

**Научно-технологическая фирма «ПОЛИСАН»**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА  
при поражениях печени**

**Санкт-Петербург  
2003**



## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА .....	4
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА ПРИ ЖЕЛТУШНЫХ ФОРМАХ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА .....	5
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С "МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ" .....	14
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ .....	18
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА.....	30
ЭФФЕКТ РЕАМБЕРИНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ .....	34
ВЫВОДЫ .....	46
ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ С ВЫРАЖЕННЫМИ СИМПТОМАМИ ИНТОКСИКАЦИИ .....	41

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА**

Как показали экспериментальные исследования на животных при изучении общетоксического действия на доклиническом этапе изучения препарата реамберин в остром, подостром и хроническом эксперименте продемонстрировано, что во всех исследуемых дозах не выявлено патологических сдвигов со стороны основных жизненноважных функций органов и систем; также установлено, что препарат не вызывает дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиме и строме изучаемых органов; не отмечено местно-раздражающего действия препарата при внутривенном способе введения.

При изучении подострой и хронической токсичности показано, что препарат не оказывает токсического воздействия на функционирование сердечно-сосудистой системы, на морфологический состав и биохимические показатели периферической крови и костного мозга, на функциональное состояние печени, почек, а также на белковый, углеводный, жировой и электролитный виды обмена веществ. Результаты доклинического исследования, проведенного в соответствии с утвержденным Фармакологическим Комитетом МЗ РФ протоколом изучения общетоксического действия препарата реамберин, позволяют заключить, что он относится к 5 классу практически нетоксичных лекарственных средств, является безопасным и безвредным препаратом, что позволило разрешить его применение в клинической практике.

Основанием для проведения клинических исследований явилось решение ФГК МЗ РФ N 211-15-1301 о разрешении проведения клинических исследований в качестве дезинтоксикационного средства на здоровых добровольцах (волонтерах).

На основании полученных данных можно заключить, что препарат реамберин удовлетворительно переносится и не приводит к развитию осложнений и побочных эффектов при его пролонгированном использовании.

При введении Реамберина внутривенно в объеме 400 мл капельно в дозе 3-4 мл/мин в среднем в течение 2-х часов не отмечено токсического воздействия на основные жизненно-важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, а также на показатели гомеостаза.

Исследования проводились на основании решения ГФК МЗ РФ "О разрешении клинических испытаний Реамберина 1,5% для инфузий" в качестве метаболического средства для коррекции гипоксического состояния при интоксикациях различного генеза (протокол N3 от 04.03.99).

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА ПРИ ЖЕЛТУШНЫХ ФОРМАХ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Вирусные гепатиты - группа неоднородных антропонозных заболеваний с множественными механизмами передачи, проявляющихся общетоксическим, диспептическим синдромом, желтухой (Рахманова А.Г. с соавт., 1995).

Несмотря на медико-социальную значимость, до настоящего времени нет общепринятой классификации вирусных гепатитов (Соринсон С.Н., 1996). На наш взгляд, существующая классификация вирусных гепатитов, применяемая в Нижегородском гепатологическом центре, отвечает целям и задачам клинической практики (рис. 3).

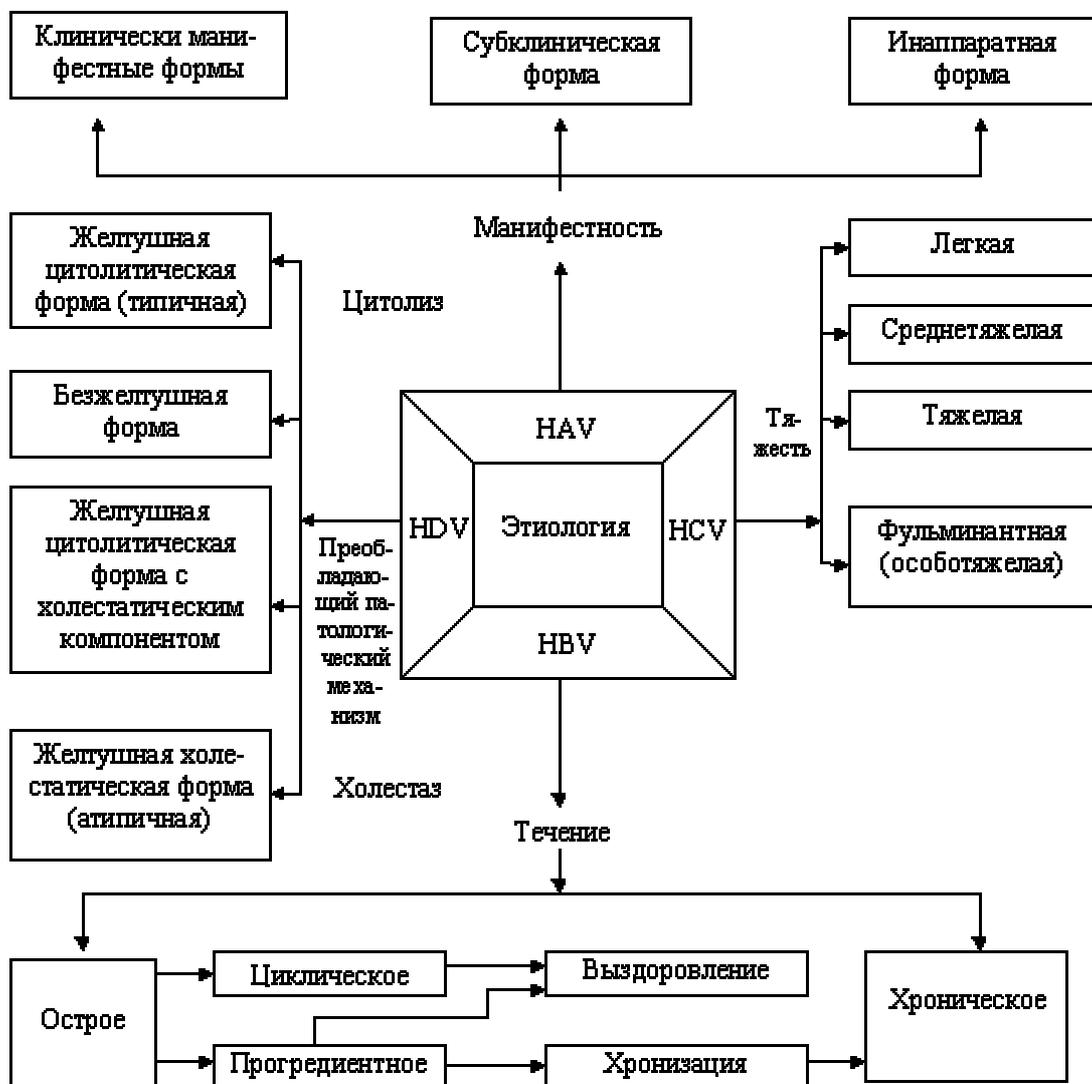


Рис. 3. Классификация вирусных гепатитов

Согласно инструктивным материалам, все больные с желтушными формами вирусных гепатитов подлежат госпитализации в инфекционное отделение. Программа лечения желтушных вирусных гепатитов А ограничивается методами патогенетической терапии.

В структуре распространения вирусных гепатитов в Санкт-Петербурге острые желтушные формы вирусных гепатитов А и В регистрируются соответственно у 57 и 25% населения, причем острый микст-гепатит А+В встречается у 47%, а А+С – у 15%, что свидетельствует о необходимости разработки новых отечественных эффективных средств патогенетической терапии для купирования интоксикационного синдрома при желтушных формах вирусного гепатита.

Средства дезинтоксикационной терапии, как правило, применяют преимущественно в первые дни госпитализации на высоте интоксикации, в этих целях применяют внутривенно капельно инфузии 5% раствора глюкозы, гемодеза, полиионных буферных растворов, необходимо при этом обеспечить именно капельную инфузию, не подменяя ее струйным введением (Соринсон С.М., 1996).

Целью настоящего клинического исследования явилось определение эффективности применения препарата Реамберин в комплексной терапии больных желтушными вирусными гепатитами.

Больные, поступающие в гепатологическое отделение с проявлениями желтушного варианта вирусного гепатита с явлениями интоксикации и/или холестаза получали реамберин внутривенно капельно в суточной дозе 200-400 мл раствора в течение 7-11 дней в зависимости от выраженности интоксикации и тяжести заболевания.

Диагноз вирусного гепатита ставился на основании клинических, эпидемиологических данных и подтверждался определением маркеров вирусной инфекции. У всех больных производилось определение билирубина в сыворотке крови методом Иендрашика, АлАТ, коллоидных проб печени, холестерина, щелочной фосфатазы. В ходе работы, до лечения, на фоне терапии, а также после проведения курса Реамберина и базисной терапии производилось определение уровня SH-, SS-групп и коэффициента SH-SS для выяснения уровня антиоксидантной защиты и влияния на нее исследуемого препарата. Уровень сульфгидрильных групп определяется методом амперометрического титрования нитратом серебра в модификации В.В. Соколовского (1979). Для определения уровня SH-групп у здоровых лиц обследовано 40 доноров крови, у которых этот показатель составил  $500,0 \pm 44,8$  мкмоль/л.

Для проведения настоящего исследования больные были разделены на 2 группы: опытная (65 человек) и контрольная (29 человек). Пациентам опытной группы методом случайной выборки назначался реамберин в суточной дозе 200-400 мл раствора в течение 7-11 дней в зависимости от формы и тяжести заболевания. Больные контрольной группы получали базисную терапию. Пациенты обеих групп были идентичны по полу, возрасту и наличию

сопутствующих заболеваний.

В таблице 10 представлены основные синдромы желтушных вариантов вирусных гепатитов: синдром интоксикации документирован у 47,0% больных, поступивших в стационар; диспептический синдром регистрировался у 48,5% больных; артралгический и астеновегетативный выявлен соответственно у 23,5 и 26,5% больных. По окончании курса инфузионной терапии Реамберином диспептический синдром сохранился у 8,9%, а интоксикационный – у 11,8% больных; на фоне гепатомегалии (более 1,5 см), которая документирована у 41,2% больных. Следует заметить, что это были больные с тяжелым течением вирусного гепатита.

**Таблица 10. Частота выявления основных клинических симптомов у больных желтушным вариантом ВГ**

Симптом, признак	Частота выявления	
	До лечения реамберином	После лечения реамберином
Головная боль	17,6	-
Головокружение	11,8	-
Слабость	41,2	17,6
Снижение аппетита	52,9	-
Тошнота	64,7	5,9
Рвота	23,5	-
Боль в правом подреберье	52,9	11,8
Зуд кожи	41,2	-
Гепатомегалия > 4 см	64,7	41,2 > 1,5 см
Артралгия	23,5	5,9

В таблице 11 представлена динамика биохимических изменений у больных, получавших курс инфузионной терапии Реамберином в динамике лечения, а также представлена группа сравнения – больные с желтушной формой вирусного гепатита, получавшие 5% раствор глюкозы в качестве дезинтоксикационного средства. Как видно из представленных данных, к окончанию курса введения инфузионного раствора наблюдалось: снижение

уровня билирубина в 4,3 раза; ферментемии – в 6,8 раза; показателей интоксикации и цитолиза у больных, получавших Реамберин, соответственно в 1,8 и 2,7 раза.

