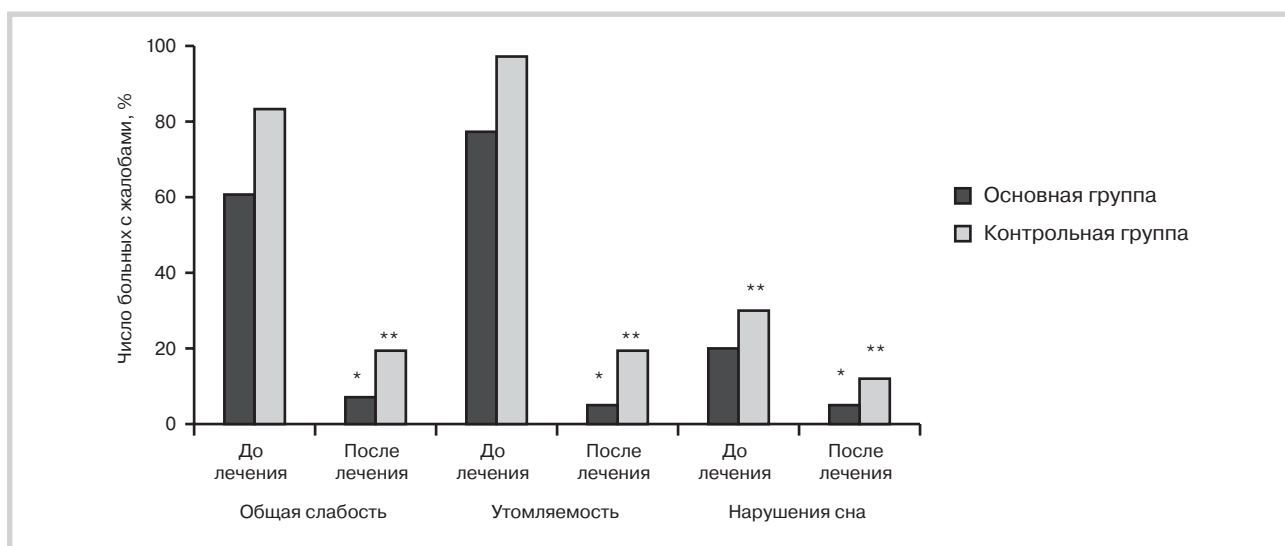


Рис. 1. Динамика показателей астеновегетативного синдрома.

Здесь и на рис. 2, 3: различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению * — с исходными значениями; ** — с результатами контрольной группы.

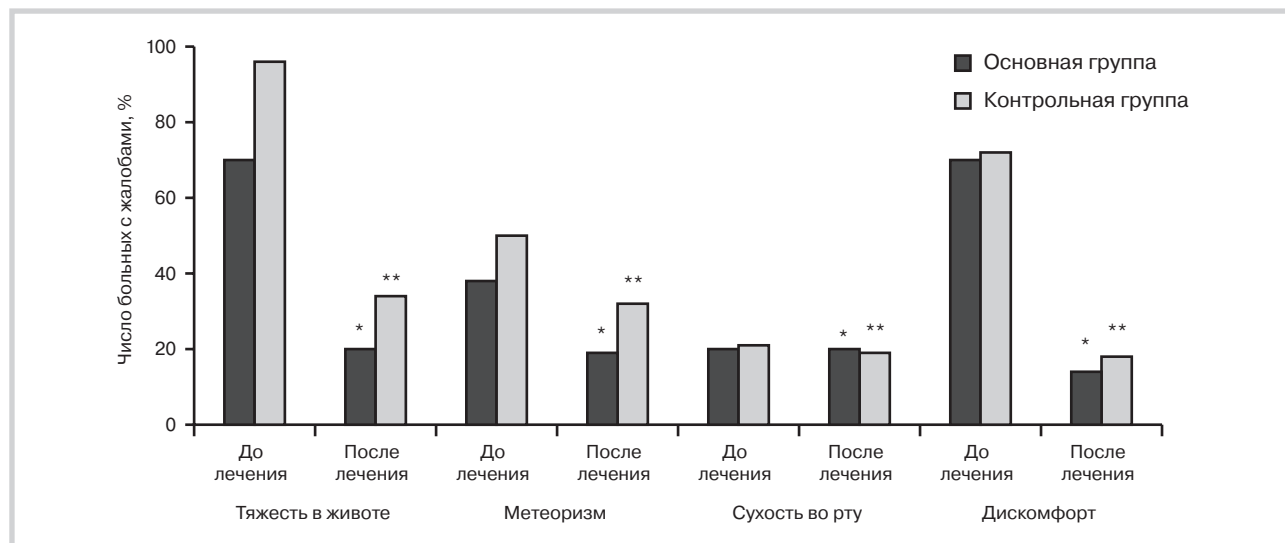


Рис. 2. Динамика показателей диспепсического синдрома.

