

УДК 616.1/4-085,832.3

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

¹Романцов М.Г., ¹Сологуб Т.В., ²Шульдяков А.А., ⁵Бизенкова М.Н., ³Антонова Т.В.¹Суханов Д.С., ¹Васильев С.А., ³Смагина А.Н., ⁴Коваленко А.Л.¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова;²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского;³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова;⁴ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА, Санкт-Петербург;⁵Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза,

e-mail: bizenkova@inbox.ru

В статье обсуждаются вопросы иммунопатогенеза хронического гепатита С, акцентируется внимание на повышенной продукции Th1 цитокинов, обеспечивающих активную защиту организма от HCV. Представлены современные подходы к терапии хронического гепатита С, описанные в литературе, а также собственные данные авторов, включающие проведение пациентам «тройной терапии» с использованием иммуномодуляторов (циклоферон, галавит, деринат) различного механизма действия. Циклоферон у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита является препаратом выбора. Описана клинико-лабораторная эффективность метаболитических средств (ремаксол и цитофлавин). Высокая клинико-лабораторная эффективность ремаксол, минимальный риск наступления неблагоприятных исходов, нежелательных реакций, позволяет рекомендовать ремаксол для патогенетической терапии хронических поражений печени, улучшая качество жизни, психическое состояние и социальную активность больных. При остром отравлении этанолом ремаксол сокращал длительность токсической энцефалопатии, минимизировал развитие алкогольного делирия частоту развития легочных осложнений. при коррекции гепатотоксических рекаций на фоне химиотерапии туберкулеза ремаксол достоверно снижал активность ферментов цитолиза и холестаза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, острое отравление этанолом, туберкулез, риск неблагоприятных исходов, качество жизни, циклоферон, ремаксол, цитофлавин

APPROACHES TO THE TREATMENT OF LIVER DISEASE IN THE PRACTICE OF THE CLINICIAN (CLINICAL REVIEW)

¹Romantsov M.G., ¹Sologub T.V., ²Shuldyakov A.A., ⁵Bizenkova M.N., ³Antonova T.V.,¹Suhanov D.S., ¹Vasilev S.A., ³Smagina A.N., ⁴Kovalenko A.L.¹Sankt Petersburg State Medical Academy I.I. Mechnikova;²Saratovsky State Medical University im. V.I. Razumovskogo;³Sankt Petersburg State Medical University im. akademika Pavlov;⁴FGUN Institute of Toxicology «FMBA», St. Petersburg;⁵Penzensky State University Medical School, Penza, e-mail: bizenkova@inbox.ru

The article discusses the immunopathogenesis of chronic hepatitis C, attention is focused on increased production of Th1 cytokines, which create a strong defense against HCV. Modern approaches to treatment of chronic hepatitis C reported in the literature, as well as our own data the authors included the patients «triple therapy» with the use of immunomodulators (cycloferon, Galavit, derinat) different mechanisms of action. Tsikloferon in drug users against hepatitis B is the drug of choice. We describe the clinical and laboratory efficiency metabolic means (remaksola and cytoflavin). High clinical and laboratory efficiency remaksola, minimal risk of adverse outcomes, adverse reactions, can be recommended for remaksol pathogenetic therapy of chronic liver disease, improving quality of life, mental state and social activity of patients. In acute poisoning with ethanol remaksol shortens the duration of toxic encephalopathy, minimize the development of alcoholic delirium incidence of lung oslozhneniy. pri correction hepatotoxic rekakty against TB chemotherapy remaksol significantly reduced the enzyme activity of cytolysis and cholestasis.

Keywords: chronic hepatitis C, acute ethanol poisoning, tuberculosis, the risk of adverse outcomes, quality of life, tsikloferon, remaksol, cytoflavin

Для хронических повреждений печени разными иницирующими агентами, характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции с последующим прогрессированием фиброза [1, 2, 3].

Core-белок вируса гепатита С (HCV), вызывая оксидативный стресс, с повреждением митохондриальной мембраны, снижает активность ферментных комплексов дыхательной цепи, способствуя развитию тканевой

гипоксии за счет активных кислородных метаболитов (АКМ), синтезируемых клетками Купфера. Подавляя антиоксидантную защиту, АКМ способствуют развитию внепеченочных осложнений [4, 6].

Цитолиз гепатоцитов связан с характером иммунного ответа. Воспалительный процесс в печени активизирует иммунные реакции, направленные на лизис зараженных клеток. Элиминацию вируса определяет

тип иммунного ответа. Именно дисбаланс между Th1- и Th2-ответом на HCV инфекцию ответствен за течение заболевания. Повышенная продукция Th1-цитокинов (IFN- γ и TNF) обеспечивает защиту от HCV, а Th2-цитокины, стимулируя гуморальные и подавляя иммунные реакции клеточного типа, приводят к «хронизации» инфекционного процесса. Развитие патологического процесса связано с рецидивами заболевания (активная репликация вируса ведет к тому, что продуцируемые антитела не останавливают вирусную репродукцию, препятствуя эффективной презентации вирусных антигенов). IL-2 и гамма-интерферон (γ -IFN), определив клетку как чужеродную, активируют NK-клетки и цитотоксические лимфоциты [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 25].