**Таблица 11. Динамика биохимических показателей у больных с желтушным вариантом вирусного гепатита в динамике лечения, получавших Реамберин**

Показатели	Контроль (здоровье)	Получавшие реамберин			Группа сравнения, 5% раствор глюкозы
		Исходный фон	На фоне лечения	После окончания введения реамберина	
Билирубин, мкмоль/л	до 19,0	159,2	95,8	37,3	65,7
АЛАТ, МЕ/л	до 30,0	373,8	198,6	54,9	241,7
Щелочная фосфатаза, ЕД	до 30	158,1	117,1	49,3	134,2
Холестерин, ммоль/л	до 7,2	5,6	3,1	6,4	12,1
Тимоловая проба	до 2,5	5,9	5,0	4,1	5,3

**Таблица 12. Клеточные элементы (абсолютное количество) периферической крови в динамике наблюдения у больных, получавших Реамберин**

Период обследования	СОЭ	Показатели клеточных элементов периферической крови ( $\times 10^9/\text{л}$ )				
		Лейкоциты	Гранулоциты		Мононуклеары	
			Нейтрофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
1-ое, до начала проведения инфузионной терапии	28,6	7,1	4,5	0,04	2,0	0,33
2-е, по окончании проведения инфузионной терапии	13,3	6,2	3,4	0,13	2,3	0,33

Как видно из представленных в таблице 12 данных, отмечалось снижение скорости оседания эритроцитов с 28,6 до 13,3 мм/ч (в 2,2 раза); тенденция к увеличению абсолютного числа лимфоцитов и тенденция к нормализации гранулоцитов (нейтрофилов). Следует отметить, что инфузионное введение раствора Реамберина в предполагаемых дозах не вызывает алергизации организма, что документировано определением эозинофилов в периферической крови (абсолютное количество эозинофилов укладывалось в уровень нормы здоровых лиц).

У всех обследованных больных, поступивших на лечение в гепатологическое отделение, определение SH-SS-групп проводилось в динамике лечения: до начала терапии, через сутки после 6-й инфузии и после 10-11 инфузии, т.е. по окончании дезинтоксикационной терапии.

В таблице 13 представлены показатели изменения тиол-дисульфидного равновесия в процессе лечения препаратом, а в таблице 14 приведены показатели до начала терапии и по окончании терапии.

**Таблица 13. Динамика изменения тиол-дисульфидного равновесия в процессе лечения инфузионным раствором реамберина 1,5%**

<b>Показатели равновесия</b>	<b>Исходный уровень обследования</b>	<b>Через сутки после 1-й инфузии</b>	<b>Через сутки после 6-1 инфузии</b>	<b>Окончание инфузии 10-11 день</b>
SH-	290	340	360	480
SS-	154	181	170	192
$K_{SH/SS}$	1,9	1,9	2,1	2,5

Исследования показали, что более чем у 80% больных наблюдалось увеличение SH-групп в сыворотке крови в среднем на 44-46%, лишь у 7-9% больных отмечено снижение SH-групп на 8-10%, а у 4% обследованных показатели не менялись.

Как видно из представленных показателей тиол-дисульфидное равновесие числа SH-групп и  $K_{SH/SS}$  в процессе лечения больных вирусными желтушными гепатитами увеличивается, что согласуется с положительной динамикой состояния больных (таблица 14).

Следует заметить, что определение SH-групп может быть использовано для контроля эффективности препаратов, причем реакция системы антиоксидантной защиты может быть как кратковременной, так и отдаленной.

**Таблица 14. Динамика изменения тиол-дисульфидного равновесия у больных, получавших Реамберин на этапе инфузионного лечения**

Группа больных	Показатели тиол-дисульфидного равновесия		
	SH-	SS-	K <sub>SH/SS</sub>
Больные вирусным желтушным гепатитом, получавшие реамберин	$\frac{272}{383}$	$\frac{170}{196}$	$\frac{1,6}{2,0}$
Контрольная группа больных, получавших 5% раствор глюкозы	$\frac{257}{247}$	$\frac{144}{159}$	$\frac{1,0}{0,9}$

Обозначения:

в числителе – до начала терапии,

в знаменателе – по окончании инфузионной терапии.

**Таблица 15. Показатели иммунологической реактивности в динамике лечения больных желтушным вариантом вирусных гепатитов**

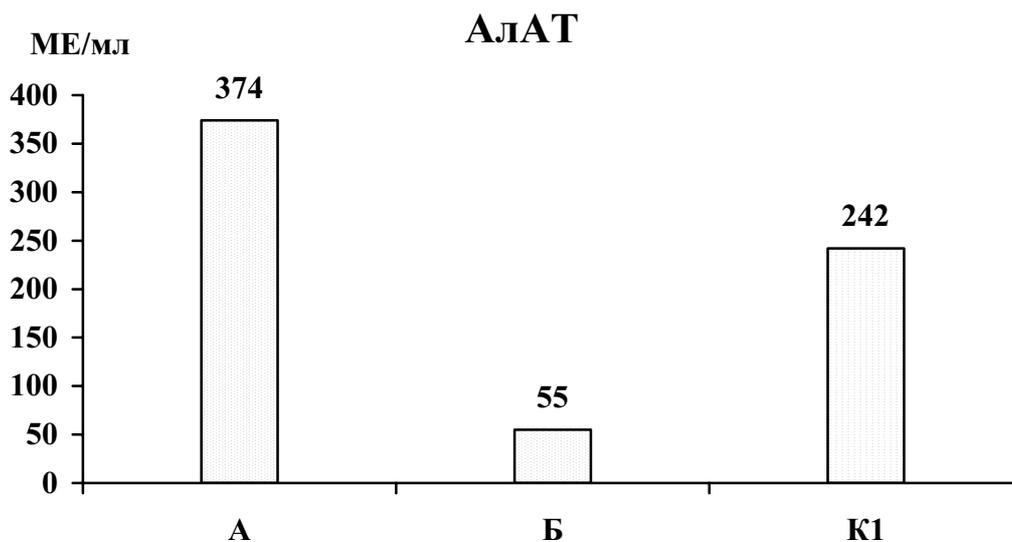
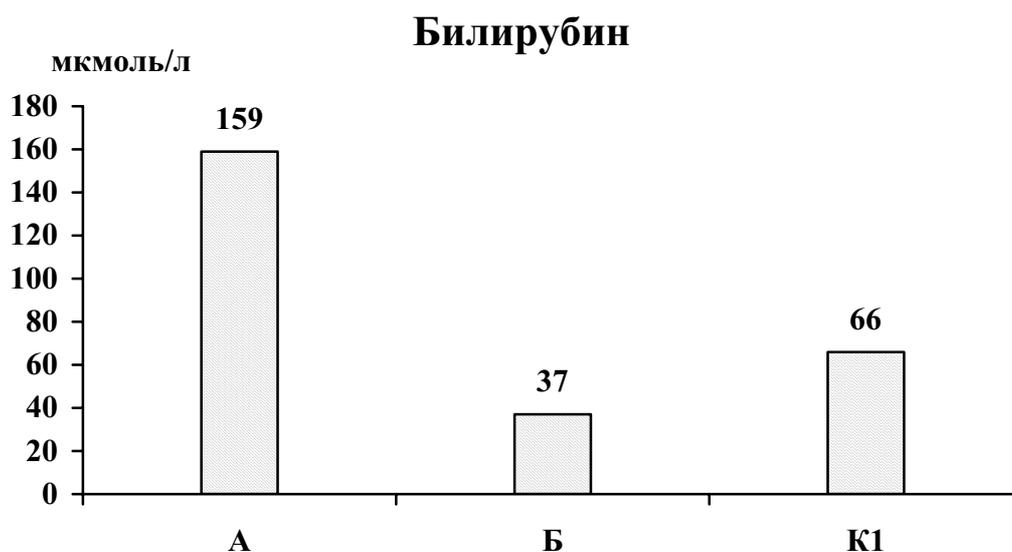
Препарат	Период обследования	Показатели иммунологической реактивности				
		ПР	ТР	СЗ	ЦИК	Т-акт лимфоциты, %
Реамберин	Исходный фон	0,08*	2,9*	0,72*	0,61	30,4
	Окончание лечения	0,27*	3,4*	0,80*	0,73	64,6
Здоровые n=30		0,3-0,4	3,4-3,7	0,6-0,9	0,6-0,8	62-65
5% раствор глюкозы - контрольная группа	Исходный фон	0,10	3,0	0,65	0,63	41,3
	Окончание лечения	0,22	3,6	0,87	0,64	57,6

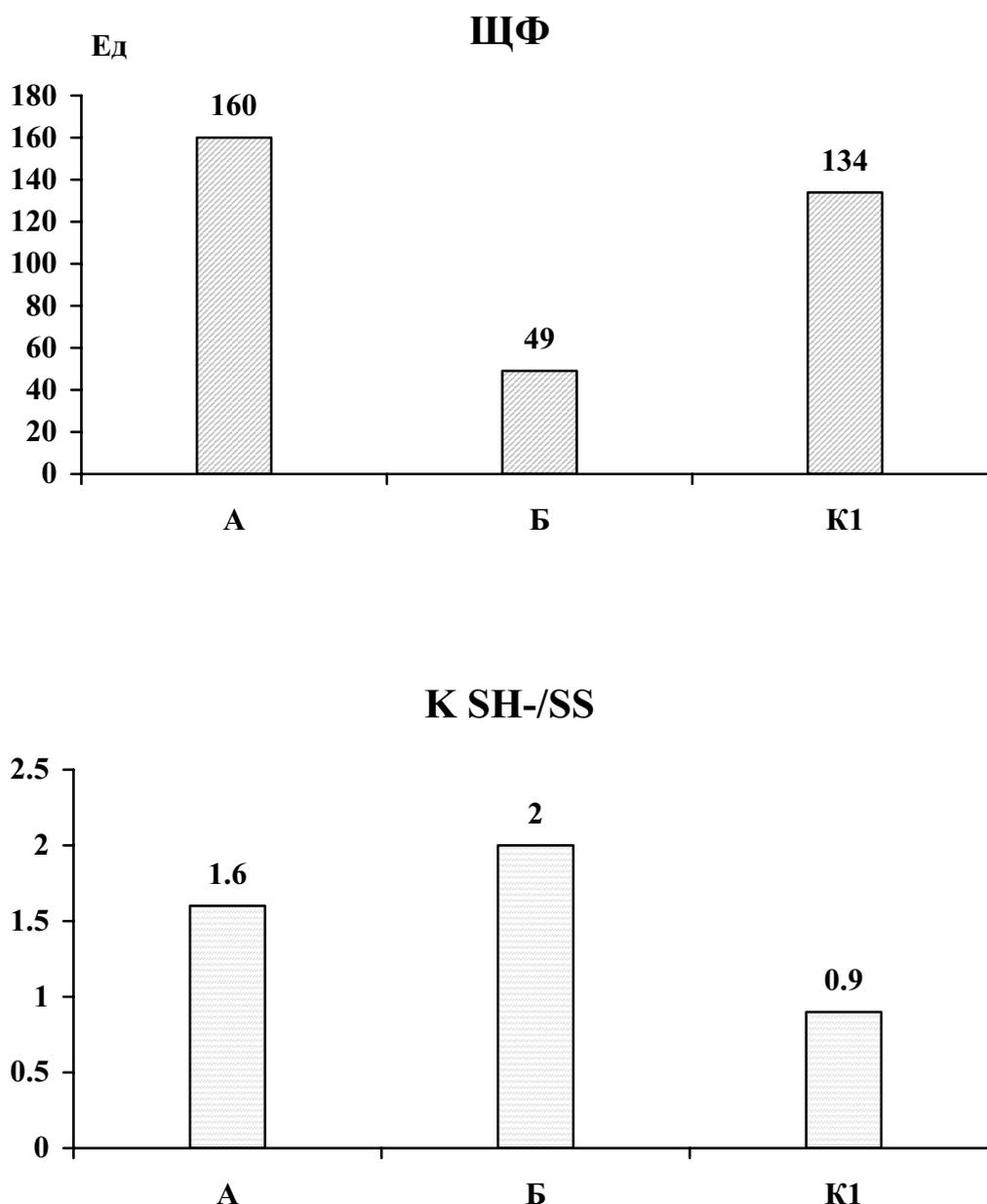
Примечание:

\* –  $p < 0,01-0,001$  в сравниваемых показателях.

