

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ РЕМАКСОЛА И ЭССЕНЦИАЛЕ Н ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

В. Ф. Павелкина, Ю. Г. Ускова¹

Целью исследования явилось сравнительное изучение дезинтоксикационной эффективности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) с минимальной и умеренной активностью. Проведен анализ результатов лечения 94 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С. Пациенты рандомизированы на 2 группы: пациенты основной группы (48 больных) в составе комплексной терапии получали препарат ремаксол внутривенно капельно со скоростью 40 – 60 кап/мин в суточной дозе 400 мл в течение 10 дней ежедневно, больные группы сравнения (46 человек) – эссенциале Н внутривенно струйно в суточной дозе 5 мл в течение 10 дней ежедневно. Эффективность лечения оценивали по комплексу клинико-лабораторных данных: динамике клинической симптоматики, уровню молекул средней массы (МСМ), общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА), связывающей способности альбумина (ССА), индексу токсичности (ИТ) и критериям интоксикации (КИ). Препарат ремаксол более эффективно купировал ведущие клинические синдромы болезни – астеновегетативный, диспепсический (по показателям продолжительности общей слабости, быстрой утомляемости, сухости во рту и длительности тошноты) и интоксикационный синдром, что подтверждалось более значительным снижением уровня МСМ (МСМ₂₅₄ на 28,71 %, и МСМ₂₈₀ – на 17,1 %) и показателей индекса токсичности (на 66,15 %) и критериев интоксикации (снижение КИ₁ наблюдалось на 35,45 %, КИ₂ – на 26,23 %, КИ₃ – на 30,04 %, $p < 0,001$). Включение ремаксола в схемы лечения больных ХВГ следует считать патогенетически обоснованным, клинически оправданным и перспективным.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты В и С; интоксикационный синдром; ремаксол; эссенциале Н.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) остаются актуальной проблемой здравоохранения в связи с их широким распространением, а также неблагоприятными исходами заболевания [8, 12].

Одним из важнейших компонентов клиники ХВГ является интоксикационный синдром (ИС), развитие которого обусловлено многочисленными факторами. Поскольку ведущей функцией печени является детоксикационная, поэтому при развитии патологии органа происходит накопление в организме эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального или патологического обмена веществ или клеточного реагирования. Особое место в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) принадлежит микробному фактору, в частности, их экзо- и эндотоксинам. Основную роль при этом, как доказано в последнее время, играют липополисахариды грамотрицательной микрофлоры кишечного биоценоза. В физиологических условиях через печень проходит около 95 % кишечных липополисахаридов, где они практически пол-

ностью элиминируются системой купферовских клеток. При хронической патологии печени кооперативное взаимодействие клеточных популяций, участвующих в детоксикации, нарушается, что приводит к системной эндотоксинемии [1, 15, 20, 22].

Большое значение в формировании синдрома ЭИ играет активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран. Чрезмерная перекисная окислительная модификация мембранных липидов, обусловленная выработкой свободных радикалов, в частности, активных форм кислорода, является одним из универсальных механизмов повреждения и гибели гепатоцитов. Продукты ПОЛ связываются альбумином сыворотки крови, поэтому его можно рассматривать в качестве одного из антиоксидантных факторов, лимитирующих перекисные процессы [2, 17, 19].

В литературе имеются единичные работы, в которых для выявления степени ЭИ у инфекционных больных проводили определение в крови молекул средней массы (МСМ), продуктов ПОЛ и альбуминовые тесты [9]. Однако определение МСМ отражает в основном уровень токсемии, а не сам процесс эндогенной интоксикации. Исследовать ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов помогают альбуминовые тесты, так как снижение содержания белков в сыво-

¹ ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Медицинский институт, 430032, Саранск, ул. Ульянова, 26А, Российская Федерация.

ротке крови является важным показателем интоксикации организма. Значительная часть циркулирующих в крови токсических продуктов метаболизма находится не в свободном состоянии, а связана с альбумином, что снижает их токсичность. Интенсивная лигандная нагрузка молекул альбумина приводит к изменению его структуры и связывающей способности. О выраженности ЭИ можно судить по эффективной концентрации альбумина, которая снижается после того, как токсины займут центры связывания в молекуле альбумина, что приводит к ослаблению его детоксикационных свойств [2].

Исследования альбуминовых тестов (общая и эффективная концентрация альбумина – ОКА и ЭКА, связывающая способность альбумина – ССА, индекс токсичности – ИТ) при вирусных гепатитах единичные [10, 17].

Клиническое течение фульминантной формы острых вирусных гепатитов В и D приводит к резкому снижению показателей связывающей способности молекулы сывороточного альбумина и возрастанию ИТ. Характер и выраженность этих показателей коррелирует с тяжестью клинического течения заболевания и уровнем интоксикационного синдрома [5].