В рандомизированных исследованиях [16–18] показан синергидный эффект α -интерферона и иммуномодулятора с противовирусной активностью – циклоферона, позволяющего поддерживать постоянный уровень эндогенного интерферона в крови. Устойчивый вирусологический ответ (стабильная ремиссия через 24 недели после начала терапии) наблюдался у 56,3% больных, получавших стандартную комбинацию (α -интерферон+рибавирин) и у 68,3% больных 2-й группы, получавших дополнительно к стандартной терапии циклоферон [30].

В период от 12 до 24 недель наблюдения отказались продолжать лечение 14 пациентов 1-й группы. Причиной отказа от терапии явилось появление известных побочных эффектов [19, 20, 21, 22, 23] на прием препаратов: депрессивная симптоматика, астеническая усталость, болевые ощущения, трудности в выполнении обычных повседневных дел, невозможность функционировать в привычном режиме. У больных с установленной стабильной ремиссией признаков рецидива HCV-инфекции не отмечено в течение 12 месяцев после окончания терапии.

Морфологические исследования биоптатов печени проведены 40 больным (у 18 из 1-й и у 22 больных – из 2-й группы). Гистологическое улучшение (снижение активности по шкале Knodell на 2 балла) отмечалось у 12 (37,5%) человек, получавших стандартную терапию и у 24 (58,5%), получавших тройную терапию с циклофероном. Снижение активности по шкале Knodell на 3–4 балла наблюдалось у 7 (21,9%) человек в 1-й группе и у 12 (29,3%) больных во 2-й группе, при отсутствии прогрессирования фиброза.

Для повышения эффективности терапии индивидуальный подбор препарата, персонализированные схемы лечения, оптимальный

курс длительности терапии позволят добиться максимального вирусологического ответа в каждом отдельном случае [24, 26, 27].

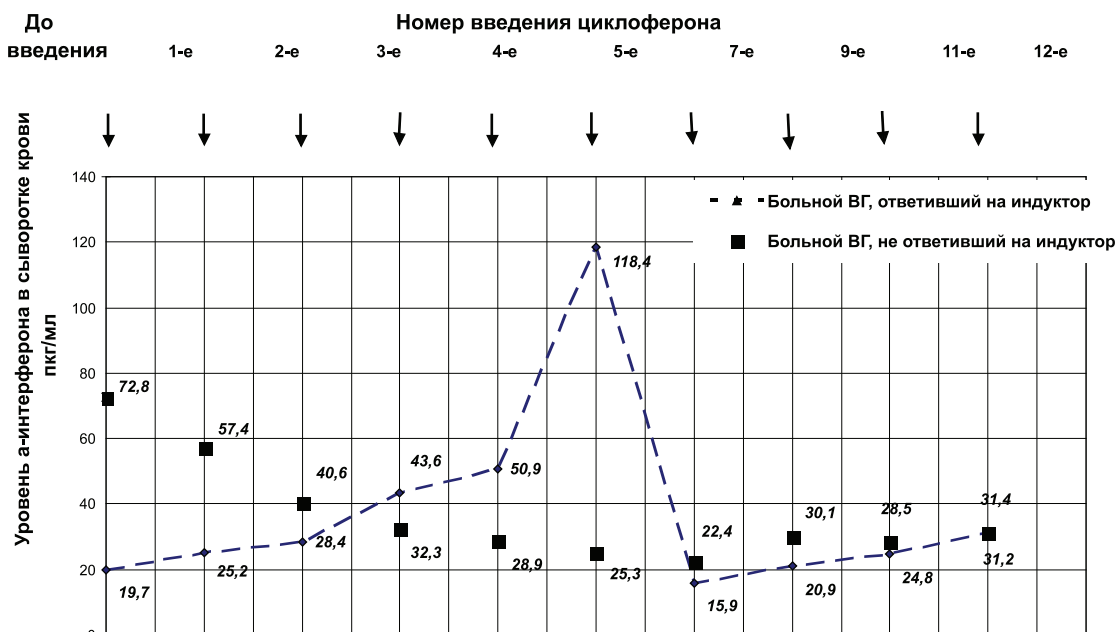
Методом амперометрического титрования, в зависимости от изменения величины SH-групп и коэффициента SH/SS, нами проведен подбор доз препаратов 180 больным с верифицированным диагнозом «хронический гепатит С». Увеличение содержания SH-групп (на 10% и более) и увеличение коэффициента SH/SS (в 1,5–2 раза) в результате инкубирования крови больных с препаратами, в сравнении с контрольными значениями, квалифицировалось нами как высокая чувствительность пациентов к препаратам. Рандомизацию больных, получавших дополнительно к стандартной терапии, индивидуально подобранный по соотношению SH/SS групп в крови больного, проводили, применяя «метод конвертов» с разделением больных на 4 группы. 1-ю группу составили 50 больных ХГС, которым, кроме стандартной терапии ИФН- α и рибавирином, назначен циклоферон в оптимально подобранной дозе 500 мг (4,0 мл 12,5% раствора). 2-ю группу составили 45 больных ХГС, которым, наряду с ИФН- α и рибавирином, назначался галавит в дозе 100 мг через день. В 3-ю группу вошли 45 больных, которым, наряду с ИФН- α и рибавирином, назначался деринат в дозе 5 мл 1,5% раствора. 4-ю (контрольную) группу составили 40 больных ХГС, получавших только стандартную терапию ИФН- α и рибавирином без добавления третьего препарата. Сравнивая эффективность терапии (рисунок) больных ХГС (1b генотип HCV) отмечены ее особенности. У больных, получавших в качестве третьего препарата циклоферон (1-я группа), полный ответ на терапию составил 70,0%, у получавших в качестве третьего препарата галавит (2-я группа) – 64,4%, деринат (3-я группа) – 73,3%, а у пациентов контрольной группы (4-я) полный ответ на терапию был зафиксирован только в 50,0% случаев.