Современные сведения, полученные исследователями, позволяют говорить о прогностическом значении указанных параметров. В таблице 15 представлены показатели иммунологической реактивности больных, переносящих желтушную форму вирусного гепатита. Как видно из представленных данных, отмечается нормализация и/или тенденция к ней исследуемых показателей.

Рисунок 4 иллюстрирует динамику биохимических сдвигов у больных, получавших Реамберин в комплексной терапии интоксикации эндогенного генеза при желтушных формах вирусного гепатита.





**Рис.4. Динамика биохимических сдвигов у больных желтушной формой вирусных гепатитов (А - до лечения, Б - после лечения, К1 - группа сравнения после инфузии 5% раствора глюкозы).**

Таким образом, на основании проведенного клинического исследования препарата 1,5 реамберина для инфузий целесообразно рекомендовать препарат для применения в качестве средства для снятия интоксикации при желтушных формах вирусных гепатитов.

Рекомендуемая схема введения препарата – по 400 мл раствора в течение 7-11 дней в зависимости от тяжести заболевания и выраженности интоксикационного синдрома.

Реамберин целесообразно применять в качестве дезинтоксикационного средства перед назначением противовирусной и иммунокорректирующей терапии при желтушных формах вирусных гепатитов с парентеральным механизмом инфицирования (В, С, микст В+С).

У подавляющего числа больных желтушной формой гепатита отмечено исчезновение диспептического синдрома, холестатического компонента, интоксикационного синдрома, наблюдалась у 58,8% больных нормализация размеров печени.

Препарат не обладает побочными (негативными) эффектами, отсутствует алергизирующее воздействие препарата.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С "МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ"**

История изучения диагностики и лечения заболевания желчных протоков, осложненных механической желтухой и холангитом насчитывает более столетия (Гальперин Э.И. (1979; 1983); Мирошников Б.И. (1995)). Механическая желтуха занимает одно из ведущих мест в структуре хирургической патологии, и лечение этого осложнения относится к числу наиболее актуальных и нерешенных проблем в медицине (Сазонов А.М. (1986); Шабунин А.В. (1998); Шалимов А.А. (1993)).

Наиболее тяжело при механической желтухе страдают печень, почки, мозг и сердце (Шиманко И.И. (1993); Непомнящих В.А. (1998)). При механической желтухе нарушения в системе перекисного окисления липидов в мембранах митохондрий приводят к нарушению проницаемости мембран и гибели клеток, помимо этого происходит нарушение окислительного фосфорилирования, уменьшение синтеза АТФ и креатинфосфата (Brass С.А. et al. (1995)).

В медицинской литературе имеются многочисленные данные о гепатопротекторных и антиоксидантных свойствах солей янтарной кислоты - сукцинатов ((Малюк В.И. (1979); Косенко Е.А. (1994)). О цитопротекторном и антиоксидантном действии янтарной кислоты известно давно (Кондрашева М.Н. (1996)). Препараты, содержащие янтарную кислоту, применяются в лечении деструктивных форм острого холецистита (Ковалев М.М. (1980); Рой В.П. (1979)).

Предоставляемый препарат Реамберин 1,5% для инфузий является в этом отношении крайне удачным, а его применение при механической желтухе представляется необходимым и обоснованным.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** заключалась в изучении клинической эффективности препарата Реамберин 1,5% для инфузий в качестве дезинтоксикационного, антиоксидантного и гепато-нефропротекторного средства в комплексном лечении больных с механической желтухой.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

1. Проведение сравнительной оценки эффективности дезинтоксикационной, антиоксидантной, антигипоксантной и гепато-нефропротекторной активности Реамберина 1,5% для инфузий у больных с механической желтухой с базовыми средствами ("Гемодез").
2. Определение влияния Реамберина 1,5% для инфузий на динамику клинико-лабораторных показателей у больных с механической желтухой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические показатели, как то: болевой синдром, желтушность кожных покровов, потемнение мочи и т.д. в исследование не включены из-за их субъективности. В то же время необходимо отметить субъективное улучшение самочувствия, сна, более быстрое снятие кожного зуда и болевого синдрома у больных в основной группе.

В результаты лабораторного исследования включены только показатели, динамика которых в сравнении контрольной и основной групп была достоверной ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ).

В биохимических показателях при применении препарата Реамберин 1,5% для инфузий выявлена явная положительная динамика, сопоставимая с одним из основных дезинтоксигирующих препаратов, применяемых в хирургии - "Гемодезом".

Положительная динамика внутриклеточных ферментов печени (АсАТ, АлАТ) и наиболее показательного при механических желтухах - щелочной фосфатазы), более выражена в основной группе, свидетельствуя об улучшении функции печени, уменьшении повреждения мембран гепатоцитов, то есть о гепатопротекторных свойствах препарата Реамберин 1,5% для инфузий, подтверждается положительной динамикой уровня билирубина в послеоперационном периоде у больных с механической желтухой.

У больных с острой почечной недостаточностью применение препарата Реамберин 1,5% для инфузий имело также положительный эффект, что подтверждается исследованиями креатинина, а также более быстрым переходом острой почечной недостаточности из стадии олигоурии в полиурию с увеличением суточного диуреза, то есть более быстрым разрешением острой почечной недостаточности (в среднем на 2-3 дня).

Таблица 16. Биохимические показатели

N	Показатель	Норма	Основная группа		Контрольная группа	
			до лечения	8 сутки лечения	до лечения	8 сутки лечения
1	Щелочная фосфатаза	до 120 ед/л	197±15	105±9	189±12	115±11
2	Билирубин общий	3,4-17,1 мкмоль/л	247±17	19±3	231±13	21±2
3	Креатинин	44,2-106 мкмоль/л	139±12	92±5	127±15	94
4	АсАТ	0,06-0,46 мкмоль/л	0,76±0,11	0,42±0,09	0,71±0,13	0,49±0,0
5	АлАТ	0,12-0,68 мкмоль/л	0,98±0,12	0,63±0,11	0,92±0,09	0,72±0,08

Со стороны периферической крови положительная динамика отчетливо видна на примере лейкоцитоза, сопоставимая с такой же динамикой в контрольной группе, что говорит о более быстром разрешении воспалительных процессов в желчных протоках, а значит и более быстром разрешении одного из компонентов механической желтухи – холангита.

**Таблица 17. Уровень лейкоцитоза у наблюдаемых больных**

N	Показатель	Норма	Основная группа		Контрольная группа	
			до лечения	8 сутки лечения	до лечения	8 сутки лечения
1	Лейкоциты	4-9	15,7±3,2	10,2±1,4	16,1±4,1	109,9±3,7

**Таблица 18. Показатели эндогенной интоксикации у больных в динамике наблюдения**

Показатель интоксикации	Группы больных			
	Основное обследование		Контрольное обследование	
	1-е	2-е	1-е	2-е
ВНиСММ, у.е.	41,0	27,0*	39,3	31,0*
Олигопептиды, мг/мл	1820	940*	1950	1080*
Индекс интоксикации	71,0	25,0*	62,0	29,0*
Катаболический пул, у.е.	18,0	11,0	17,0	13,0*

Обозначения:

ВНиСММ – вещества низком и средней молекулярной массы;

Индекс интоксикации рассчитывается по формуле

ИИплазмы = ВНиСММплазмы x ОПлазмы;

\* –  $p < 0,05$  в сравниваемых показателях.

В основной группе наблюдался более низкий уровень ВНиСММ в плазме крови как во время операции, так и после операции с тенденцией к нормализации в первую неделю после операции. Олигопептиды в плазме крови во время операции сопоставимы, в послеоперационном периоде в основной группе несколько меньше, менее высок и уровень индекса плазмы. Более низкий уровень катаболического пула и более быстрый приход спектрограмм к норме также характерен для больных данной группы.

При механической желтухе образование кислородных радикалов в клетках и тканях резко усиливается. Вследствие высокой агрессивности свободных радикалов окислению могут подвергаться самые разнообразные по химическому строению, свойствам, биологической активности субстраты. В результате свойства этих веществ резко меняются, что делает свободные радикалы потенциально опасными и требует применения в терапии механической желтухи специфических антиоксидантных препаратов. Наиболее показательными с точки зрения оценки антиоксидантного действия являются тиолдисульфидные соотношения. Общая буферная емкость антиоксидантной системы тем выше, чем больше смещена влево (в сторону восстановительных эквивалентов) окислительно-восстановительное равновесие в тиол-дисульфидной системе (SH/SS). Анализ данных тиолдисульфидных соотношений, приведенных как для общих, так и для белковых и небелковых показателей антиоксидантной системы больных с механической желтухой убедительно доказывает нормализацию буферных свойств этой системы при применении препарата Реамберин 1,5% для инфузий в послеоперационном периоде по сравнению с больными контрольной группы.

У одного больного на введение однократно препарата Реамберин 1,5% для инфузий было отмечено появление уртикарных высыпаний на внутренней поверхности обоих предплечий (без зуда), не потребовавшее применения антигистаминных и гормональных препаратов, и прошедшее самостоятельно через 3 дня.

Таким образом, препарат Реамберин 1,5% для инфузий проявил высокий клинический эффект в качестве дезинтоксикационного средства у больных с тяжелыми формами эндогенной интоксикации (больные с механической желтухой).

Препарат Реамберин 1,5% для инфузий улучшает функциональную активность печени, что подтверждено динамикой показателей внутриклеточных ферментов печени - щелочной фосфатазы, АсАТ и АлАТ.

У препарата Реамберин 1,5% для инфузий установлено наличие антиоксидантных и антигипоксантных свойств.

Применение препарата Реамберин 1,5% для инфузий показало хорошую переносимость и отсутствие аллергических и сосудистых реакций на его введение.

Препарат Реамберин 1,5% для инфузий может быть рекомендован в качестве этиотропного средства в терапии эндогенной интоксикации больных с механической желтухой.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ**

Проблема вирусных поражений печени, получивших широкое распространение во второй половине нашего столетия в индустриально развитых странах, позволяет трансформировать ее из чисто медицинской в социально-экономическую проблему. Этому способствует не только высокая частота возникновения острых случаев заболевания, но и ее неблагоприятные исходы в виде хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Более 1/3 населения мира по данным ВОЗ, инфицированы вирусным гепатитом, связанным с вирусом гепатита В, ежегодно умирают около 2 млн. человек. Около 500 млн. человек в мире страдают хронической HCV-инфекцией.

В настоящее время хорошо изучено строение вируса С, появилась возможность идентифицировать его генотипы и субгенотипы, широко стала использоваться полимеразная цепная реакция (ПЦР) для непосредственного обнаружения вирусной РНК в сыворотке крови больного.

В таблице 19 представлена этиологическая структура вирусных гепатитов за 1995-1997 гг. по Санкт-Петербургу.

**Таблица 19. Этиологическая структура  
вирусных гепатитов (Виноградова Е.Н., 1998)**

Этиология	% выявления
Острые вирусные гепатиты	
Гепатит В	25
Гепатит С	5,4
Микст-гепатиты (А, В, С)	12,4
Хронические вирусные гепатиты	
Гепатит В	20
Гепатит С	21
Гепатит В+С	23

Среди острых ВГ сохраняет свою актуальность вирусный гепатит В, составляя 25%, на долю ВГС приходится лишь 5,4%, но особое внимание привлекают микст-формы вирусных гепатитов, частота их выявления составляет 12,4%. Следует заметить, что ОГВ на фоне ХГС регистрируются в 28%, а ОГС на фоне ХГВ – выявляется в 80% случаев.