Комплексная оценка ИС могла бы прояснить некоторые стороны патогенеза ХВГ, способствовать более объективной оценке степени тяжести, полноты выздоровления и уточнить назначение патогенетических средств.

При хронической патологии печени патогенетически обоснованным является применение лекарственных препаратов, обладающих не только гепатопротекторным, но и дезинтоксикационным действием. Эти свойства выявлены у препаратов, созданных на основе янтарной кислоты [3, 4, 10, 18, 19]. По современным представлениям о патогенетической метаболической терапии, кроме янтарной кислоты, в состав комбинированных средств целесообразно включать предшественники макроэргов, незаменимые аминокислоты и соединения, корригирующие окислительно-восстановительные процессы. Этим требованиям отвечает инфузионный раствор – ремаксол (ООО “НТФФ “ПОЛИ-САН”, Санкт-Петербург) [4].

Гепатопротекторная эффективность ремаксоло доказана в доклинических и клинических исследованиях [4, 12, 13, 18, 19]. В работах последних лет показано, что ремаксол оказывает дезинтоксикационное действие [8, 10, 13, 18]. Другими авторами выявлен дезинтоксикационный и антиоксидантный эффект ремаксоло [11, 19].

В качестве гепатопротекторов в России широко применяются препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды [7]. Есть работы, в которых показана эффективность детоксикации гепатопротекторами, в частности, эссенциале Н приводит к купированию интоксикационного синдрома, возникающего при химиотерапевтическом воздействии [6], при хронических вирусных гепатитах [10]. Доказана дезинтоксикацион-

ная активность эссенциальных фосфолипидов и при алкогольной болезни печени [16]. Однако, как показывают некоторые исследования, данная группа препаратов улучшает биохимические показатели, общее самочувствие больных, но в ряде случаев фосфолипиды могут индуцировать развитие холестаза [21].

В настоящее время актуальным является совершенствование диагностики и разработка эффективных методов терапии такого важного с практической точки зрения и универсального синдрома, как синдром ЭИ, который встречается на всех этапах прогрессирования всех без исключения заболеваний печени, не зависимо от их этиологии.

В эксперименте проведено сравнительное изучение гепатопротекторного действия ремаксоло, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулёзными препаратами, в котором была установлена способность исследуемых препаратов корригировать структурно-функциональные нарушения печени [14]. В доступной литературе мы не нашли информации об исследованиях по сравнительной дезинтоксикационной активности ремаксоло с эссенциале Н при ХВГ.

Целью исследования явилось сравнительное изучение дезинтоксикационной эффективности ремаксоло и эссенциале Н при ХВГ с минимальной и умеренной активностью.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано в динамике 94 пациента в возрасте от 21 до 60 лет (48 больных в основной группе, 46 – в группе сравнения) с ХВГ В и С, средний возраст в основной группе – $(47,35 \pm 1,37)$ лет, в группе сравнения – $(47,26 \pm 1,49)$ лет. В проводимом исследовании преобладали мужчины – 26 пациентов (54,17 %) в основной группе и 25 больных (54,35 %) в группе сравнения. Преобладающим диагнозом был ХВГ С – 42 пациента в основной группе (87,5 %) и 39 больных – в группе сравнения (84,78 %). Чаще встречался генотип 1в – 31 (73,81 %) и 32 пациента (82,05 %) в основной и группе сравнения соответственно. Генотип 2 и 3 встречались значительно реже – в основной группе у 11 больных (26,19 %) и в группе сравнения у 7 пациентов (17,95 %). ХВГ В диагностирован у 6 (12,5 %) и 7 пациентов (15,22 %), соответственно.

В исследование включались больные с ХВГ в возрасте 20 – 60 лет с подтвержденным диагнозом ХВГ В или С с цитолитическим синдромом (с минимальной и умеренной активностью), добровольно подписавшие информированное согласие, не имеющие тяжелой соматической патологии, не получавшие специфической противовирусной терапии. Из исследования исключались лица с нормальным уровнем аминотрансфераз, циррозом печени, противовирусной терапией в анамнезе или на момент осмотра, беременностью, периодом лактации, ВИЧ-инфекцией, тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации.

Степень активности ХВГ констатировали по данным ультразвукового сканирования печени, проводимого на аппарате SonoScapeS-20 (Китай, 2012 г.), выраженности цитолитического синдрома. Минимальная биохимическая активность аминотрансфераз в основной группе отмечена у 25 (52,08 %) пациентов, в группе сравнения – 24 (52,17 %), умеренно выраженная активность была у 23 (47,92 %) и у 22 (47,83 %) больных соответственно.

