

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СТАДИИ ОРГАНИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ

В. В. Стельмах¹, В. К. Козлов^{1, 2}, В. Г. Радченко¹, А. С. Некрасова¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии; ²Институт высоких медицинских технологий при СПбГМУ

В патогенезе неалкогольной жировой болезни печени играют большую роль инсулинорезистентность и окислительный стресс. Перспективным направлением терапии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) является гепатопротекция, блокирующая второй толчок патогенеза — развитие оксидативного стресса. Альтернативным патогенетическим подходом в гепатологии является использование препаратов, восстанавливающих митохондриальную мембрану, липидный биослой мембраны клеток и окислительное фосфорилирование, а также модифицирующих клеточный обмен. В этой связи метаболическую композицию ремаксол, оказывающую антиоксидантное/антигипоксантное и цитопротекторное действие, можно рассматривать как перспективный гепатопротекторный метаболический корректор при неалкогольной жировой болезни печени.

В оригинальном исследовании получены результаты, демонстрирующие клиническую эффективность метаболического корректора с гепатопротективными свойствами на основе янтарной кислоты (ремаксол) как средства патогенетической терапии при НАСГ в рамках метаболического синдрома. Использование ремаксола в комплексной терапии больных НАСГ способствует улучшению функционального состояния печени: уменьшению выраженности синдрома цитолиза, холестаза, гепатомегалии, снижению степени стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования), улучшению показателей липидного обмена — снижению уровня общего холестерина, триглицеридемии, уменьшению коэффициента атерогенности. Установлено нефропротективное действие препарата по улучшению функции почек у больных с диабетической нефропатией при I стадии хронической почечной недостаточности (повышение скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня креатинина сыворотки крови). Исследования показывают преимущество применения лекарственных средств с антигипоксантными свойствами по сравнению с традиционной терапией для лечения больных НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, метаболические корректоры, янтарная кислота, патогенетическая терапия, ремаксол

PATHOGENETIC THERAPY OF METABOLIC SYNDROME AT THE STAGE OF VISCERAL LESIONS

V.V.Stel'makh, ¹, V.K.Kozlov ^{1,2}, V.G.Radcheno ¹, A.S.Nekrasova ¹

¹ I.I.Mechnikov North-West State Medical University; ² Institute of High Medical Technologies, State Medical University, Sankt-Peterburg

Insulin resistance and oxidative stress play an important role in the pathogenetic mechanism of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatoprotective therapy that blocks the second phase of pathogenesis (oxidative stress) is a promising modality for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). An alternative approach is the use of medicines recovering the mitochondrial membrane, lipid bi-layer of the plasma membrane, oxidative phosphorylation, and cellular metabolism. In this context, succinic acid-based remaxol showing antioxidant, antihypoxic and cytoprotective activities can be regarded as a promising metabolic hepatoprotector for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. The present original study demonstrated the clinical efficacy of remaxol in pathogenetic therapy of NASH in patients with metabolic syndrome. Its introduction in the combined treatment of NASH increased functional capacity of the liver by decreasing the severity of cytolysis, cholestasis, hepatomegalia, and steatosis (ultrasonic study), improved lipid metabolism, reduced cholesterol level, triglyceridemia, and atherogenic index. Remaxol exerted nephroprotective action in patients with diabetic nephropathy at stage 1 of chronic renal insufficiency (increased glomerular filtration rate and decreased blood creatinine level). The study demonstrated the advantage of medications with antihypoxic properties over traditional therapy of NASH.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, metabolic correctors, succinic acid, pathogenetic therapy, remaxol

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется широким распространением, серьезным прогнозом и имеет большое клинико-социальное значение, что обуславливает поиск оптимальных методов патогенетической терапии. Популяционные и клинические исследования убедительно доказали, что НАЖБП является печеночной манифестацией метаболического синдрома (МС) [1, 2]. В этой связи в 2001 г. экспертами Национального института здоровья США НАЖБП была признана шестым критерием МС. В ряде случаев НАЖБП является первым органичным поражением при МС, являясь серьезным предиктором развития и прогрессирования сахарного диабета, кардиоваскулярной патологии, смертность от которых занимает лидирующее положение в мире [3].

По данным мировой статистики, отмечается неуклонный рост (до 20—30%) частоты НАЖБП в популяции параллельно с повышением выявления ожирения и сахарного диабета 2-го типа. НАЖБП встречается у 80-90% лиц с ожирением, 30—75% больных сахарным диабетом

и 90% больных с гиперлипидемией [4, 5]. Компоненты МС, такие как дислипидемия, инсулинорезистентность, ожирение, являются факторами риска развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и стеатоза [6, 7].

Понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию или жировой гепатоз, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — НАСГ, развитие фиброза с возможностью прогрессии с исходом в цирроз печени [8].

У трети пациентов с диагностированной НАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита в течение 5—10 лет наблюдается прогрессия до стеатоза и стеатоза. У 25% больных на цирротической стадии в течение ближайших трех лет развиваются фатальные осложнения портальной гипертензии [9]. С учетом повсеместной распространенности ожирения и сахарного диабета в ближайшем будущем НАЖБП станет актуальной проблемой трансплантологии ввиду естественного течения заболевания и увеличения количества больных с цирротической стадией [10].

Считается, что инсулинорезистентность и окислительный стресс играют большую роль в патогенезе НАЖБП. Важнейшим универсальным патогенетическим механизмом развития НАСГ на фоне жировой инфильтрации печени является перекисное окисление липидов (ПОЛ), эффектами которого объясняется основная часть наблюдаемых гистологических изменений в ткани печени. Инфильтрация жирными кислотами гепатоцитов, а также избыточное образование продуктов ПОЛ способствуют прогрессированию фибротических процессов в печени [11]. В условиях стеатоза гепатоцитов развиваются проявления липотоксичности. Свободные жирные кислоты оказывают как прямое детергентное, так и опосредованное продуктами ПОЛ повреждающее действие на клеточные структуры, сопровождающееся деструкцией митохондрий, угнетением ферментов гликолиза, разобщением окислительного фосфорилирования, активацией пероксисомного пути утилизации избытка свободных жирных кислот. В условиях окислительного стресса и повреждения митохондрий наблюдается гибель гепатоцитов путем апоптоза или некроза.

В настоящее время отсутствуют лекарственные препараты с научно доказанным влиянием на метаболизм и выведение липидов из организма [12]. Современные подходы к лечению направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НАЖБП (похудание, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов). Перспективной является гепатопротекция, блокирующая второй толчок патогенеза НАСГ — окислительный стресс.

Альтернативным патогенетическим подходом в гепатологии является использование препаратов, восстанавливающих митохондриальную мембрану клеток и окислительное фосфорилирование, а также модифицирующих клеточный обмен [13—15]. В этой связи метаболическую композицию ремаксол, оказывающую антиоксидантное/антигипоксантное и цитопротекторное действие, можно рассматривать как перспективный гепатопротекторный метаболический корректор [16, 17].

Ремаксол представляет собой уникальную метаболическую композицию благодаря входящему в его состав наряду с янтарной кислотой метионину (0,75 г), а также инозину и никотинамиду. Применение этой комбинации способствует синтезу эндогенного аденозилметионина, который участвует в биохимических реакциях трех типов: трансметилирования — важного этапа синтеза фосфолипидов — фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи; транссульфурирования — синтеза глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта; синтеза полиаминов — предшественников других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А.

Активным веществом препарата является янтарная кислота, оказывающая прямое модифицирующее действие на клеточный метаболизм: происходит активирование аэробного гликолиза, а в условиях гипоксии увеличивается интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), обеспечивается переход глюкозы в гликоген, стабилизируется липидный обмен, повышается активность ферментов первой линии свободнорадикальной защиты (супероксиддисмутазы и каталазы), стабилизируется уровень восстановленной части тиолдисульфидной антиоксидантной системы. Потенцирующие эффекты других биологически активных компонентов способствуют восстановлению дыхательной цепи митохондрий (никотинамид), усилению синтеза макроэргических молекул (инозин).

Цель исследования — оценка фармакотерапевтической эффективности инфузионного метаболического корректора ремаксола в терапии больных с НАСГ в комплексной терапии МС.

Материал и методы

В исследование были включены 65 больных (35 мужчин и 30 женщин) с МС и поражением органов-мишеней: НАСГ, гипертонической болезнью I—III стадии и/или ишемической болезнью сердца — ИБС (атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения I—III функционального класса), нарушением углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый), дислипидемией, избыточной массой тела (индекс массы тела более 25 кг/м²). Диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных и ультразвукографических данных.