Вирус гепатита В (HBV) представляет ДНК содержащий гепадновирус малых размеров с циркулярной двунитевой ДНК. К особенностям этого вируса относят механизм репликации, наличие в вирионе фермента, обладающего свойствами обратной транскриптазы. R. Miller и W. Robinson (1986) указывают на общность ретровирусов и HBV (Robinson J., 1995).

HBV инфекция, как правило, протекает в виде безжелтушных или субклинических форм болезни и выявляется на этапе ХГ у лиц, не имевших в анамнезе острого гепатита (Hoofnagel J. et al., 1980), реже имеет место острый циклически протекающий гепатит. При этом к маркерам репликации HBV относят HBeAg, ДНК вируса и ДНК-полимеразу (Hoofnagel J., 1980). У части больных с хроническим гепатитом В не определяется HBeAg или же HBsAg при наличии активно текущего гепатита, подтверждаемого вирусной репликацией по ДНК HBV в крови (Соринсон С.Н., 1996; Hoofnagel J. et al., 1987). В этих случаях остро стоит вопрос о возможности наличия у этих больных либо дефектного, либо особого штамма вируса гепатита.

Вирус гепатита С (HCV) содержит однонитевую РНК и по структуре своего генома относится к флавивирусам (Brillanti S. et al., 1991). Геном ВГС имеет две нетранслируемые области (5' NTR и 3' NTR) и ряд регионов, кодирующих вирусспецифическую протеазу, несколько структурных протеинов, включающих нуклеотиды ядра (core) и 2 оболочечных гликопротеида (E1, E2/NS1). Последние выявляются в эндоплазматическом ретикулуме. Возможно, когда идет процесс протеолитической дезинтеграции во время репликации вируса, гликопротеиды E1 и E2 липидной оболочки ВГС накапливаются в аппарате Гольджи. Остальные неструктурные протеины также участвуют в репликации вируса (Cristiano K. et al., 1991), при этом включаются две вирусные протеазы (NS2 и NS3), а также хеликаза (NS3) и РНК-полимераза (NS5).

По данным M. Alter, 1992 (CDC), ожидается ежегодно появление 150000 новых случаев гепатита С. Из них 37500 составят манифестные формы, приблизительно у 93000 инфицированных заболевание может прогрессировать до хронического гепатита, а у 30700 - сформируется цирроз печени.

Парентеральный путь передачи при вирусном гепатите С, по данным исследователей, в 90% случаев связан с переливанием крови (Seeff L.B. et al., 1992). Примерно 7% лиц, получавших переливание крови, приобретают HCV. После внедрения скрининга на антитела к HCV частота посттрансфузионного гепатита С снизилась до 0,03%.

Общность данных эпидемиологической характеристики, актуальность практически всех путей передачи определяют значительную частоту сочетанного развития HCV- и HBV- инфекции. Сочетанная инфекция чаще регистрируются у лиц, употребляющих наркотики внутривенно. Значительная распространенность вирусных гепатитов В и С, высокая степень хронизации процесса, особенно обусловленного вирусом гепатита С, большой риск развития гепатоклеточной карциномы обуславливает проведение противовирусной терапии в максимально ранние сроки.

В соответствии с общими принципами лечения инфекционных болезней программа комплексной терапии вирусных гепатитов включает два основных направления.

Первое, включает в себя назначение специфических противовирусных препаратов, среди которых широко используются препараты интерферонов. Вместе с тем показано, что применение этих препаратов дает временный терапевтический эффект даже при длительном их применении, а у 50-70% больных отмечается отсутствие эффекта на введение препаратов интерферона.

В единичных публикациях последний лет приводятся данные об использовании противовирусных препаратов, направленных на подавление репликации вирусов – синтетических аналогов нуклеотидов при гепатите В (ретровир) и С (рибавирин). Перспективным также представляется использование препаратов ингибиторов протеаз. Второе направление соответствует патогенетической терапии, которая является корригирующей, и в процессе ее проведения необходим динамический контроль за больными.

РЕАМБЕРИН для инфузий обладает дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным и гепатопротекторным действием. Препарат улучшает дезинтоксикационную функцию печени, способствуя процессам репаративной регенерации гепатоцитов.

РЕАМБЕРИН активизирует антиоксидантную систему ферментативного звена, снижая при этом процессы перекисного окисления липидов, обладая мембраностабилизирующим действием.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-лабораторной эффективности использования препарата РЕАМБЕРИН в комплексной терапии больных различными клиническими формами вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи (ОГС, ХГС, ОГВ, ХГВ и микст-гепатитов).

В контролируемых условиях гепатологического отделения (клиническое отделение кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова) проводилось лечение больных с различными формами вирусных гепатитов.

Из них: больных острым вирусным гепатитом С было 38 человек, хроническим вирусным гепатитом С – 32 человека, острой формой микст-гепатита В+С – 27 человек, вирусным гепатитом В+С – 23 человека, а также больных, переносящих острую форму вирусного гепатита В – 25 человек. Из числа обследованных больных были мужчины в возрасте от 16 до 40 лет, а женщины в возрасте 30-37 лет; 17 человек употребляли наркотики в инъекционной форме и имели стаж наркомании от 6 месяцев до 3-х и более лет.

Все пациенты, регулярно и длительно употребляющие наркотики, имели симптомы психической и физической зависимости, а так как практически все вводили технический героин, то поражение печени было вызвано не только вирусами, но и токсическим агентом.

Хронического алкоголизма не было выявлено ни у одного из

обследованных. Пятеро больных имели различные сопутствующие заболевания: хронический холецистит и дискинезию ЖВП, также наблюдались больные с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Обследование работали на промышленных предприятиях или являлись учащимися техникумов и ВУЗов, а 10 – не имели постоянной работы, однако в качестве официальных безработных зарегистрированы не были.

Для проведения настоящего исследования больные разделены на 2 группы: опытная (145 человек) и контрольная (19 человек). Пациентам опытной группы методом случайной выборки назначался РЕАМБЕРИН в суточной дозе 200-400 мл. раствора в течение 7-10 дней в зависимости от формы и тяжести заболевания. Больные контрольной группы получали базисную терапию по общепринятой схеме. Пациенты обеих групп были идентичны по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Больные поступали в стационар в среднем на 5-6-й день от начала заболевания.

Лечение больных опытной группы начиналось на 2-4-й день от момента поступления в стационар после получения результатов вирусологического обследования и уточнения этиологического вида гепатита и его клинической формы.

Все больные кроме терапии и диеты N5 получали препарата РЕАМБЕРИН внутривенно в суточной дозе 200-400 мл раствора в течение 7-10 дней.

Больные, поступающие в гепатологическое отделение, обследовались по общепринятой методике. Диагноз вирусного гепатита ставился на основе клинических, эпидемиологических данных и подтверждался определением маркеров HB- и HС-вирусной инфекции. Для индикации HCV-РНК использовался метод полимеразной цепной реакции. У всех больных производилось определение билирубина в сыворотке крови методом Иендрашика, АлАТ и АсАТ, коллоидных проб печени, отдельных фракций белка, холестерина, щелочной фосфатазы. В ходе работы: до лечения, на фоне терапии, а также после проведения курса Реамберина и базисной терапии производилось определение уровня SH-SS и коэффициента SH/SS для выяснения уровня антиоксидантной защиты и влияния на нее изучаемого препарата. Уровень сульфгидрильных групп определялся методом амперометрического титрования нитратом серебра в модификации В. В. Соколовского (1979). Для определения уровня SH-групп у здоровых лиц обследовано 40 доноров крови, у которых этот показатель составил  $500,0 \pm 44,8$  мкмоль/л.

**Таблица 20. Общая характеристика больных**

Препарат	Средний возраст больных				Диагноз				
	ВГС	ВГВ	ВГВ+ ВГС	ХВГ В+С	ОВГ С	ХВГ С	ОВГ В+С	ОВГ В	ХВГ В+С
РЕАМБЕРИН	22±2	20±2	16±4	35±4	38	32	27	25	23

Клинические проявления периода разгара заболевания соответствовали варианту течения гепатита. Так, преджелтушный период у абсолютного большинства больных ОГС протекал по бессимптомному типу, а период разгара характеризовался умеренно выраженной интоксикацией, оцененной в 1-2 балла. Пациенты ХГС, как правило, не указывали на перенесение вирусного гепатита, и диагноз хронического вирусного гепатита был установлен впервые. Лица с микст-инфекцией в 45% случаев отмечали наличие вирусного гепатита в анамнезе, а 5 человек перенесли, по-видимому, клинически бессимптомную форму острого вирусного гепатита В и С.

При изучении данных биохимического исследования установлено, что ОГС у 75% больных протекал с желтухой, уровень билирубина колебался от 231 мкмоль/л до 160 мкмоль/л. Два пациента переносили безжелтушную форму заболевания. Уровень АлАТ значительно превышал показатель здоровых лиц и находился в пределах 3992 ЕД/л – 1189 ЕД/л. Ни у одного пациента не было изменений коллоидных проб печени (таблица 21.).

**Таблица 21. Максимальные значения биохимических показателей у больных ОГС**

Группа больных	БИЛ	АлАТ	АсАТ	Тимоловая проба	Сулемовая проба	SH-	SS-	K <sub>SH/SS</sub>
Опытная	231	3992	202	12,6	2,0	290	230	1,2
Контрольная	210	2423	190	8,2	1,6	310	130	2,5

**Таблица 22. Максимальные значения биохимических показателей у больных хроническим гепатитом**

Диагноз	Билирубин	Сулемовый титр	Тимоловая проба	АлАТ	АсАТ	ПЦР "+"
ХВГС	50,0	2,36	4,95	220,0	106,5	+

В качестве критериев оценки функциональной способности печени использовались показатели содержания в крови общего билирубина и его фракций, активность АлАТ, АсАТ, протеинограмма сыворотки крови. Кроме того, электрохимическим методом определялась активность тиоловых антиоксидантов, характеризующих уровень неспецифической резистентности организма. Исследования показали, что у 85% обследованных больных, принимавших РЕАМБЕРИН, наблюдалось достоверное увеличение количества SH-групп в сыворотке крови в среднем на 40%, а у 10% обследованных больных наблюдалось снижение количества SH-групп на 8-10%. Современные

представления о роли тиоловых антиоксидантов в системе неспецифической защиты организма позволяют говорить о прогностическом значении состояния тиолдисульфидного обмена.

Таким образом, определение SH-групп может быть использовано для изучения эффективности препаратов, направленных на повышение неспецифической защиты организма. Более того, опыт показывает, что реакция системы антиоксидантной защиты может быть как кратковременной, так и отдаленной.

Примером этому могут служить результаты, полученные при исследовании тиолдисульфидного обмена у больных вирусным гепатитом, получавших внутривенно РЕАМБЕРИН.

**Таблица 23. Динамика изменения тиол-дисульфидного равновесия в процессе терапии препаратом РЕАМБЕРИН**

До приема РЕАМБЕРИНА			Через сутки после 1-го приема РЕАМБЕРИНА			Через сутки после 5-го приема РЕАМБЕРИНА			Через сутки после 7-го приема РЕАМБЕРИНА		
SH	SS sh/ss	К	SH	SS sh/ss	К	SH	SS sh/ss	К	SH	SS sh/ss	К
320	160	2	380	180	2,1	370	160	2,31	460	184	2,5

Как видно из таблицы значения показателей тиол-дисульфидного равновесия – количества SH-групп и "К SH/SS" в процессе терапии препаратом Реамберин достоверно повышаются, что полностью согласуется с положительной динамикой состояния больного.

На фоне лечения Реамберином отмечалось улучшение общего самочувствия больных, снижались интоксикационные проявления и у 80% больных к 5-6 дню от начала лечения улучшалось настроение, повышалось качество жизни и исчезали диспептические расстройства.