Цирроз печени исключали по данным фибросканирования (эластометрии) печени с помощью аппарата FibroScan 502 (Франция). В основной группе у 26 пациентов зарегистрированы показатели плотности печени, соответствующие стадиям фиброза F_0 , у 13 – F_1 , у 8 – F_2 , у 1 – F_3 по шкале METAVIR. В группе сравнения стадии фиброза F_0 , F_1 , F_2 и F_3 по шкале METAVIR установлены у 25, 14, 6 и 1 пациентов соответственно.

Пациенты рандомизированы на 2 группы методом “конвертов”. Пациенты основной группы (48 больных) получали препарат ремаксол внутривенно капельно со скоростью 40 – 60 кап/мин в суточной дозе 400 мл в течение 10 дней ежедневно. Больные группы сравнения (46 человек) в составе комплексной терапии получали эссенциале Н внутривенно струйно в суточной дозе 5 мл в течение 10 дней ежедневно. Исследуемые препараты назначались на фоне базисной терапии (поливитамины, спазмолитики, ферменты). Дизайн исследования – открытое рандомизированное, пострегистрационное, контрольно-сравнительное. Значимых различий по клиническим проявлениям, степени активности хронических гепатитов до начала терапии между исследуемыми группами не было.

Эффективность проводимой терапии оценивали по клинической симптоматике и лабораторным показателям интоксикационного синдрома, которые изучали по гидрофильному и гидрофобному компонентам эндогенной интоксикации (ЭИ). Гидрофильный компонент токсичности оценивали по накоплению в крови молекул средней массы при длинах волн 254 и 280 нм ($M_{CM_{254}}$, $M_{CM_{280}}$), определяемых спектрофотометрически. Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации определяли по общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА) флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 (Научно-исследовательский методический внедренческий центр ГМЦ “Зонд”, Россия) с помощью набора реактивов “Зонд – альбумин”. Индекс токсичности и связывающую способность альбумина рассчитывали по формулам:

$$ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1;$$
$$ССА = ЭКА/ОКА \cdot 100.$$

На основе отношения показателей M_{CM} , ОКА и ЭКА рассчитывали критерии интоксикации (КИ) [2]:

$$КИ_1 = (M_{CM_{254}}/ЭКА) \cdot 1000,$$
$$КИ_2 = (M_{CM_{280}}/ЭКА) \cdot 1000,$$
$$КИ_3 = (M_{CM_{254}}/ОКА) \cdot 1000.$$

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью персонального компьютера и пакетов программ для статистической обработки “Microsoft Excel” и “Statistika 6.0”. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), критерий Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинической симптоматики при поступлении пациентов в стационар установлено, что общая слабость, быстрая утомляемость в основной группе и группе сравнения наблюдались у всех 94 больных (100 %), тяжесть и/или боль в правом подреберье – у 41 и 39 пациентов (85,42 и 84,78 % соответственно), снижение аппетита – в 46 и 43 случаях (95,83 и 93,48 %), сухость во рту – у 21 и 18 больных (43,75 и 39,13 %), тошнота – у 15 и 11 пациентов (31,25 и 23,91 %). Гепатомегалия выявлена у всех 94 больных (100 %), желтуха (иктеричность кожи и/или склер) – в 9 и 10 случаях (18,75 и 21,74 %).

Использование ремаксола в основной группе больных способствовало более раннему исчезновению астеновегетативного и диспепсического синдромов по сравнению с пациентами, получавшими эссенциале Н ($p < 0,05$). Однако нами не выявлено достоверной разницы в продолжительности таких симптомов, как тяжесть и/или боль в правом подреберье, желтуха и гепатомегалия ($p > 0,05$) (табл. 1).

Анализ результатов терапии показал, что в обеих группах у всех больных (100 %) продолжительность общей слабости, быстрой утомляемости снижались и были достоверно короче в основной группе. Длительность тяжести и/или боли в правом подреберье снижалась в основной группе в 95,12 % случаев (у 39 больных из 41), в группе сравнения – в 92,31 % (у 36 больных из 39). Улучшение аппетита у пациентов в основной группе наблюдалось в 95,65 % случаев (у 44 больных из 46), в группе сравнения – в 95,35 % (у 41 больного из 43). Продолжительность сухости во рту укорачивалась в основной группе в 80,95 % случаев (у 17 больных из 21), в группе сравнения – в 72,22 % (у 13 больных из 18). Длительность тошноты у пациентов, получавших ремаксол, снижалась в 80 % случаев (у 12 больных из 15), на фоне введения эссенциале Н в 54,55 % случаев (у 6 больных из 11). В обеих группах наблюдалось уменьшение размеров печени у всех 94 больных (100 %), но часто гепатомегалия сохранялась при выписке пациентов из стационара (в 25 и 26 случаях – 52,08 и 56,52 % соответственно в основной и группе сравнения). Желтушный период укорачивался после применения ремаксола в 88,88 % случаев (у 8 больных из 9), на фоне введения эссенциале Н в 90 % (у 9 больных из 10) (табл. 1).