Обследуемые были рандомизированы на 2 сравнимые по всем показателям группы. Больные 1-й (основной) группы ($n = 39$) в составе комплексной терапии получали ремаксол ежедневно внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки в течение 11 дней. Больные 2-й группы (группы сравнения; $n = 26$) в составе комплексной терапии получали адеметионин в дозе 400 мг, разведенный в 400 мл инфузионного раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 11 дней. Инфузии производили на фоне базисной, максимально унифицированной терапии (спазмолитики, ферменты, гипотензивные препараты).

У всех больных проводили комплексное обследование, включающее общий осмотр, определение антропометрических показателей — массы тела, роста, индекса массы тела, оценку клинических признаков заболевания, лабораторные и инструментальные исследования — ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с определением степени выраженности стеатоза по классификации С. С. Бацкова (1995), ЭКГ, измерение артериального давления.

Эффективность препаратов оценивали на основании изучения динамики клинического течения заболевания с учетом основных симптомов и синдромов (астеновегетативного, диспепсического, холестатического), выраженности гепатомегалии и степени стеатоза печени по данным УЗИ, оценки других органных поражений МС, динамики лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (выраженность синдромов цитолиза и холестаза, белоксинтезирующей функции печени), состояние липидного и углеводного обмена, функциональное состояние почек.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакеты программ Office Std 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики пациентов. В исследование включали пациентов с первичной формой НАЖБП, связанной с развитием инсулинорезистентности и МС. У больных НАСГ наблюдался в рамках МС на стадии органных поражений: артериальная гипертензия отмечена у 97% больных основной группы и 100% больных группы сравнения, ИБС — у 69% больных основной группы и группы сравнения, нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия) — у 90% больных основной группы и 81% больных группы сравнения ($p > 0,05$). Сочетание НАСГ с сахарным диабетом 2-го типа зарегистрировано более чем у половины обследованных, при этом нарушение функции почек вследствие диабетической нефропатии наблюдалось у 13% больных основной группы и 8% больных группы сравнения (табл. 1).

Следует отметить, что особенностью течения стеатогепатита при НАЖБП являются скудные клинические проявления нарушения функции органов гепатобилиарной системы. Наиболее частыми жалобами (у 94% больных основной группы и 92% больных группы сравнения) бы-

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдавшихся групп больных

Показатель	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 26)
Пол (мужчины/женщины):		
n	20/19	15/11
%	51/49	58/42
Возраст, годы:		
M ± m	51,33 ± 3,16	50,16 ± 3,28
разброс	30—77	18—77
Масса тела, кг:		
M ± m	94,23 ± 3,14	93,46 ± 3,84
разброс	68—129	64—125
Индекс массы тела, кг/м ²	33,20 ± 3,87	32,71 ± 4,12
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	22(56)	14 (54)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	17(44)	12 (46)
Диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность, n (%)	5 (13)	2 (8)
Гиперхолестеринемия, n (%)	35 (90)	21 (81)
Гипертриглицеридемия, n (%)	18(46)	7 (27)
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (97)	26 (100)
ИБС, n (%)	27 (69)	18 (69)

ли проявления астеновегетативного характера (слабость, быстрая утомляемость). Боль в правом подреберье и снижение аппетита исходно отмечали 56% больных основной группы и 39% больных группы сравнения; у 12% больных основной группы имел место незначительный кожный зуд.

При назначении инфузионной терапии в обеих группах регистрировали уменьшение жалоб и частоты патологических симптомов. Несмотря на более частое выявление диспепсического, болевого абдоминального и холестатического синдромов у больных основной группы на фоне лечения отмечали существенное снижение частоты их регистрации: проявления диспепсического синдрома к концу терапии сохранялись лишь у 4% больных основной группы, боль в области правого подреберья к 7-м суткам регистрировалась лишь у 4% больных, на кожный зуд к концу лечения не жаловался ни один пациент.

Влияние инфузионной терапии на проявления цитолитического и холестатического синдромов. Исходно у больных основной группы наблюдались более высокие показатели синдрома цитолиза — аспартатамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с таковыми в группе сравнения (табл. 2). После окончания курса инфузионной терапии в группе больных, получавших ремаксол, зарегистрировано более существенное снижение показателей цитолиза (табл. 3).