Одним из способов выражения эффективности лекарственного препарата является оценка его влияния на риск возникновения благоприятного/неблагоприятного исхода заболевания. Одним из наиболее распространенных показателей является относительный риск и снижение риска. Относительный риск (RR) определяется как отношение риска наступления исхода в группе применения изучаемого лекарственного средства к риску наступления исхода у больных контрольной и/или группы сравнения [28, 29].

Вероятность наступления благоприятного исхода у больных, получавших ци-

клоферон ($RR = 0,384$), выше, против пациентов, получавших стандартную терапию (интерферон+рибавирин) ($RR = 0,247$). Относительный риск (RR) составил $1,55 (> 1,0)$, что указывает на преобладание наступления благоприятного исхода

заболевания больных, который более вероятен у пациентов, получавших циклоферон ($RR_{1-2} = 1,2$; $RR_{1-3} = 1,06$), в сравнении с пациентами, получавшими галавит или деринат, поскольку у больных контрольной группы показатель $RR_{1-4} = 1,74$ [31].



Динамика уровня сывороточного α -интерферона у больных, получавших циклоферон

Исследование психологических особенностей пациентов, инфицированных HCV, выявили психогенные нарушения, связанные с реакцией на факт выявления заболевания, а сам факт установления диагноза «гепатит С» явился психологическим и эмоциональным «срывом». Влияние лечения при проведении стандартной терапии ХГС (интерферон+рибавирин) оценивается неоднозначно (74% пациентов указывают на физическую слабость, гриппоподобный синдром встречается в 32%, а депрессия – в 38% случаев). У 24% опрошенных отмечаются осложнения при общении с членами семьи и друзьями, а 31% больных сообщает о трудностях во взаимоотношениях с коллегами по работе. Наличие депрессии или состояния, близкого к ней, является стимулирующим фактором прогрессирования заболевания на фоне отсутствия приверженности к терапии. У больных, получавших дополнительно к стандартной терапии, циклоферон, положительная динамика улучшения качества жизни наблюдалась уже к концу 3-го месяца наблюдения от начала терапии. Особенно четко это прослеживалось по увеличению (на 30 баллов) физической и социальной активности (+24 балла). Показатель общего восприятия здоровья оценивался больными с приростом в 34 балла.

К окончанию курса лечения удовлетворенность качеством жизни по психологическим параметрам, достигла 90 баллов и более. Оценка общего восприятия здоровья, уровня жизнеспособности, оценка психического состояния и эмоционального статуса превышала 97 баллов [32, 33].

Повышается уровень качества жизни больных и лечения наркотической зависимости на фоне HCV-инфекции, за исключением пациентов, имеющих большой стаж употребления наркотиков при низких когнитивных функциях. У 324 наркопотребителей с вирусным гепатитом клинический эффект циклоферона отмечен у 80% больных. Сопоставление чувствительности пациентов к циклоферону с клинической эффективностью препарата у больных, ответивших на индуктор, выявило повышение индекса сдвига и индекса чувствительности к циклоферону соответственно в 1,7 и 1,5 раза, в отличие от больных с низкой эффективностью препарата. Синтез сывороточного α -интерферона в крови больных вирусным гепатитом, не ответивших на индуктор, был в 2 раза выше (72,8 пкг/мл), чем у пациентов, ответивших на введение препарата (19,7 + 3,85 пкг/мл). Введение циклоферона больным, ответившим на терапию, повышало уровень α -интерферона в крови до

118,4±3,91 пкг/мл, а у больных вирусным гепатитом, не ответивших на индуктор – снижался до 25,8 пкг/мл (см. рисунок).