У больных вирусным гепатитом С, получавших Реамберин внутривенно к 8-10 дню от начала приема практически исчезала желтуха (значения общего билирубина составили  $52,2 \pm 1,2$  мкм/л по сравнению с исходными значениями  $231,0 \pm 1,4$  мкм/л), а также наблюдалась положительная динамика в нормализации размеров печени (у 87,6% против 60%). Нарушение пигментного обмена восстанавливалось быстрее при введении Реамберина ( $p < 0,01$ ) в сравнении с группой больных, находящихся на симптоматической терапии. При изучении влияния Реамберина на биохимические показатели в процессе терапии у больных вирусным гепатитом С обращает внимание достаточно выраженная положительная динамика параметров АлАТ, билирубина, а также SH-, SS-групп. Следует отметить, что у больных с микст-вирусной инфекцией нормализация уровня АлАТ наступала несколько медленнее, клинические показатели сохранялись на исходном уровне несколько дольше по сравнению с острой формой вирусного гепатита.

Таким образом, при HCV-инфекции в группе леченных Реамберином быстрее происходила нормализация клинических показателей и была более отчетливая положительная динамика биохимических показателей по сравнению с больными, переносившими микст-инфекцию.

**Таблица 24. Динамика биохимических показателей у больных ОГС**

Группы больных	БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ					
	Билирубин		АлАТ		SH	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Опытная	181,0	51,0	2143,0	673,2	280,5	360,5
Контрольная	210,0	86,0	2423,0	860,0	250,0	300,0

**Таблица 25. Динамика биохимических показателей у больных ХГС**

Группы больных	БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ					
	Билирубин		АлАТ		SH	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Опытная	27,45	15,3	202,5	161,1	310,0	280,5
Контрольная	19,0	18,8	89,6	71,5	320,0	360,0

**Таблица 26. Динамика биохимических показателей у больных ОГВ**

Группы больных	БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ					
	Билирубин		АлАТ		SH	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Опытная	340,2	239,0	2132,8	1379,0	210,5	320,0
Контрольная	210,75	180,0	1232,0	1140,5	190,0	300,0

**Таблица 27. Динамика биохимических показателей у больных ХГ-микст (В+С)**

Группы больных	БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ					
	Билирубин		АлАТ		SH	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Опытная	136,3	71,0	1809,3	1095,0	290,0	350,0
Контрольная	96,0	52,0	1310,0	1093,0	270,0	310,0

**Таблица 28. Изменение показателей щелочной фосфатазы и креатинина в динамике наблюдения у больных с вирусными гепатитами**

Показатель	Уровень нормы	Группы больных			
		Опытная группа РЕАМБЕРИН		Контрольная группа	
		Исходный фон	Окончание лечения	Исходный фон	Окончание лечения
Щелочная фосфатаза	до 120 ед.	203	115	199	127
Креатинин	44-105 ммоль/л	127	92	131	112

В таблице 28 представлены показатели щелочной фосфатазы в динамике наблюдения; щелочная фосфатаза – основной внутриклеточный фермент печени, характеризующий гепатопротекторные свойства препарата.

Показатели изменения креатина в динамике лечения Реамберинот свидетельствуют о достаточно четком дезинтоксикационном эффекте препарата.

**Таблица 29. Показатели неспецифического иммунного ответа у больных, получавших РЕАМБЕРИН**

Показатель	Норма	Группы больных			
		Основная		Контрольная	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фагоцитарное число нейтрофилов	60-90%	51,0	72,0	61,4	93,1

Фагоцитарный индекс	4-9	21,0	7,1	17,3	14,3
НСТ-тест	8-12 %	17,0	9,2	14,0	16,2
РТМЛ с ФГА	2-4	3,1	1,5	4,0	2,9

Под влиянием Реамберина у больных, переносящих вирусный гепатит, отмечалась положительная динамика, проявляющаяся в нарастании сниженных показателей и нормализация высоких показателей (ФИ - в опытной группе составил 7,1 против 21,0, а в контрольной группе показатель составил 17,3 и 14,3). НСТ-тест у больных, получавших Реамберин, в динамике наблюдения составил 17,0 и 9,2%, а в контроле - 14,0 и 16,2%.

**Таблица 30. Показатели эндогенной интоксикации**

Показатель	Исходный фон	Группы больных	
		Основная по окончании лечения	Контрольная по окончании лечения
Индекс интоксикации плазмы	84,6	22,4/-62,2	29,7/-54,9
Катаболический пул (у.е.)	19,7	12,4/-7,3	16,3/- 3,4
Олигопептиды	1749	860/-889	1534/-215

Как видно из представленных в таблицах 24-30 данных отмечена положительная динамика в изменениях изучаемых показателей больных, получавших Реамберин.

В результате проведенного исследования установлена эффективность препарата в качестве дезинтоксикационного, антиоксидативного средства; отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций делают применение препарата при вирусных поражениях печени перспективным.

Таким образом, у подавляющего числа больных (более 80%) на 5-6 день от начала лечения препаратом Реамберин отмечалось улучшение самочувствия, повышение общего тонуса, исчезновение диспептических явлений, улучшение настроения. У 12% обследованных больных введение Реамберина не оказало

существенного влияния на динамику клинических показателей; у больных опытной группы достоверно чаще, чем в контрольной, наблюдались положительная динамика уменьшения размеров печени и купирование желтухи. К моменту выписки больного из стационара нормализация размеров печени наступала у 45% обследованных. Все пациенты, получавшие базисную терапию, выписаны с явлениями гепатомегалии; среди биохимических показателей отмечена наиболее существенная положительная динамика под влиянием лечения Реамберином в отношении уровня общего билирубина, АлАТ и SH-групп в сыворотке в крови, показатели которых снижались более выражено по сравнению с контролем.

На основании результатов изучения препарата Реамберин можно прийти к заключению, что препарата целесообразно рекомендовать для применения с лечебной целью при:

- острых вирусных гепатитах В и С, протекающих на фоне токсического поражения печени;
- хронических вирусных гепатитах В и С;
- сочетанных формах HB и HC-вирусной инфекции;
- на фоне сопутствующей патологии почек и сердечно-сосудистой системы.

Рекомендуемая суточная доза препарата Реамберин - 200-400 мл в течение 2-10 дней в зависимости от формы заболевания.

Реамберин может быть использован в качестве дезинтоксикационного средства перед назначением специфической противовирусной терапии больным с различными клиническими формами вирусных гепатитов, включая микст-формы.

- Реамберин проявляет гепатопротекторные свойства, что подтверждено динамикой внутриклеточного фермента печени - щелочной фосфатазы.
- Антиоксидантная активность препарата доказана изменением показателей антиоксидантной системы (общими, небелковыми, белковыми)
- Дезинтоксикационные свойства препарата подтверждены показателями эндогенной интоксикации.

Понятие интоксикации при хроническом вирусном гепатите - сугубо клиническое. Оно соответствует клиническим проявлениям организма на накопление и циркуляцию токсинов. В отличие, например, от желтухи, интенсивность которой в значительной мере соответствует уровню гипербилирубинемии, степень выраженности токсикоза при безжелтушных формах можно оценить только клинически. В инфекционной клинике учет синдрома интоксикации традиционно служит важнейшим критерием характеристики состояния больных и оценки тяжести болезни.

Наличие и степень выраженности синдрома интоксикации обосновывают летальным анализом жалоб больных (слабость, потливость, повышенная утомляемость, отсутствие аппетита, подташнивание, рвота, головные боли, головокружение, "мушки" перед глазами, нарушение сна). Информативны угнетенное состояние, вялость, адинамия, лабильность настроения. Такая практика способствовала более объективному разграничению тяжелых и среднетяжелых и легких форм гепатита. Интоксикация достигает наибольшей степени выраженности при фульминантной форме вирусных гепатитов. При тяжелом течении одновременно с синдромом интоксикации наблюдаются мелкие единичные кровоизлияния в кожу и конъюнктиву, кровоточивость десен, необильные носовые, маточные кровотечения, макрогематурия. Их выявление всегда требует расспроса больных и детального осмотра кожи и слизистых оболочек, исследования мочи. Редко отмечаются признаки диапедезного кишечного кровотечения. В диагностике синдрома интоксикации важны также результаты эндотелиальных функциональных проб (симптомы "щипка", "жгута"). При легкой форме гепатита любые клинические признаки синдрома интоксикации, как правило, отсутствуют.

Определенные факторы (злоупотребление алкоголем, наркоманией; беременность, сопутствующие заболевания) потенциально могут способствовать более тяжелому течению синдрома интоксикации при вирусных гепатитах.

В настоящее время для эффективной терапии синдрома интоксикации при вирусных гепатитах ведется поиск препаратов, обладающих помимо дезинтоксицирующего также антигипоксическим, антиоксидантным и гепатопротективным действием.

Дезинтоксицирующая терапия при хронических вирусных гепатитах является важным этапом лечения, направленным на подготовку к интенсивной противовирусной терапии, а при циррозе, к интенсивной гепатопротекторной терапии.

Под наблюдением находилось 44 больных, страдающих хроническим заболеванием печени с синдромом интоксикации; средний возраст составил  $49 \pm 9$  лет. Группы больных:

- 1-я группа:  $n=11$  – больные хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) с минимальной степенью активности;
- 2-я группа:  $n=11$  – больные ХВГ с умеренно выраженной активностью;
- 3-я группа:  $n=11$  – больные ХВГ на стадии формирования цирроза печени;
- 4-я группа:  $n=11$  – больные первичным билиарным циррозом печени.

В контрольные группы были подобраны пациенты с близкими клинико-лабораторными показателями.

Диагноз верифицировался вирусологически: определялись HBsAg, анти-HBeAb, HBeAg, анти-HBcorAB, анти-HCVAb проводилась гепатобиопсия. Перед

назначением препарата и в динамике оценивались: общее состояние пациента и ряд клинически значимых лабораторных показателей – ионный состав и биохимические показатели крови, клинические анализ крови, иммунограмма (оценивалось количество лимфоцитов и их субпопуляции методом моноклональных антител), показатели интерферонов статуса (сывороточный интерферон (ИНФ), индуцированная продукция ИНФ- $\alpha/\beta$ , ИНФ- $\gamma$ ), определялась функциональная активность моноцитов в НСТ-тесте, коагулограмма, определялся индекс эндогенной интоксикации.

Схема введения препарата: реамберин 1,5% 400 мл использовался в инфузионной терапии больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) В и С на разных стадиях заболевания, включая цирротическую стадию ХВГ, а также у больных жировым гепатозом, первичным билиарным циррозом печени. Препарат вводился один раз в сутки по 400 мл внутривенно капельно ежедневно, 10 флаконов на курс. Базисная терапия (БТ) в группах сравнения включала: 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки, гепатопротекторы, витамины группы В в течение 10 дней.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА

Применение Реамберина в инфузионной терапии интоксикации больных хроническими заболеваниями печени приводило к более быстрому уменьшению проявлений астеновегетативного синдрома. Уже после первого дня инфузионной терапии у подавляющего большинства пациентов улучшалось самочувствие, прекращалась тошнота, головокружение и головные боли, появлялся аппетит. Дальнейшая инфузионная терапия Реамберином улучшила субъективные показатели самочувствия пациентов – больные чувствовали бодрость и прилив сил, нормализовался сон.

При проведении дезинтоксикационной терапии раствором натрия хлорида в группе сравнения субъективные признаки отсутствия явной интоксикации больные отмечали значительно позже – только на 3-4 день лечения.

В дальнейшем детальному обсуждению будут подвергаться лабораторные показатели со значимой динамикой в процессе инфузионной дезинтоксикационной терапии при хронических заболеваниях печени.

Применение препарата благоприятно отразилось на показателях периферической крови: наблюдалось повышение абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов, функциональной активности моноцитов (НСТ-тест).