Механизмы развития синдрома холестаза при НАСГ многофакторны. При НАСГ преобладает гепатоцеллю-

Таблица 2. Биохимические показатели крови у наблюдавшихся больных

Показатель	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 26)
АЛТ, Ед/л:		
M ± m	99,07 ± 8,64	69,68 ± 9,96
разброс	20—277	34—149
АСТ, Ед/л:		
M ± m	83,28 ± 8,57	68,43 ± 10,91
разброс	24—229	24—242
Билирубин общий, мкмоль/л:		
M ± m	18,33 ± 3,12	14,44 ± 2,92
разброс	6—55	6—37
Щелочная фосфатаза, Ед/л:		
M ± m	216,97 ± 26,12	211,14 ± 17,09
разброс	136—756	120—443
γ-ГТТ, Ед/л:		
M ± m	249,63 ± 65,18	160,75 ± 58,64
разброс	33—166	342—593
Глюкоза, ммоль/л:		
M ± m	6,81 ± 0,36	7,86 ± 1,36
разброс	4,0—12,0	4,70—16
Альбумин, г/л:		
M ± m	42,33 ± 0,56	44,63 ± 0,86
разброс	34—54	37—50
Протромбиновый индекс, %:		
M ± m	103,47 ± 4,23	106,33 ± 4,18
разброс	49—129	54—144
Креатинин, ммоль/л:		
M ± m	83,95 ± 7,20	85,28 ± 5,32
разброс	37—173	50—125
Холестерин общий, ммоль/л:		
M ± m	6,41 ± 0,34	6,38 ± 0,46
разброс	3,30—8,9	4,7—8,9

лярный и каналикулярный холестаз вследствие метаболических нарушений. Наличие синдрома внутрипеченочного холестаза, как правило, приводит к ухудшению течения заболевания.

У обследуемых синдром холестаза и клинически, и биохимически исходно был более выражен в основной группе — по частоте регистрации кожного зуда и уровню гамма-глутамилтранспептидазы — ГГТ (см. табл. 2 и 4). Синдром холестаза наблюдался более чем у половины обследуемых; при этом средние значения ГГТ превышали норму в 4,6—3,4 раза, составляя 301,57 ± 28,92 и 224,40 ± 26,24 Ед/л у больных основной группы

Таблица 3. Динамика показателей цитолитического синдрома у больных с НАСГ (M ± m)

Показатель	1-я группа (n = 39)		2-я группа (n = 26)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
АЛТ, Ед/л	99,07 ± 8,64	72,22 ± 7,34*	69,68 ± 9,96	63,81 ± 8,92	p ₁₋₂ < 0,01
АСТ, Ед/л	83,28 ± 8,57	50,41 ± 4,32*	68,43 ± 8,23	47,0 ± 6,12*	p ₁₋₂ , p ₃₋₄ < 0,05
Билирубин, мкмоль/л	18,33 ± 3,12	13,16 ± 1,35*	14,44 ± 2,92	13,86 ± 2,14	p ₁₋₂ < 0,02

Примечание. * — p < 0,05.

Таблица 4. Частота повышенных значений γ -ГГТ, билирубина и их динамика у больных с НАСГ на фоне инфузионной терапии ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 39)		2-я группа (n = 26)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
Билирубин					
частота, %	36,9		20		$p_{1-2} < 0,02$
значения, мкмоль/л:	27,78 ± 4,14	17,08 ± 3,15*	26,20 ± 4,80	23,20 ± 4,12	$p_{3-4} > 0,05$
ГГТ					
частота, %	57,14		62,75		$p_{1-2} < 0,001$
значения, Ед/л:	301,57 ± 28,92	200,75 ± 18,14**	224,40 ± 26,24	191,33 ± 38,45	$p_{3-4} > 0,02$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

и группы сравнения соответственно (см. табл. 4). Гипербилирубинемия у обследуемых выявлялась реже: частота регистрации в основной группе составила 36,9%, в группе сравнения — 20%.

Анализ полученных результатов после завершения курса терапии выявил более интенсивное влияние инфузионной терапии на показатели холестаза в основной группе: установлено статистически значимое различие динамики показателей холестаза по изменению величины ГГТ ($p = 0,03$) в группах, что доказывает большую эффективность ремаксола по сравнению с адеметионином в отношении терапии внутрипеченочного холестаза при НАСГ (см. табл. 4).

Влияние инфузионной терапии на липидный обмен. У обследуемых обеих групп исходно установлено наличие нарушений углеводного и липидного обмена (см. табл. 2). Частота встречаемости гиперхолестеринемии составила 89,74% в основной группе и 88% в группе сравнения, гипертриглицеридемии — соответственно 48,72 и 45,45%, повышение коэффициента атерогенности более 3,5 исходно наблюдалось у 87,5% больных основной группы и у 94,12% группы сравнения ($p > 0,05$) (табл. 5). Исходно снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) наблюдалось у 43,59% больных основной группы и у 40,12% больных группы сравнения ($p > 0,05$).