Коэффициент корреляции (r) чувствительности к циклоферону с индукцией синтеза α -интерферона и клинической эффективностью препарата составили 0,81 и 0,89, указывая на сильную прямую положительную связь между чувствительностью к индуктору с индукцией синтеза α -интерферона и клиническим эффектом его применения. У 7% наркопотребителей с тяжелым и длительным течением вирусного гепатита применение циклоферона после глюкокортикоидной терапии оказалось единственным средством, позволившим достичь нормализации состояния и длительной ремиссии. Высокий (более 30%) индекс чувствительности у наркопотребителей с вирусным гепатитом свидетельствует о высоком риске развития осложнений. При невозможности отказа больных от приема наркотиков, применение циклоферона возможно только в режиме, обеспечивающем временной интервал, превышающий 24 часа между введением опиатов и назначением индуктора [34, 35].

Универсализм звеньев патогенеза поражений печени позволяет использовать патогенетическую терапию, основу которой составляют лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки, способные восстанавливать митохондриальную мембрану, окислительное фосфорилирование с модифицированием клеточного обмена. В патогенезе повреждения гепатоцитов важна роль тканевой гипоксии, приводящей к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активации свободнорадикальных процессов. Гипоксическое повреждение печени обусловлено активными кислородными метаболитами, синтезируемыми клетками Купфера [36, 37, 38, 39].

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических поражений печени включает средства метаболической терапии [40]. К таким препаратам относится «гепатопротекторный метаболит» ремаксол [41].

Изучение фармакологической активности ремаксала, метаболического гепатопротектора, проведено при хроническом поражении печени, (вирусного, токсического, лекарственного генеза) инициирующими различными агентами на экспериментальных моделях гепатита. Нами, совместно с Т.И. Виноградовой и соавт. [42, 43], при изучении специфической активности ремаксала, в экспериментальных сравнительных исследованиях было установлено на-

личие активации синтеза адеметионина, при этом ремаксол не уступал экзогенному адеметионину по своей гепатопротективной активности. Показана способность сукцинатсодержащих растворов корректировать структурно-функциональные нарушения печени, при приеме антибактериальных препаратов. По влиянию на величину показателей, отражающих функциональное состояние печени, максимальный эффект достигнут при использовании ремаксала, несколько уступал реамберин и менее значительные результаты получены на фоне адеметионина. Изучая влияние ремаксала и адеметионина на процесс репаративной регенерации печени крыс после частичной гепатэктомии (по методике А. Фишера, 1961), показано, что ремаксол обеспечивал выраженность внутриклеточных регенераторных реакций к 4 дню после операции, а адеметионин – только к 10 дню, при этом последний формировал фокусы некротизированных гепатоцитов.

Изучение клинической эффективности ремаксала проведено 494 больным хроническим гепатитом С, которые рандомизированно разделены на 2 группы. В 1-ю группу больных (исследуемую), получавшую раствор ремаксала, вошли 294 человека. Во 2-ю группу больных (контрольную), получавшую «активное плацебо», вошли 200 человек [44, 45]. Астеновегетативный синдром у пациентов, получавших плацебо контрольной группы, после окончания терапии регистрировался у 15,3% больных, а у получавших ремаксол – лишь в 7,2% случаев ($p < 0,05$), диспептический синдром соответственно у 13,7 (плацебо) и 4,4% больных, получавших ремаксол. Ремаксол снижал уровень цитолиза в 1,9 раза. Кратность снижения АлАТ составила 2,16, а у больных контрольной группы – 1,44 ($p < 0,05$). Уровень лактатдегидрогиназы по окончании лечения ремаксолом снизился в 1,5 раза, что соответствовало уровню нормы, тогда как у больных контрольной группы сохранился рост активности ЛДГ, превышая в 1,2 раза уровень нормы.

Оценивая потенциальные риски оценки эффективности ремаксала, взят неблагоприятный исход – риск (R1) ненаступления биохимической ремиссии (ее отсутствие). В обоих анализируемых случаях исходов величина относительного риска меньше 1. Относительный риск составил 0,54 и 0,89, при абсолютном снижении риска от 0,29 до 0,10, что свидетельствует о минимальной возможности наступления неблагоприятного исхода заболевания у больных, получавших лечение ремаксолом, в сравнении с пациентами, получавшими активное плацебо.