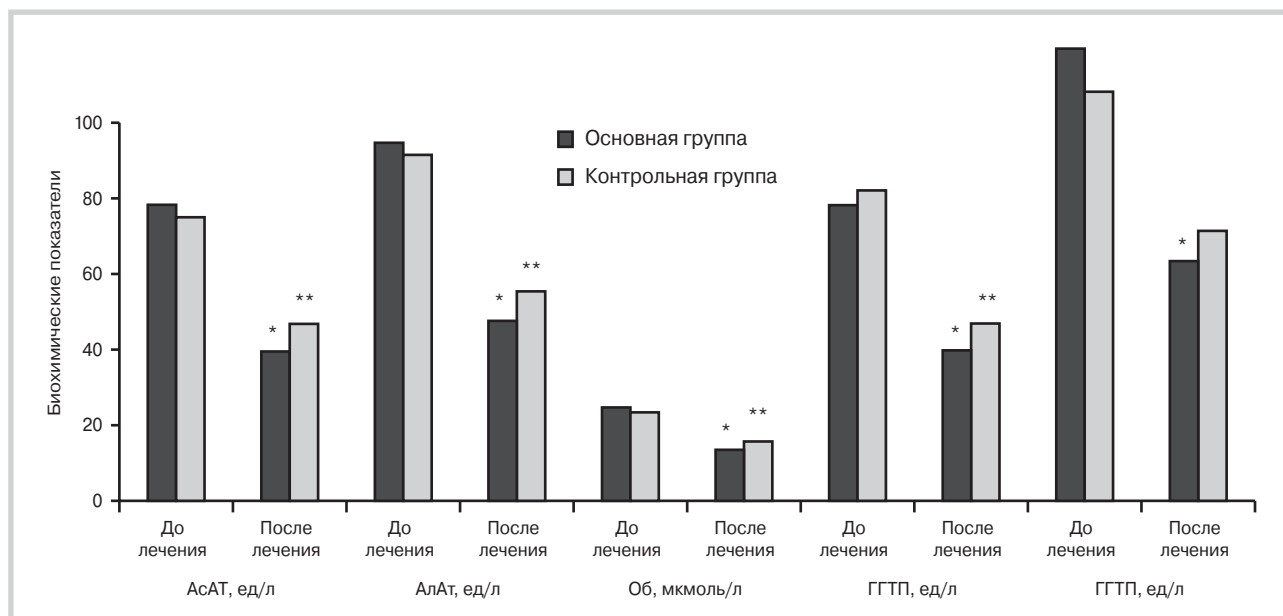


Рис. 3. Динамика биохимических показателей.



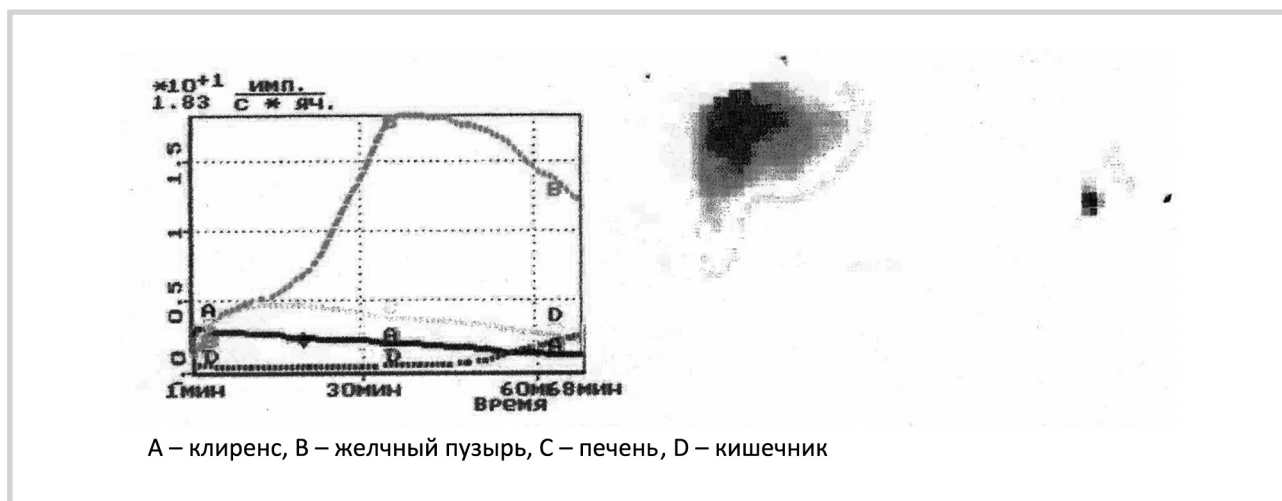
Рис. 4. Гепатосцинтиграфия с технефитом.

пациентов в контрольной группе; дискомфорт в животе на 78,6% — с 56 (67%) до 12 (14,3%) пациентов и на 70,5% — с 51 (70,8%) до 15 (20,8%) пациентов соответственно ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы отмечена хорошая переносимость ремаксола: лечение проведено в полном объ-

еме, нежелательных реакций на введение препарата не отмечено.

Анализ лабораторных показателей перед началом лечения выявил выраженные проявления цитолитического синдрома и внутрипеченочного холестаза: повышение активности АлАт и АсАт и ГГТП в обеих группах в



А – клиренс, В – желчный пузырь, С – печень, D – кишечник

Рис. 5. Гепатобилисцинтиграфия с бромезидом.