Наблюдалась положительная динамика биохимических показателей сыворотки крови, заключающаяся в уменьшении выраженности основных биохимических синдромов: цитолиза, холестаза.

**Таблица 31. Динамика биохимических показателей больных, получавших Реамберин (РА), в сравнении с базисной терапией**

Показатели		АсАТ нмоль/с:л	АлАТ нмоль/с:л	Билирубин Мкмоль/л ПТИ %	ЩФ Нмоль/с:л
Больные ХВГ с умеренной и выраженной степенью активности	До РА	68,3±12,8	111,1±20,6	38,5±2,26 87,1±3,8	186,4±12,3
	После РА	37,5 + 3,87*	70,8±12,9*	11,0±1,59 89,9±2,74	113,1±11,8
	До БТ	82,2±6,46	118,4±0,89	37,36±4,13 74,11±1,86	193,0±14,2
	После БТ	61,6±5,25*	93,2±15,7*	29,14±5,18 80,69±3,14	167,4±15,4

Больные ХГВ на стадии цирроза печени	До РА	87,5±18,5	106,1±26,7	32,7±6,8 83,7±4,9	206,7±15,5
	После РА	39,5±11,5	27,6±13,7*	15,7±1,1* 68,3±13,6	125,1±12,9
	До БТ	61,6±29,6	35,2±4,4*	35,14±1,95 66,1±2,5	201,2±10,8
	После БТ	54,0±6,1	178,2±6,2	29,5±1,2* 72,1±2,3	167,3±12,6
Больные с первичным билиарным циррозом печени	До РА	136,1±27,4	158,3±4,6	80,3±36,4 86,1±6,3	178,1±14,0
	После РА	103±20,8	182,3±4,6	78,8±32,1 86,1±5,2	165,2±16,4
	До БТ	141,3±4,5	182,3±10,8	94,8±15,2 73,5±1,9	188,7±14,3
	После БТ	127,6±6,1	171,4±3,9	72,6±12,3 72,1±2,3	180,2±15,0

Примечание: \* - достоверно при  $p < 0,05$ .

Уменьшение активности аминотрансфераз в группе больных ХВГ с умеренной и выраженной активностью было более существенным у больных, в схему лечения которых входил Реамберин. В группе больных ХВГ на стадии цирроза печени и больных первичным билиарным циррозом печени так же наблюдалась положительная динамика АЛАТ, АсАТ по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию (Табл. 37). Изменения реологических свойств крови на фоне терапии Реамберином имеют неоднозначный характер: у больных ХВГ с минимальной активностью и больных билиарным циррозом печени не наблюдалось изменений, у больных с ХВГ с умеренной и выраженной активностью, фиброзированием и у больных ХВГ на стадии цирроза печени наблюдалась тенденция к гипокоагуляции, выражающаяся снижении протромбинового индекса с 84,3 до 72,6% ( $p < 0,05$ ), удлинением протромбинового времени с 15,6 до 17,2 с ( $p < 0,05$ ): увеличением времени образования сгустка крови с 5 мин 41 с до 6 мин 9 с ( $p < 0,05$ ), повышением фибринолитической активности. Наблюдаемая гипокоагуляция устранялась изменением схемы лечения Реамберином: препарат назначался через день в той же -дозе. Использование Реамберина через день в терапии больных ХВГ с умеренной активностью приводило к повышению показателей протромбинового индекса, уменьшению протромбинового времени, времени образования сгустка крови.

В группе больных с хроническим вирусным гепатитом (таблицы 39, 40) минимальной и умеренной активности при интоксикации до инфузионной терапии Реамберином наблюдался высокий уровень молекул средней массы и олигопептидов в плазме крови. После инфузии Реамберина нормализация индекса интоксикации плазмы наблюдалась к 10 дню терапии. В группе с базисной терапией динамика снижения уровня индекса интоксикации организма была меньше. Этот эффект на фоне лечения Реамберином, очевидно, связан как с усилением выведения ОЦК и стимуляции диуреза, так и за счет активации метаболизирующей активности печени под действием янтарной кислоты. Характерно, что в группах с интоксикацией на фоне цирроза печени динамика снижения молекул средней массы, олигопептидов и самого индекса эндогенной интоксикации имела сопоставимый уровень, что, очевидно, связан с уменьшением метаболизирующей функции печени за счет разрастания фиброзной ткани при циррозе и получения детоксицирующего эффекта в большей степени за счет стимуляции диуреза.

**Таблица 32. Показатели эндогенной интоксикации в группах ХВГ**

Показатели интоксикации	Группа больных			
	Группа с Реамберином (n=22)		Группа с базисной терапией (n=22)	
	До исследования	10-е сутки	До исследования	10-е сутки
Молекулы средней массы, у.е.	31,8±4,3	24,9±1,9*	34,5±8,3	32,7±1,2
Олигопептиды, мг/л	1510±87	345±10*	1640±160	1080±110
Индекс эндогенной интоксикации по Малаховой	51,2±0,3	20,1±0,1	58,6±0,4	38,2±0,7

Примечание:

\* – достоверно  $p < 0,05$ .

**Таблица 33. Показатели эндогенной интоксикации в группе с предциррозной формой ХВГ и циррозом печени**

Показатели интоксикации	Группа больных			
	Группа с Реамберином (n=22)		Группа с базисной терапией (n=22)	
	До исследования	10-е сутки	До исследования	10-е сутки
Молекулы средней массы, у.е.	45,8±5,1	39,6±1,9*	54,5±9,1	46,7±1,2
Олигопептиды, мг/л	1671±96	1545±12*	1640±123	1610±110
Индекс эндогенной интоксикации по Малаховой	66,9±0,3	40,8±0,1	68,6±0,4	45,2±0,7

Примечание:

\* – достоверно  $p < 0,05$ .

Таким образом, Реамберин, обладая дезинтоксикационным действием при хронических заболеваниях печени, способствует снижению цитолиза и эндогенной интоксикации.

## **ЭФФЕКТ РЕАМБЕРИНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ**

Важным аспектом является токсическое поражение печени и, в первую очередь, связанное с парентеральным употреблением наркотиков (Власов Н.Н. и др., 1997; Пригожина В.К. и др., 1997; Соринсон С.Н., 1995). Если наркоманию рассматривать сугубо с медицинской точки зрения, то поражение печени, включая ВГ и ВИЧ-инфекцию, относятся к главным ее "осложнениям" (Власов Н.Н. и др., 1997). Потребление наркотиков сопровождается поражением печени, почек, иммунной системы и других органов и тканей. Кроме того, ряд факторов сопутствует наркомании и одновременно, таким образом, становятся ко-факторами поражения печени. В первую очередь это относится к алкоголю, злоупотребление которым сочетается с наркоманией в 80% случаев, по данным зарубежных авторов, а также плохое питание и токсические примеси кустарных наркотиков (Власов Н.Н. и др., 1997). Общеизвестно, что именно среди наркоманов с парентеральным путем введения наркотиков, резко возросла частота заболеваемости ВГ и СПИДом.

Показано, что маркеры ВГВ среди наркоманов обнаруживаются в 44,4-77,4% случаев, острых и хронических форм ВГС - 38-52% (Власов Н.Н. и др., 1977; Пригожина В.К. и др., 1977). Вирусный гепатит D часто встречается (Швеция, Испания) почти исключительно среди наркоманов. Клинически такие ВГ протекают крайне тяжело с поражением различных органов, нередко с развитием ОПН. Недостаточность печеночного кровотока, обусловленная интоксикацией и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вместе с нарушениями микроциркуляции и снижением кислородной емкости приводит к гипоксии гепатоцитов. При ВГ, в сочетании с эндогенными интоксикациями (ЭИ) наркотиками, активации ПОЛ в мембранах митохондрий приводит к нарушению проницаемости и гибели клеток. Кроме того, нарушается окислительное фосфорилирование, уменьшается синтез АТФ и креатинфосфата (Brass С.А. et al., 1995).

Частота возникновения и тяжесть клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов постгипоксических расстройств тканевого метаболизма при критических состояниях, зависят от неспецифической резистентности организма и в первую очередь – от резистентности к гипоксии. В связи с этим необходимо использование в комплексной терапии таких больных препаратов с антиоксидантной, антигипоксантаминой активности, гепато- и нефропротекторными свойствами.

В настоящее время в клинической практике в качестве биологически активных веществ с широким фармакологическим спектром действия применяют соединения янтарной кислоты (Ивницкий Ю.Ю. и др., 1998; Кондрашова М.Н., 1996; Малюк В.И. и др., 1979; Косенко Е.А., 1994).

Цель исследования – изучение переносимости и клинической эффективности реамберина при тяжелых формах вирусных гепатитов и экзоэндогенных интоксикациях, обусловленных употреблением наркотиков.

Работа проводилась в отделениях для больных вирусными гепатитами и реанимации инфекционной больницы г. Великий Новгород, которые являются клинической базой кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней НовГУ (зав. кафедрой - профессор Г.С. Архипов).

Под наблюдением находились 51 больной различной формы ВГВ и ВГС в возрасте от 18 до 25 лет. Больные распределены на три группы:

1 группа – 24 больных ВГ, получавших реамберин (Р);

2 группа – 12 больных сходными формами ВГ на фоне БТ;

3 группа – 12 больных, получавших Р в комплексной терапии тяжелых и крайне тяжелых форм ВГ, протекавших у наркоманов (наличие экзоэндогенной интоксикации).

Все больные обследованы клинически, биохимически (определяли содержание билирубина, АлАТ и АсАТ, показатели тимоловой пробы, холестерина, желчных кислот).

Содержание металлоферментов (трансферрина – ТФ и церрулоплазмина – ЦП) в сыворотке крови больных определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини (1965).

Ниже приведен анализ результатов обследования больных 1 и 2 групп. Приводим клиническую характеристику больных 1 группы: 5 – имели ОВГВ желтушный вариант, среднетяжелое течение; 3 – ОВГВ желтушный вариант с холестатическим синдромом, среднетяжелое течение; 1 случай – ОВГВ желтушный вариант, тяжелое течение; 9 – ОВГВ на фоне хронического ВГС, в т.ч. 7 – среднетяжелое и 2 – тяжелое течение; 3 случая хронического ВГВ (1 – в стадии цирроза с портальной гипертензией, 1 – осложненный хроническим панкреатитом, 1 – на фоне токсического гепатита).

2 больных с ВГ неуточненной этимологии, в т.ч. 1 – среднетяжелого и 1 – тяжелого течения, 1 случай хронического аутоиммунитета гепатита с высокой степенью активности и фиброза. На момент начала терапии Р у 12 больных ВГ отмечалось нарастание клинической симптоматики заболевания, состояние 6 пациентов было стабильно, у 6 наметилось некоторое улучшение.

300-400 мл 1,5% раствора реамберина применяли внутривенно капельно (медленно) один раз в день на фоне базисной терапии у 18 больных ВГ в 1-10 дни желтушного периода (или обострения), 6 больным – в период 14-20 дней желтухи. курс лечения составил 3-5 дней, 3 больным реамберин вводили 7-9 дней подряд. Все пациенты переносили инфузии Р хорошо, аллергических реакций не было.

На фоне Р быстрее проходили основные симптомы интоксикации (анорексия, тошнота, слабость, нарушение сна), менее продолжительной была желтуха, проходили боли в правом подреберье, и уменьшались размеры печени. Положительная клиническая динамика на фоне применения Р отмечена у 50-82% больных.

Отмечена более ранняя положительная динамика биохимических показателей. Так, после Р уровень билирубина понизился ниже 100 мкмоль/л у 12 человек, а высокие уровни билирубина остались лишь у 6 больных (18 – до начала лечения Р). Существенно снизились значения АлАТ у 12 из 18 больных (63%), показатели тимоловой пробы у 40% лиц.