Нежелательные реакции (НР) в ходе исследования выявлены в 5,5% случаев при лечении ремаксолом и в 7,0% – при использовании активного плацебо. Реакции отмечались на 1-2-е сутки инфузионной терапии, лишь у 2 больных, получавших ремаксол, и у 3 пациентов, пролеченных активным плацебо – на 4–6-е, 11-е сутки. Их длительность не превышала 5 дней, в среднем составляя 2–3 дня, оценивалась в 1 балл и только у одного пациента в 2 балла. Отмена препарата ремаксол наблюдалась у одного из 294 больных, у которого НР оценивалась в 2 балла и проявлялась головной болью, тошнотой, как при первой, так и при повторной попытке введения лекарственного средства [44, 46].

138 больных ХГС с использованием метода «конвертов» были разделены на 3 группы: больным 1-й группы ($n = 51$) вводился раствор ремаксола для инфузий; пациенты 3-й группы ($n = 49$) получали 5%-й раствор глюкозы – препарат сравнения. Больным, включенным при проведении рандомизации во 2-ю группу ($n = 38$), был назначен раствор цитофлавина для внутривенного введения. Индивидуальная динамика показателей, характеризующих функциональную активность печени, указывала на более быстрое снижение ГГТП ($-79,7$ МЕ) у пациентов, получавших ремаксол, в сравнении с пациентами, получавшими цитофлавин ($-57,7$ МЕ), против $-40,8$ МЕ, у пациентов группы контроля. Отмечено снижение общего билирубина, уровень которого к окончанию лечения нормализовался. У пациентов 2-й группы, получавших цитофлавин, динамика холестатического синдрома была менее выражена, (составив $-57,7$ и $-19,0$) соответственно в сравнении с пациентами, получавшими ремаксол [5].

Средние уровни щелочной фосфатазы у больных исследуемых групп были несущественно выше, чем у здоровых лиц (138,2 и 139,7, при норме до 120 МЕ/л), а частота гиперферментемии не превышала 33,5%. Хроническое поражение печени носит смешанный гепатоцеллюлярный/холестатический характер, что подтверждается коэффициентом (R) ЩФ/АлАТ, равным $R < 2$. До лечения в исследуемых группах он равнялся $0,49 \pm 0,01$, а у больных группы сравнения 0,73, терапия сукцинатсодержащими растворами увеличила коэффициент до 0,82, а у пациентов группы сравнения он равнялся 0,63.

Проявление мезенхимально-воспалительного синдрома, в зависимости от вида применяемого лечения, характеризуется тем, что до начала лечения у больных всех групп, выявлен умеренный дисбаланс со стороны белковых фракций. Увеличение ($+3,3$ г/л)

альбуминов отмечено после лечения ремаксолом на фоне выраженного ($-2,4\%$) снижения γ -глобулина (до $17,9 \pm 0,3$) под влиянием ремаксола, умеренное (в 1,1 раза) его падение под влиянием цитофлавина до $18,7 \pm 0,4$ г/л, с отсутствием изменений у больных, получавших раствор глюкозы. Цитолитический синдром (катаболизм нуклеиновых кислот), характеризующий и уровень мочевого кислоты соответствовал средним значениям нормы. Однако в динамике наблюдения отмечался небольшой рост (в пределах нормы), что связано с процессами окисления пуриновых азотистых оснований (цитохром P450, НАДФ-зависимые дегидрогеназы), с активацией ферментов дыхательной цепи и увеличением синтеза и потребления макроэргов, прежде всего АТФ, одним из конечных продуктов метаболизма которых является мочевая кислота. Подобного факта у больных, получавших глюкозу, выявлено не было.

Прооксидантную и антиоксидантную системы пациентов оценивали с помощью тестов, характеризующих процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов (СОД, каталазы), обезвреживающих токсичные продукты ПОЛ. До начала терапии у больных ХГС наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ, проявляясь нарастанием концентрации продуктов липопероксидации (МДА и ДК). Антиоксидантная система характеризовалась увеличением активности факторов, обезвреживающих первичные кислородные радикалы – СОД и каталазы в 1,3 и 1,4 раза соответственно. У больных, получавших цитофлавин и ремаксол, наблюдалось снижение активности продуктов липопероксидации, как по МДА (соответственно, $2,9 \pm 0,9$ и $3,2 \pm 1,1$ ммоль/мл, против 4,9 и 4,4 ммоль/мл, так и по ДК, составив $4,1 \pm 1,1$ и $3,9 \pm 1,4$), что позволило стабилизировать процессы липопероксидации, за счет повышения активности ферментов СОД (до 16,2 и 11,2 усл. ед, соответственно) и каталазы (до 8,3 и 11,7 мккат/л соответственно).

Повышение активности каталазы связано с увеличением концентрации ее субстрата – перекиси водорода, являющейся продуктом восстановления кислорода в дыхательной цепи. Нарастание концентрации янтарной кислоты на фоне введения сукцинатсодержащих растворов происходит за счет усиления активности ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназы (чему способствует и увеличение концентрации рибофлавина – кофактора фермента, входящего в состав цитофлавина), катализирующей 5-ю реакцию цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), входящей в состав 2-го митохондриального ферментного комплекса. В результате пе-

роксидный радикал активирует антиоксидантные системы клетки, характеризуя механизм действия сукцината [47].