На фоне инфузионной терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение концентрации общего

холестерина, причем в группе ремаксола существенное снижение уровня общего холестерина достигалось уже к 6-м суткам терапии, чего не наблюдалось в группе сравнения. Кроме того, в группе больных, получавших ремаксол, наблюдалась отчетливая тенденция к повышению уровня холестерина ЛПВП, что в итоге отразилось на достоверном снижении расчетного коэффициента атерогенности ($p < 0,005$).

После курса инфузионной терапии ремаксомом наблюдалось существенное снижение уровня триглицеридов, тогда как препарат группы сравнения не оказывал никакого влияния на этот показатель липидного обмена, играющий важную роль в прогрессировании процессов жировой дегенерации печени при развитии НАСГ.

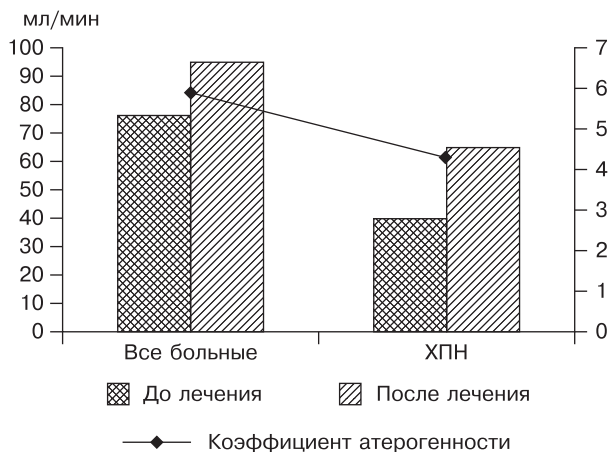
Таким образом, в ходе исследования установлено более интенсивное влияние ремаксола по сравнению с гептралом на показатели липидного обмена, заключающееся в снижении уровней основных атерогенных липидов (общего холестерина, триглицеридов) и тенденции к повышению уровня холестерина ЛПВП.

Влияние инфузионной терапии на азотовыделительную функцию почек. Среди метаболических нарушений, способствующих прогрессированию нефропатии при МС, следует назвать дислипидотеинемиию. Клиническими мишенями нефропротективной стратегии при МС являются наряду с артериальной гипертензией и протеинурией обменные нарушения: дис-

Таблица 5. Частота повышенных значений показателей липидного обмена (общий холестерин, холестерин ЛПВП, триглицериды, коэффициент атерогенности) и их динамика у больных НАСГ на фоне инфузионной терапии ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 39)		2-я группа (n = 26)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
Общий холестерин:					
частота, %	89,74		88		$p_{1-3} > 0,05$
значения, мкмоль/л	6,67 ± 0,21	5,61 ± 0,18*	6,60 ± 0,18	5,74 ± 0,36*	$p_{1-2} < 0,02$ $p_{3-4} < 0,05$
Холестерин ЛПВП:					
частота, %	43,59		40,12		$p_{1-3} > 0,05$
значения, мкмоль/л	0,78 ± 0,16	0,94 ± 0,15	0,92 ± 0,12	0,96 ± 0,10	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Триглицериды:					
частота, %		48,72		45,45	$p_{1-3} > 0,05$
значения, мкмоль/л	2,95 ± 0,12	2,27 ± 0,16*	2,69 ± 1,27	2,71 ± 1,18	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Коэффициент атерогенности:					
частота, %	87,5		94,12		$p_{1-3} > 0,05$
значения	6,44 ± 0,38	4,25 ± 0,16**	5,01 ± 0,37	4,59 ± 0,34	$p_{1-2} < 0,005$ $p_{3-4} > 0,05$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.



Динамика фильтрационной функции почек, по данным MDRD, у больных НАСГ на фоне лечения ремаксолом.

липопротеинемии, инсулинорезистентность/сахарный диабет 2-го типа.

Исходно нарушение функции почек вследствие диабетической нефропатии выявлено у 13% больных основной группы и 8% больных группы сравнения. На фоне терапии ремаксолом у больных с начальными стадиями хронической почечной недостаточности происходило наряду с улучшением показателей липидного обмена, восстановление фильтрационной функции почек: повышение скорости клубочковой фильтрации с $39,25 \pm 1,18$ до $65,0 \pm 2,26$ мл/мин ($p < 0,05$), снижение уровня креатинина сыворотки крови со $150,25 \pm 6,14$ до $110,5,0 \pm 5,42$ мкмоль/л (см. рисунок). В группе больных, получавших адemetионин, улучшения функции почек не наблюдалось.