2 раза выше нормы. После лечения отмечена достоверная положительная динамика, сопоставимая между группами и более выраженная у пациентов, получивших ремаксол (рис. 3). Так, у пациентов основной группы выявлено снижение уровня АлАТ на 49,7% (с $94,7 \pm 8,5$ до $47,6 \pm 5,0$ ед/л) и АсАТ на 49,5% (с $78,3 \pm 9,6$ до $39,5 \pm 4,3$ ед/л), в то время как в контрольной группе — на 39,4% (с $91,5 \pm 14,3$ до $55,4 \pm 11,2$ ед/л) и 37,6% (с $75,0 \pm 9,2$ до $46,8 \pm 7,5$ ед/л) соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено снижение уровня ОБ до нормы: на 45,3% (с $24,7 \pm 2,3$ до $13,5 \pm 4,7$ мкмоль/л) в основной и на 32,9% (с $23,4 \pm 4,8$ до $15,7 \pm 6,5$ мкмоль/л) в контрольной ($p \leq 0,05$), и ГГТП: на 49,1% (с $78,2 \pm 5,8$ до $39,8 \pm 4,7$ ед/л) в основной и на 42,8% ($82,1 \pm 4,3$ до $46,9 \pm 8,0$ ед/л) — в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

Ультразвуковая картина органов брюшной полости до начала терапии у пациентов обеих групп характеризовалась незначительной или умеренной изолированной гепатомегалией, преимущественно за счет увеличения косоугольного размера правой доли печени до $15,83 \pm 0,61$ и $16,25 \pm 0,87$ см, на фоне изменений паренхимы с линейным или диффузным повышением ее эхогенности. У 36 (42,9%) и 41 (56,9%) пациента в основной и контрольной группах отмечалось закругление нижнего края правой доли печени. Обеднение сосудистого рисунка выявлено у 51 (60,7%) пациента основной группы и 53 (73,6%) группы контроля.

После лечения отмечено клинически незначимое уменьшение косоугольного размера правой доли печени, среднее значение по окончании терапии составило $14,98 \pm 0,36$ см в основной группе и $15,27 \pm 0,51$ см в контрольной группе ($p > 0,05$).

Для исключения цирроза печени, новообразований и в целях оценки функции гепатобилиарной системы проведены гепатосцинтиграфия с технефитом (у 8 пациентов) и гепатобилисцинтиграфия с бромезидом (у 7). Для обследования отбирали пациентов с высокими лабораторными

показателями холестаза и цитолиза, длительным анамнезом и частыми обострениями.

При гепатосцинтиграфии с технефитом (рис. 4) во всех случаях выявлены нечеткость границы, снижение контрастности одной из долей, увеличение размеров печени. В 3 случаях наблюдалось незначительное накопление технефита в селезенке. Все описанные признаки являются диагностическими критериями НАЖБП.

При гепатобилисцинтиграфии с бромезидом (рис. 5) диагностированы функциональные изменения в гепатоцитах. Выявлено умеренное замедление усвоения препарата из крови и экскреции его с желчью.

Заключение

Включение в схему лечения больных с НАЖБП-СГ ремаксола достоверно повышает эффективность лечения, что проявляется в более быстром купировании астеновегетативного синдрома (общая слабость на 88,2%, а утомляемость на 92,3%, в то время как при лечении по общепринятым схемам — на 76,7 и 78,6% соответственно) и диспепсического синдрома (по показателям тяжести в животе на 69,5%, метеоризма на 46,7%, дискомфорта в животе 78,6% в то время как при лечении по общепринятым методикам — на 65,7, 26,5 и 70,5% соответственно) и уменьшении выраженности биохимических проявлений цитолитического и холестатического синдромов (снижение активности АлАт на 49,7%, АсАт на 49,5%, в то время как при лечении по общепринятым методикам — на 39,4 и 37,6% соответственно, ОБ — на 45,3 и 32,9% и ГГТП — на 49,1 и 42,8% соответственно).

Полученные результаты в сочетании с хорошей переносимостью препарата позволяют рекомендовать включение ремаксола в схемы терапии НАЖБП с целью уменьшения риска прогрессирования заболевания и снижения риска развития ряда возможных осложнений.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2003;3:2-7.
2. Ludwig J, Viggiano TR. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-438.
3. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-1219.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени*. Методические рекомендации. М.; 2015.
5. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени различного генеза по результатам метаанализа. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):56-61.
6. Стельмах В.В., Козлов В.К. Метаболическая коррекция при дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):71-76.
7. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Д., Мугатаров И.Н. Оценка эффективности применения Ремаксолола у больных циррозом печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;3:79-82.
8. Tang DG, La E, Kern J, Kehrer JP. Fatty acid oxidation and signaling in apoptosis. *Biol Chem*. 2002;383(3-4):425-442.
9. Лакин Г.Ф. *Биометрия: Учебное пособие для биологических специализированных вузов*. М.; 1980.

Поступила 20.11.2015