Активность ферментов, инактивирующих супероксид-анион радикал и перекись водорода (при введении сукцинатсодержащих растворов), объясняется антигипоксическим действием препаратов, обуславливая рост количества субстрата (сукцинат) второго ферментного комплекса и, как следствие, повышенную «утечку» электронов 3-го ферментного комплекса (коэнзим Q), с образованием субстрата для СОД и каталазы. Таким образом, помимо реализации положительного антиоксидантного эффекта, данный факт является «свидетелем» антигипоксического действия препаратов янтарной кислоты и говорит об активации аэробных путей метаболизма в митохондриях [48].

При оценке психологических изменений личности больных (тест BSI – опросник, для выявления синдрома пограничных состояний) по окончании проведения лечения показано уменьшение (–0,53) выраженности дистресса до 1,29 с 1,82, по шкалам соматизации, неуверенности в социальных контактах, тревожности, депрессивности [33].

Острые отравления этанолом [41, 49], сопровождающиеся токсическим поражением печени проявляются выраженными метаболическими нарушениями (кетозурия, гиперлактатурия, метаболический ацидоз, активация процессов ПОЛ), что предполагает включение в программу лечения таких больных препаратов, воздействующих не только на функциональное состояние печени, но и на коррекцию метаболических расстройств. Ремаксол сокращал длительность токсической энцефалопатии, минимизировал развитие алкогольного делирия, сокращая сроки пребывания больных в ОРИТ в 3,4 раза с 22,3 до 6,2 суток. Снижал (в 1,4 раза) уровень лактата, малонового диальдегида (в 1,5 раза), начиная с 3-х суток применения. Исчезновение кетоновых тел в моче отмечено уже на 2-е сутки применения препарата при снижении цитолиза в 1,5 раза. Сравнивая фармакологическую коррекцию метаболических нарушений, (отравление этанолом), показано преимущество ремаксола перед адеметионином. Отмечено уменьшение времени пребывания больных в отделении интенсивной терапии (до $9,1 \pm 1,1$, против $14,7 \pm 2,4$ дней, пациентов группы сравнения), что привело к снижению общего времени пребывания больных в стационаре (до $11,5 \pm 0,9$, против $16,8 \pm 2,3$ дней). Ремаксол минимизировал нарушения сознания больных, что показано выраженным увеличением баллов, начи-

ная с 4-х суток по шкале Глазго и по шкале Араше-2, начиная с 3-х суток, за счет более быстрого восстановления функционального состояния ЦНС и коррекции метаболических расстройств. Отмечено уменьшение (в 2,2 раза) числа алкогольных психозов и (в 2,3 раза) развития вторичных легочных осложнений, в сравнении с больными, получавшими адеметионин.

Риск наступления алкогольного делирия у больных, получавших адеметионин, составил 0,60, против – 0,3 у получавших ремаксол. Риск развития вторичных легочных осложнений составил 0,47, против 0,22, у пациентов, получавших ремаксол, а относительный риск составил 2,14 (> 1), указывая на высокую вероятность возникновения делирия и возможность появления вторичных легочных осложнений. Стоимость оказания медицинских услуг больным уменьшилась в 1,4 раза, что составило с использованием ремаксола 88147,15, против 125924,48 рублей [41].

Оценка гепатопротекторной активности ремаксола у 92 больных с лекарственной гепатотоксичностью (при туберкулезе органов дыхания на фоне проводимой специфической антибактериальной полихимиотерапии) [50] в сравнении с раствором 5%-й глюкозы (группа сравнения – 54 человека) показала снижение в 4,1 раза от исходного уровня активности АлАТ у 84,8% больных (в группе сравнения снижение уровня активности АлАТ на 54,9% от исходного фона достигнуто у 66,6% пациентов). Индивидуальная динамика снижения активности АлАТ у больных, получавших ремаксол, была в 2,3 раза более выражена, а снижение активности АсАТ происходило в 1,2 раза интенсивнее. Активность ГГТФ (наиболее чувствительного маркера холестаза), изначально повышенная в 2,1 раза ($102,0$ ЕД/л), имела тенденцию к снижению, составив на 11-й день $82,9 \pm 9,3$ ЕД/л.

Заключение

Стабильная ремиссия при лечении больных ХГС с добавлением циклоферона в качестве третьего препарата установлена у 68,3% больных против 56,3% – пациентов, получавших стандартную терапию, позволив повысить ее эффективность на 12,0%.