Влияние инфузионной терапии на ультразвуковые признаки стеатоза печени. При оценке выраженности гепатомегалии, дистального затухания сигнала и степени стеатоза печени в группе больных, получавших ремаксол, наблюдалась тенденция к более значительному изменению ультразвуковой картины печени на фоне проводимого лечения. Положительная динамика уменьшения степени стеатоза печени выражалась в уменьше-

Сведения об авторах:

Стельмах Виктория Валерьевна — канд. мед. наук, доц. кафедры
 Козлов Виктор Константинович — д-р мед. наук, проф. кафедры
 Радченко Валерий Григорьевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой
 Некрасова Анна Сергеевна — сотрудник кафедры

ЛИТЕРАТУРА

1. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917—923.
2. Belentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann. Hepatol.* 2009; 8 (Suppl. 1): S4—S8.
3. Ong J. P., Pitts A., Younossi Z. M. Increased overall mortality and liver-related mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2008; 49: 608—612.
4. Belentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis.* 2010; 28: 155—161.
5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (Suppl.): S186—S190.
6. Angulo P., Keach J. C., Batts K. P., Lindor K. D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 199; 30: 1356—1362.
7. Dixon J. B., Bhathal P. S., O'Brien P. E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91—100.
8. Guzman G., Brunt E. M., Petrovic L. M. et al. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132: 1761—1766.
9. Caldwell S., Argo C. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis.* 2010; 28: 162—168.
10. Ong J., Younossi Z. M., Reddy V. et al. Cryptogenic cirrhosis and

нии числа больных с III—IV степенью стеатоза и увеличении — с I—II степенью.

Таким образом, применение ремаксола у больных с НАСГ способствовало регрессии основных клинических синдромов НАСГ (болевого абдоминального, диспепсического, астеновегетативного), улучшению функционального состояния печени (снижению выраженности синдрома цитолиза, холестаза, уменьшению выраженности гепатомегалии, снижению степени стеатоза печени (по данным УЗИ), улучшению показателей липидного обмена (снижению уровня общего холестерина, триглицеридемии, уменьшению коэффициента атерогенности, тенденции к повышению уровня холестерина ЛПВП), улучшению функции почек у больных с диабетической нефропатией с I стадией хронической почечной недостаточности (повышению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению уровня креатинина сыворотки крови).

Вывод

Ремаксол, прошедший полный этап доклинического изучения и клинического исследования, рекомендованный к применению в практическом здравоохранении при нарушении функциональной активности печени, при исследовании эффективности в лечении неалкогольного стеатогепатита в рамках метаболического синдрома проявил себя как препарат, оказывающий мембраностабилизирующее, антиоксидантное, антихолестатическое, гиполипидемическое, нефропротективное действие. Эффективность применения ремаксола у больных с неалкогольным стеатогепатитом при метаболическом синдроме указывает на роль гепатопротекторного липидрегулирующего влияния антиоксидантной терапии в восстановлении функционального статуса внутренних органов-мишеней при указанной патологии. Проблема нарушений нескольких видов обмена при метаболическом синдроме, полиорганность поражений, вовлечение в патологический процесс ключевых обменных органов — печени и почек — обуславливает необходимость осмысленного назначения патогенетически значимых лекарственных средств из группы метаболических корректоров с гепато- и нефропротективной направленностью.

11. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol. Aspects Med.* 2000; 21 (3): 49—98.
12. Буверов А. О. Жирная печень: причины и последствия. *Практик. врач* 2002; 1: 36—38.
13. Козлов В. К., Стельмах В. В. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной этиопатогенетической терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. *Мед. новости* 2004; 4: 5—9.
14. 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.* Витебск; 2008: 106—109.
15. Радченко В. Г., Стельмах В. В. Применение реамберина в комплексной терапии хронических гепатитов: Метод. рекомендации для врачей. СПб.; 2001.
16. Стельмах В. В., Радченко В. Г., Козлов В. К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. *Тер. арх.* — 2011; 2: 67—71.
17. Сологуб Т. В., Горячева Л. Г. и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова* 2009; 2 (31): 1—8.

Поступила 27.12.11