При изучении содержания сывороточных металлопротеидов в динамике отмечено достоверное нарастание трансферрина после Р по сравнению с контрольной группой больных. Известно, что снижение уровня ТФ (наряду с лактоферрином) характеризуют состояние неспецифической резистентности организма. В то же время регистрировалось более значительное снижение медь-содержащего белка ЦП ( $p < 0,05$ ), что указывает на уменьшение напряжения ферментативного звена антиоксидантной системы, которое включается в работу при значительном оксидативном стрессе. Таким образом, применение Р при лечении ВГВ и ВГС повышает антиоксидантный потенциал крови, что говорит о специфическом антиоксидантном действии препарата.

Важно отметить, что после курса Р применение глюкокортикоидов потребовалось у 6 больных тяжелыми формами ВГ (24%), в то же время как во 2 группе (клинического контроля) глюкокортикоиды использовались в 30% случаев. Этим подчеркивается выраженное дезинтоксикационное действие Р. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была достоверно короче в группе 1 (лечение Р), чем во 2 группе больных, получавших только БТ (33.6 дня и 40 дней соответственно,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 34. Динамика основных клинических симптомов больных вирусными гепатитами, получавших реамберин**

Синдромы (n=24)	Число больных с наличием симптомов		Положительная динамика (%) симптомов после терапии
Желтуха			67 %
- наблюдалась	-	-	
- субъиктеричность	1	2	
- умеренная	12	9	
- выраженная	11	10	3
Анорексия			68 %
- не наблюдалась	16	19	
- невыраженная	3	3	
- выраженная	5	2	
Тошнота, рвота			82 %
- не было	15	22	
- невыраженная	4	-	
- выраженная	5	2	

Синдромы (n=24)	Число больных с наличием симптомов		Положительная динамика (%) симптомов после терапии
Боль в правом подреберье			
- не было	13	21	62 %
- невыраженная	7	2	
- выраженная	3	1	
- очень сильная	1	-	
Гепатомегалия			
- не было	3	9	67 %
- невыраженная	6	8	
- выраженная	11	6	
- значительная	4	1	
Слабость			
- не было	15	20	67 %
- невыраженная	7	3	
- выраженная	2	1	
Нарушение сна			
- не было	20	22	50 %
- незначительное	3	2	
- выраженное	1	-	

**Таблица 35. Динамика биохимических показателей у больных вирусными гепатитами при лечении реамберином**

Показатели	Число больных		Положительная динамика (%) симптомов после терапии
	До лечения	после лечения	
Билирубин (n=19)			
- норма	-	-	60 %
- до 100 мкмоль/л	1	13	
- 100-200	13	4	
- более 200	5	2	
АлАТ (n=18)			
- норма	-	-	63 %
- до 10 мкмоль/л	5	4	
- 11-20	-	13	
- 21 и более	13	1	
Тимоловая проба (n=19)			
- норма (до 5 усл.ед.)	1	2	40 %
- 6-10	2	3	
- 11-15	5	6	
- 16 и более	8	5	

**Таблица 36. Уровень трансферрина и церулоплазмينا в сыворотках крови больных гепатитами, получавших реамберин**

Содержание металлопротеидов (норма у доноров)		Вид терапии и число больных	
		Реамберин (n=24)	Базисная терапия (n=15)
Трансферрин (2,344±0,048 г/л)	до лечения (1)	1,200±0,020	1,243±0,024
	после лечения (2)	2,000±0,010	1,684±0,022
	2 - 1 (%) **	+40 %*	+26,1 %
Церулоплазмин (0,398±0,015 г/л)	до лечения (1)	0,522±0,011	0,523±0,020
	после лечения (2)	0,416±0,006	0,475±0,022
	2 - 1 (%) **	- 20,3 %	- 9,1 %

Обозначения:

\* –  $p < 0,05$  в группе сравнения;

\*\* – разница между показателями двух обследований;

+/- – увеличение (уменьшение) показателя.

Таким образом, применение Р в комплексное терапии острых и хронических форм ВГВ и ВГС способствовало более быстрой положительной клинико-лабораторной динамике по сравнению с больными контрольной группы, что обосновывает необходимость использования инфузий 1,5% раствора реамберина при лечении данных групп больных.

Известно, что тяжелые формы ВГ на фоне длительного применения наркотиков сопровождаются полиорганными нарушениями, имеющими различную клиническую картину. Такие больные нередко требуют интенсивных методов ведения в специализированных отделениях реанимации с использованием глюкокортикостероидов. Несмотря на интенсивную терапию в полном объеме летальность среди таких тяжелых больных и сегодня значительная.

Приводятся материалы по лечению 12 тяжелых больных ВГ с токсическим поражением печени, обусловленным парентеральным употреблением некачественного героина и его суррогатов. Клиническая характеристика больных: 2 больных ВГВ+С, осложненных токсическим поражением печени, крайне тяжелое течение, печеночная энцефалопатия 3-4 степени, 4 больных ВГВ+С, осложненных токсическим поражением печени, тяжелое течение, 5 – ВГВ тяжелое течение, в 3 случаях осложненных токсическим поражением печени. Один случай хронического аутоиммунного гепатита, высокой степени активности и фиброза, синдром "малой печеночной недостаточности".

Курс 1,5% раствора реамберина составлял от 3 до 12 дней (в среднем 5 дней). Препарат назначался внутривенно капельно на фоне базисной терапии при нарастании симптомов эндотоксикоза, во всех случаях состояние больных требовало применения гормонов.

В 2 случаях печеночной комы курс терапии начинался в острейший период заболевания и продолжается от 8 до 12 дней. Отменяли реамберин на фоне стабилизации клинического состояния. Продолжительность комы была 3 и 7 суток. Реамберин входил в состав полномасштабной интенсивной терапии (основным методом детоксикации было частичное заменное переливание крови, соответственно 3 и 6 раз).

В остальных случаях клиническими симптомами оценки эффективности Р служили классические признаки интоксикации (анорексия, тошнота, рвота, слабость, нарушение сна). Динамика выраженности симптомов интоксикации на фоне лечения Р представлена в таблице 44. Видно, что интенсивность интоксикации значительно уменьшилась под влиянием терапии реамберином. Следует отметить, что после курса лечения состояние тяжелых больных значительно улучшилось. Так, аппетит нормализовался у 70% (улучшился у 30%), тошнота и рвота исчезли у 88% (стали менее выражены у 12%) больных. Слабость исчезла у 75% (менее выражена у 25%), сон нормализовался у всех больных.

**Таблица 37. Влияние реамберина на выраженность синдрома интоксикации**

Симптомы интоксикаций, выраженность	Выраженность симптомов и число больных							
	до лечения (n=10)				после лечения (n=10)			
	+++	++	+	-	+++	++	+	-
Анорексия	1	4	2	3	-	-	2	8
Тошнота, рвота	1	5	2	2	-	-	2	8
Слабость	1	3	4	2	-	-	1	9
Нарушение сна	-	2	2	6	-	-	-	10

Достоверным было снижение уровня билирубина после курса реамберина. Как известно, высокие концентрации билирубина (особенно свободной фракции) обуславливают выраженность токсического поражения различных органов у больных ВГ. Под влиянием инфузий Р гипербилирубинемия имела положительную динамику снижения у 82% больных, повышение билирубина было у 9% и без динамики показатели билирубина сохранялись у 9% лиц.

**Таблица 38. Влияние реамберина на уровень билирубина  
больных с тяжелыми токсикозами**

Уровень билирубина сывороток крови (мкмоль/л)	Число обследованных больных	
	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)
более 400	2	1
300 - 400	3	1
200 - 300	7	3
100 - 200	-	3
менее 100	-	4

Таким образом, на фоне применения реамберина достоверно улучшались клинические и биохимические показатели у больных ВГ с тяжелым проявлением экзо-, эндотоксикоза, обусловленного употреблением героина и его суррогатов.

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ С ВЫРАЖЕННЫМИ СИМПТОМАМИ ИНТОКСИКАЦИИ**

Для решения вопроса об эффективности инфузионного раствора препарата Реамберин в лечении больных острыми вирусными гепатитами в клиническом отделе НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, на базе инфекционной клинической больницы N 1 г. Москвы в течение 1999 г. были проведены контролируемые рандомизированные исследования.

Под наблюдением находился 71 пациент с острым вирусным гепатитом. Диагноз устанавливали на основании клинико-эпидемиологических, биохимических и специфических серологических данных.

Все больные были разделены по случайному признаку (использовался принцип алфавита) на две группы. Испытуемую группу составили 40 больных, получавших Реамберин. Из них у 16 человек был диагностирован гепатит В, у 3 - гепатит С, у 4 - гепатит В+С, у 1 гепатит А+В+С, у 1 - гепатит А+С, у 2 - В+Д, у 3 - вирусный гепатит недифференцированный. Группу сравнения составил 31 пациент. Больным этой группы вводился физиологический раствор. В группе сравнения гепатит А был диагностирован у 4 человек, гепатит В - у 16, гепатит С - у 2, гепатит В+С - у 5, гепатит В+ С+Д - у 3 и вирусный гепатит недифференцированный - у 1 больного. Больные в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, формам тяжести гепатита и сопутствующим заболеваниям. В испытуемой группе были мужчины в возрасте от 17 до 35 лет, средний возраст составил  $24,2 \pm 2,4$  года, в группе сравнения - мужчины в возрасте от 16 до 41 года, средний возраст -  $23,4 \pm 1,7$  года. У всех пациентов в анамнезе имело место употребление наркотических средств (в 85% случаев героин) в среднем в течение  $24,6 \pm 7,4$  месяцев.

По выраженности симптомов интоксикации у больных была диагностирована среднетяжелая форма острого вирусного гепатита (желтушный вариант), как в испытуемой группе, так и в группе сравнения.

Реамберин назначался больным внутривенно, вводился капельно в количестве 400 мл один раз в сутки в течение 5 дней, в отдельных случаях до 10 дней (в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома и характера заболевания).

Пациенты группы сравнения получили симптоматическую терапию, включая физиологический раствор (0,9% раствор хлорида натрия) в количестве

400 мл внутривенно. Схема применения физиологического раствора бала аналогичной Реамберину.

Больные подвергались обследованию по единой программе: клинически оценивались выраженность синдрома интоксикации, определялись специфические маркеры вирусных гепатитов А, В, С и Д. Проводились общепринятые биохимические тесты: количественное определение билирубина, активность АсАТ и АлАТ (кинетическим методом), тимоловая проба, холестерин, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, протромбиновый индекс, общий белок, калий и натрий в сыворотке крови. У всех больных определяли гематологические показатели, общий анализ мочи. Комплексное клиничко-лабораторное обследование проводилось до начала лечения, на следующий день после окончания курса лечения и перед выпиской из стационара.

Основными критериями клинической оценки лечебной эффективности препарата явились сроки сокращения длительности основных симптомов интоксикации, а также темпы снижения в сторону нормализации биохимических показателей за период лечения Реамберином.

Одновременно учитывалась возможность появления побочных реакций.

В испытываемую группу вошли 27 пациентов, которым вводился внутривенно Реамберин в количестве 400 мл ежедневно в течение 5 дней в отдельных случаях в течение 10 дней (в зависимости от состояния больных и динамики обратного развития симптомов). Группу сравнения составил 31 пациент. Больным этой группы ежедневно вводили 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия по той же схеме, что и Реамберин.

Результаты клинических наблюдений, биохимических и гематологических исследований в испытываемой группе больных и соответствующей группе сравнения представлены в таблицах 46, 47, 48.