Побочные эффекты регистрировались в 3,4 раза реже (составив 8,3% против 28,6% в пересчете на 1 больного). Вероятность наступления стабильной ремиссии у пациентов, получавших в качестве дополнительного препарата к стандартной терапии, выше. Наступление благоприятного исхода заболевания (установление стабильной ремиссии) более вероятно у пациентов, получавших раствор циклоферона, в сравнении

с галавитом ($RR_{1-2} = 1,2$) и деринатом ($RR_{1-3} = 1,06$), тогда как у больных контрольной группы величина относительного риска была максимальной ($RR_{1-4} = 1,74$).

Применение циклоферона у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита является препаратом выбора. Его использование, в случае употребления больными опиатов, целесообразно во временном интервале от 12 до 24 часов после их приема.

Установлена эффективность метаболического цитопротектора ремаксоло при вирусных и алкогольных поражениях печени за счет не только гепатопротекторного, но и антиоксидантного и антихолестатического эффектов. Нормализация ЛДГ, указывая на переключение анаэробных процессов на аэробные, улучшает энергетический баланс гепатоцитов. Препарат снижает риск неблагоприятных исходов терапии, оправдывая финансовые затраты на лечение.

При оптимизации противовирусной терапии с целью повышения общей эффективности лечения необходимо ориентироваться не только на влияние компонентов лечения на процессы персистенции вируса (наличие вируса в крови, интенсивность его репликации в печеночной ткани и в периферической крови), но и на возможность изменения метаболических процессов с помощью адекватных средств коррекции.

При остром отравлении этанолом ремаксол сокращал длительность токсической энцефалопатии, минимизировал развитие алкогольного делирия частоту развития легочных осложнений.

В терапии лекарственной гепатотоксичности у больных туберкулезом органов дыхания ремаксол способствовал снижению проявления цитолитического и холестатического синдромов.

Таким образом, цитопротекторная терапия метаболическими лекарственными средствами на основе янтарной кислоты (ремаксол, цитофлавин) должна рассматриваться как обязательный компонент комплексного лечения больных с поражением печени инфекционного и неинфекционного генеза.

Список литературы

1. Медведева И.В. Хронические диффузные заболевания печени // Рациональное ведение и лечение больных с патологией органов пищеварения. – Тюмень, 2001.
2. Современный взгляд на вирусные гепатиты / В.В. Малеев, Т.В. Сологуб, Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов; под ред. А.В. Шаброва. – М., 2010.
3. Козлов В.К., Стельмах В.В., Радченко В.Г. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения. – СПб., 2009.
4. Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными иницирующими агентами / Д.С. Суханов, А.Ю. Петров, М.Г. Романцов и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – №5. – С. 159–168.
5. Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально-клинические исследования) / М.Г. Романцов, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – №3. – С. 131–141.
6. Совершенствование патогенетической терапии хронического гепатита С / А.А. Шульдяков, В.Н. Речник, Л.А. Соболева и соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – №3. – С. 18–21.
7. Киселев О.И. Ершов Ф.И. Интерферон гамма: новый цитокин в клинической практике. – М., 2007.
8. Иммунопатогенетические аспекты назначения иммуноотропных препаратов при HCV-инфекции / А.Н. Наровлянский, Н.В. Кремень, М.Г. Романцов, М.В. Мезенцева // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – №3 (28). – С. 160–164.
9. Наследникова И.О. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели // Клиническая медицина. – 2005. – №9. – С. 40–44.
10. Носик Н.Н. Интерфероны и противовирусный иммунитет. Интерферону 50 лет: материалы юбилейной конференции. – М., 2007.
11. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Кремень Н.В. Роль цитокинов в противовирусном иммунитете при хроническом вирусном гепатите С // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №4. – С. 207–215.
12. Тихомирова И.В., Железникова Г.Ф., Горячева Л.Г. Цитокины Th1 и Th2 при вирусных гепатитах В и С у подростков // Цитокины и воспаление. – 2002. – №2. – С. 132–136.
13. Muller U., Steinhoff U., Reis L.F., Hemmi S. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. Science. – 1994. – №264. – P. 1918–1921.
14. Presti R.M., Popkin D.L., Connie M. Novel cell type-specific antiviral mechanism of interferon gamma action in macrophages // J. Exp. Med. – 2001. – №123, 4. – P. 483–496.
15. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons // Clinical Microbiology review. – 2001. – Vol. 123, №1. – P. 209–216.
16. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Коваленко А.Л. Терапия хронического вирусного гепатита С сочетанием рекомбинантного интерферона-α2b и индуктора интерферонов – циклоферона // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2002. – №1–2. – С. 123–128.
17. Иммуномодуляторы в «золотом стандарте» терапии хронического вирусного гепатита С // М.Г. Романцов, С.Н. Коваленко, Т.В. Сологуб, О.В. Аникина // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – №5–6. – С. 18–22.
18. Малеев В.В. Сологуб Т.В., Наровлянский А.Н. Хронический гепатит С: возможности и перспективы противовирусной терапии // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – №3 (28). – С. 37–41.
19. Balfor L., Cooper C., Kowa J. Depression and cigarette smoking independently relate to reduced health-related quality of life among living hepatitis C // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 2, №2. – P. 520–528.
20. Castera L., Constant A., Bernard P.H. Psychological in pact of chronic hepatitis C: comprassion with other stressful live events // World J. Gastroent. – 2006. – Vol. 12, № 10. – P. 545–550.
21. Dan A.A., Martin I., Crone C. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 491–498.
22. Dan A.A., Crone C., Wise T.N. Anger experiences among hepatitis C patient: relationship to depressive symptoms