В результате проведенных испытаний установлено, что такие симптомы интоксикации как слабость и анорексия существенно быстрее исчезали у больных, получавших реамберин и держались на 1,7 - 2,7 дней короче, чем в группе сравнения. Так, слабость регистрировалась в течение  $2,5 \pm 0,3$  дня в испытываемой группе против  $5,2 + 0,6$  дня в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), анорексия -  $2,5 + 0,3$  дня и  $4,2 \pm 0,7$  дня, соответственно ( $p < 0,05$ ). Улучшение наступило у всех больных и синдром интоксикации был ликвидирован.

Биохимические показатели у больных, которым вводился Реамберин, имели благоприятную тенденцию к нормализацию, хотя статистически существенных различий с группой сравнения непосредственно после окончания лечения не установлено.

Благоприятная динамика клиничко-биохимических показателей у больных, леченных реамберином, привела к более быстрому выздоровлению и достоверному снижению длительности койко/дня в испытываемой группе по сравнению с группой сравнения ( $18,8 \pm 1,8$  и  $27,6 \pm 1,7$ , соответственно,  $p < 0,001$ ). Каких-либо отклонений в клинических анализах периферической крови, общих

анализах мочи как во время лечения реамберином, так и после его окончания, не установлено. Уровень калия и натрия в сыворотке крови находился в нормальных пределах и не претерпевал существенных изменений.

**Таблица 39. Влияние Реамберина на длительность симптомов интоксикации у больных острыми вирусными гепатитами**

Симптомы	Испытуемая группа (n=27)		Группа сравнения (n=31)	
	Частота %	Длительность в днях (M±m)	Частота %	Длительность в днях (M±m)
Слабость	93	2,5±0,3 **	94	5,2±0,6 **
Анорексия	93	2,5±0,3 *	87	4,2±0,7 *
Тошнота	70	1,3±0,5	74	2,1±0,3
Головная боль	11	1,8±0,1	16	2,0±0,1
Головокружение	4		6	1,3±0,3
Койко/день	18,8±1,8 **		27,6±1,7 **	

Статистически достоверные различия:

\* –  $p < 0,05$ ;

\*\* –  $p < 0,001$ .

**Таблица 40. Влияние Реамберина на динамику биохимических показателей крови у больных острыми вирусными гепатитами**

Наименование показателя	Испытуемая группа (n=27)		Группа сравнения (n=31)	
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)
Билирубин общий (мкмоль/л)	194,04±11,3	80,85±9,9	225,2±18,9	119,32±17,1
АсАТ (мкмоль/мин.л)	1299,85±126,0	452,22±58,7	1624,45±185,3	519,7±40,5
АлАТ (мкмоль/мин.л)	2019,29±157,6	862,55±107,9	2326,71±201,9	915,84±125,5
Гаммаглутамил-транспептидаза (мкмоль/мин.л)	180,77±26,9	163,44±23,1	222,53±25,9	218,54±46,4

Наименование показателя	Испытуемая группа (n=27)		Группа сравнения (n=31)	
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)
Щелочная фосфатаза, ед.	184,3±10,9	162,72±12,5	233,0±31,0	176,21±17,2
Холестерин, ммоль/л	3,3±0,3	4,2±0,3	3,7±0,3	3,8±0,4
Натрий, ммоль	140,2±1,4	143,2±1,8	141,8±1,8	146,2±2,0
Калий, ммоль	4,4±0,6	5,4±0,1	4,6±0,2	4,9±0,9
Протромбиновый индекс, %	79,2±0,9	86,9±0,8*	69,2±1,2	77,3±0,9*
Тимоловая проба, ед.	39,1±2,8	32,0±2,3	42,6±1,2	32,7±3,7
Общий белок (г/л)	78,3±2,7	79,4±0,6	79,8±0,9	80,0±0,4

\* - статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 41. Влияние Реамберина на показатели периферической крови у больных острыми вирусными гепатитами**

Параклинические показатели	Испытуемая группа (n=27)		Группа сравнения (n=31)	
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)
Гемоглобин, г/л	149,0±4,7	152,0±2,8	151,0±3,7	154,0±4,2
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,4±0,3	4,2±0,5	4,3±0,2	4,4±0,7
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,2±1,7	5,4±0,9	5,4±1,2	6,2±1,6
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	257,0±12,3	261,5±11,7	241,5±14,2	258,9±10,4

Переносимость Реамберина была хорошей. Только в одном случае у пациента появились высыпания на кожных покровах по типу крапивницы,

сопровождавшиеся выраженным зудом кожи. Эти явления купировались после отмены реамберина на фоне приема антигистаминного препарата.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что внутривенное капельное введение Реамберина в количества 400 мл в течение 5 дней больным с желтушным вариантом острым вирусным гепатитом с явлениями интоксикации, независимо от этиологии, выявило дезинтоксикационный эффект, что привело к достоверному уменьшению продолжительности симптомов интоксикации по сравнению с группой сравнения, и обеспечивало благоприятное течение болезни со снижением уровней билирубинемии и гиперферментемии и способствовало ускорению выздоровления.

Переносимость Реамберина хорошая, он не вызывает токсических реакций местного и общего характера. Однако в отдельных случаях (3,7 %) возможно возникновение пятнисто-папулезных высыпаний на кожных покровах, которые носили переходящий характер и купировались антигистаминными препаратами.

Инфузионный раствор Реамберина может быть рекомендован для лечения больных острыми вирусными гепатитами с выраженными признаками интоксикации в качестве дезинтоксикационного средства.

## **ВЫВОДЫ**

1. Инфузии 1,5% раствора реамберина хорошо переносятся больными с различными формами вирусных гепатитов В и С (аллергических реакций не было). Отмечено высокая терапевтическая эффективность реамберина в комплексной терапии тяжелых больных ВГ: препарат обладает выраженными дезинтоксикационными, антиоксидантными, гепато- и нефропротекторными свойствами. Выявлено сокращение сроков госпитализации и уменьшение числа случаев использования гормонов у пролеченных больных по сравнению с группой клинического контроля.
2. Реамберин способствовал быстрой нормализации основных биохимических показателей у больных ВГ. Достоверно повышался антиоксидантный потенциал сыворотки крови, возрастала неспецифическая резистентность организма.
3. Использование реамберина в комплексной терапии тяжелых больных ВГ наркоманов сопровождалось отчетливым дезинтоксикационным эффектом с благоприятным исходом крайне тяжелых состояний (печеночной комы).
4. Реамберин рекомендуется включать как обязательное патогенетическое средство в комплексную терапию тяжелых больных различными формами ВГВ и ВГС, а также больных с признаками полиорганных поражений вследствие экзо-, эндогенного токсикоза.

# ГЛУТОКСИМ®



## Новый метаболический иммуномодулятор и детоксикатор

Глутоксим, или бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль, представляет собой прозрачный бесцветный раствор в ампулах по 1-2 мл 1 и 3% раствора.

Глутоксим является метаболическим иммуномодулятором, в нормальных клетках иммунной и кроветворной системы активирует эндогенную продукцию интерлейкинов и гемопоэтических факторов (IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN; GM-CSF и эритропоэтина), а также воспроизводит эффекты IL-2. Глутоксим оказывает позитивный эффект на нормальные клетки организма и активирует процесс элиминации дефектных клеток (опухолевых, пораженных вирусами и пр.). Активирует процессы фагоцитоза, пролиферации и дифференцировки преимущественно Т-лимфоцитов в условиях иммуносупрессии, активирует пролиферацию и дифференцировку клеток гемопоэтической ткани и усиливает процессы эритро-, лимфо-, гранулоцито- и моноцитопоэза; активирует фагоцитоз, запускает апоптоз-индуцирующие механизмы в клетках при онкозаболеваниях.

Глутоксим вводится внутривенно, внутримышечно и подкожно, при внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет 90%. Он подвергается быстрому захвату органами (максимально – печенью, почками и органами иммуногенеза и гемопоэза), метаболизирует в клетках организма до аминокислот и меркаптопуриновых кислот, метаболиты выводятся через почки.

### *Показания к применению:*

- онкозаболевания: в качестве препарата иммунологического сопровождения комбинированной противоопухолевой терапии (химиотерапия, лучевая терапия), повышающего чувствительность опухолевых клеток к терапии, в том числе при развитии их резистентности; для снятия токсических проявлений химиотерапии; при инкурабельных случаях - для повышения качества жизни и снижения динамики прогресса опухоли;
- инфекционные заболевания различной этиологии и локализации: бактериальные и кокковые инфекции; хламидиоз; вирусные заболевания;
- заболевания ЛОР-органов: ринит, фарингит, тонзиллит, синусит, отит, мастоидит, заглоточный и перитонзиллярный абсцессы, вестибулит и др;
- острые и хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей;
- заболевания желудочно-кишечного тракта: воспалительные процессы ротовой полости, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, воспалительные процессы кишечника, болезни печени и поджелудочной железы, перитонит;
- заболевания мочевыводящей системы и женских тазовых органов;
- туберкулез: активный туберкулез легких, плевры, внелегочной локализации,

полиорганный туберкулез; противорецидивные курсы противотуберкулезной химиотерапии при затихающем и неактивном туберкулезе;

- хирургические заболевания: с целью профилактики и лечения хирургической инфекции;
- заболевания кожи: псориаз, атопические дерматиты и др.;
- для повышения устойчивости организма к разнообразным патологическим воздействиям – инфекционным агентам, химическим, физическим и др.

Способ применения и дозы зависят от особенностей течения заболевания. Суточная доза вводимого препарата может составлять от 5 мг/сут (педиатрия, профилактическое введение) до 120-150 мг/сут (внутрипузырное, внутripеченочное введение). По большинству показаний глутоксим вводят ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в составе комбинированной терапии на протяжении всего курса лечения. Рекомендуются дозы могут быть увеличены до 30 мг/сут в зависимости от тяжести и хронизации процесса. Затяжные и хронические заболевания требуют длительного – до 2,5-6 мес – применения препарата. В тяжелых случаях, при развитии метаболических нарушений или синдрома интоксикации применение глутоксима целесообразно в дозе 30-60 мг (1-2 мл 3% раствора). При регионарном или локальном применении глутоксима достигается наиболее выраженное потенцирование противоопухолевого эффекта химиотерапии. Разовая доза глутоксима, вводимого в плевральную полость, мочевого пузыря, может достигать 120 мг, в печеночную артерию – до 150 мг. При затяжных и тяжелых формах острого вирусного гепатита В, В+D препарат применяют в дозах 20-30 мг /сут в/в на фоне стандартной терапии, продолжительность курса –30 дней. При хронических вирусных гепатитах В, С, микст-гепатитах глутоксим применяют в дозе 10 мг/сут, курс 30 дней. Затем продолжают курс лечения от 2 до 6 мес в дозе 30 мг/сут в/м через день. При высокой вирусной нагрузке применяют в сочетании с противовирусными препаратами прямого действия.

Глутоксим не токсичен, не вызывает существенных побочных реакций. У отдельных больных может наблюдаться незначительное повышение температуры (до 37-38°C), болезненность в месте введения препарата. При плохой субъективной переносимости подобной болезненности глутоксим вводят вместе с 1-2 мл 0,5% раствора новокаина.

Применение препарата противопоказано в случаях возникновения индивидуальной переносимости. В связи с отсутствием данных о безопасности применения не рекомендуется использование препарата во время беременности

Нежелательные взаимодействия с другими лекарственными препаратами не зафиксированы.

Препарат хранят в защищенном от света месте, при температуре 4-6°C

Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача

Производитель: ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия

**Для получения более подробной информации  
о препарате Глутоксим обращайтесь по адресу:**

**49044, г. Днепропетровск, пл. Октябрьская, 4;  
ООО «Аптеки медицинской академии»,  
тел/факс (056) 370-24-91,  
[www.ama.dp.ua](http://www.ama.dp.ua)**