- and health-related quality of life // *Psychosomatics*. – 2007. – Vol. 48, № 3. – P. 223–229.
23. Danoff A., Khan O., Wan D. Sexual dysfunction in highly prevalent among men with chronic hepatitis C virus infection and negatively impacts health-related quality of life // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – №101. – P. 1235–1243.
24. Кремень Н.В., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Индивидуальная чувствительность к препаратам интерферона для повышения эффективности терапии больных хроническим гепатитом С. Инфекции в практике клинициста // *Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах: материалы научной конференции*. – Харьков, 2007. – С. 80–83.
25. Biron Ch. Gazzinelli R. Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome // *Current Opinion in Immunology*. – 1995. – №7. – P. 485–496.
26. Larrey D., Couzigou P., Denis J. Chronic hepatitis C: management side effects of treatment // *Gastro. Clin. Biol.* – 2007. – Vol. 31, №3. – P. 420–428.
27. Manns M., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications // *Gut*. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 1350–1359.
28. Серпик В.Г. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика*. – 2009. – №2. – С. 9–14.
29. Chap T. Le. *Introductory Biostatistics*. – New Jersey, 2003.
30. Сологуб Т.В. Эффективность иммуномодуляторов в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов // *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях*. – М., 2007.
31. Семеняко Н.А. Клинико-морфологическая и иммуносерологическая характеристика малосимптомных форм HCV-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009.
32. Кремень Н.В., Агаева С.Г., Александрова Л.Н. Качество жизни и психологические особенности больных с хроническим поражением печени // *Фармакотерапевтический альманах*. – 2009. – №3. – С. 69–76.
33. Коваленко С.Н. Качество жизни и психологические особенности больных хроническими инфекционными заболеваниями // *Качество жизни больных инфекционного стационара* / под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 2010.
34. Бондаренко А.Н. Влияние циклоферона на активность системы протеолиза у больных вирусными гепатитами, употребляющих наркотики // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2005. – №2. – С. 37–42.
35. Бондаренко А.Н. Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2006. – №4. – С. 168–174.
36. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб., 2007.
37. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // *Регуляторы энергетического обмена: мат. симп.* – М.: Томск, 2002.
38. Козлов В.К., Стельмах В.В. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной этиопатогенетической терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // *Медицинские новости*. – 2004. – №4. – С. 5–9.
39. Козлов В.К., Стельмах В.В. Оксидативный стресс в патогенезе дисфункции иммунной системы при инфекционной патологии // *Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии: материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням*. – Беларусь, Витебск 2008. – С. 106–109.
40. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. – М., 2007.
41. Романцов М.Г. Ремаксол. Раствор для инфузий. – СПб., 2011.
42. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации печени в эксперименте / Д.С. Суханов, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – №1. – С. 56–60.
43. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксоло, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами / Д.С. Суханов, Н.В. Виноградова, Н.В. Заболотных и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2011. – №56, 1–2. – С. 12–16.
44. Риск неблагоприятных исходов при фармакоэкономическом анализе и оценка безопасности ремаксоло в терапии хронических вирусных поражений печени / Т.В. Сологуб, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2010. – №1. – С. 61–64.
45. Гепатопротективная активность ремаксоло при хронических поражениях печени / Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева, Д.С. Суханов и др. // *Клиническая медицина*. – 2010. – №1. – С. 62–66.
46. Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчетом риска исхода заболевания терапия больных вирусным гепатитом С (клинический обзор) / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2010. – Т. 55, №3–4. – С. 45–55.
47. Bhogal R.H., Curbishley S.M., Weston C.J. R Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation // *Liver Transpl.* – 2010. – №16. – P. 1303–1313.
48. Suen D.F., Norris K.L., Youle R.J. Mitochondrial dynamics and apoptosis // *Genes.Dev.* – 2008. – №22(12). – P. 1577–1590.
49. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления (запоев) / В.В. Шилов, С.Н. Васильев, И.А. Шикалова, Б.В. Батоцыренов. – РМЖ. – №18(18). – С. 1141–1144.
50. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами / Д.С. Суханов, А.К. Иванов, М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко // *Российский медицинский журнал*. – 2009. – №6. – С. 22–25.

Рецензент –

Горячева Л.Г., д.м.н., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 09.06.2011.