Основным показателем, позволяющим оценить степень тяжести ХВГ, является выраженность синдрома интоксикации, которая, в свою очередь, оценивается по совокупности клинических и лабораторных дан-

Таблица 1. Длительность основных клинических симптомов у пациентов с вирусными гепатитами на фоне различных методов терапии (в сутках) ($M \pm m$)

Симптомы	Основная группа ($n = 48$)	Группа сравнения ($n = 46$)	p
Общая слабость, быстрая утомляемость	$5,11 \pm 0,58^*$	$7,20 \pm 0,66$	$< 0,05$
Тяжесть и/или боль в правом подреберье	$7,41 \pm 0,60$	$9,10 \pm 0,70$	$> 0,05$
Снижение аппетита	$3,19 \pm 0,70^*$	$5,53 \pm 0,78$	$< 0,05$
Сухость во рту	$6,31 \pm 0,59^*$	$8,16 \pm 0,51$	$< 0,05$
Тошнота	$2,10 \pm 0,38^*$	$3,31 \pm 0,31$	$< 0,05$
Гепатомегалия	$15,78 \pm 0,77$	$16,42 \pm 0,62$	$> 0,05$
Желтуха	$13,45 \pm 0,71$	$14,81 \pm 0,91$	$> 0,05$

p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения; * – достоверные различия.

ных. МСМ являются информативным показателем развития эндогенной интоксикации, определение концентрации которых дает важную информацию о развитии патологического процесса при ХВГ в динамике заболевания, выраженности и длительности синдрома эндотоксикоза. Определение уровня МСМ является методом оценки ЭИ, который позволяет судить о гидрофильном компоненте токсичности. О гидрофобном компоненте можно судить по альбуминовым тестам, поскольку жирорастворимые токсины могут переноситься кровью в комплексе, связанном с белками. Основным их переносчиком является альбумин. Однако при изменении физико-химических свойств крови конформационная структура молекулы альбумина может изменяться, что отражается на связывающей способности альбумина. Если определение МСМ отражает в основном уровень токсемии, а не сам процесс ЭИ, то альбуминовые тесты помогают исследовать ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов [2, 9]. Содержание МСМ в норме незначительно и строго контролируется организмом. При патологических состояниях происходит их накопление [9, 10, 19]. Изучено содержание в плазме крови МСМ при длине волны 254 и 280 нм.

При поступлении пациентов в стационар, до начала лечения, в обеих группах уровень МСМ₂₅₄ был повы-

шен (практически здоровые лица – $(0,218 \pm 0,005)$ у. е.), после окончания терапии их значения снижались по отношению к исходным показателям ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$) (табл. 2). Выявлены также и высокие показатели МСМ₂₈₀ (практически здоровые лица – $(0,255 \pm 0,004)$ у. е.). Повышение уровня среднемoleкулярных пептидов при хронических вирусных гепатитах отмечают и другие авторы [19]. В группе больных, получавших ремаксол, титр МСМ₂₈₀ снижался по сравнению с данными при поступлении пациентов в стационар ($p_1 < 0,001$), а в группе, получавшей эссенциале Н, титр МСМ₂₈₀ не изменялся ($p_2 > 0,05$), что подтверждает дезинтоксикационные свойства ремаксола и согласуется с ранее полученными данными [10, 18, 19].

Применение ремаксола способствовало снижению содержания среднемoleкулярных пептидов МСМ₂₅₄ на 28,71 % у пациентов основной группы в 100 % случаев, в группе сравнения – на 9,68 % (в 67,39 % случаев, у 31 больного из 46), МСМ₂₈₀ – на 17,1 % (в 83,33 % случаев, у 40 пациентов из 48) и 5,77 % (в 76,09 % случаев, у 35 больных из 46) соответственно.

При проведении сравнительного анализа эффективности препаратов установлено, что ремаксол оказывал более выраженное дезинтоксикационное действие по сравнению с эссенциале Н, что подтверждалось досто-

Таблица 2. Динамика показателей эндогенной интоксикации у пациентов с вирусными гепатитами на фоне различных методов терапии ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа ($n = 48$)		Группа сравнения ($n = 46$)		p_1	p_2	p_3
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
МСМ ₂₅₄	$0,317 \pm 0,007$	$0,226 \pm 0,004^*$	$0,310 \pm 0,007$	$0,280 \pm 0,006^*$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,001$
МСМ ₂₈₀	$0,310 \pm 0,006$	$0,257 \pm 0,003^*$	$0,312 \pm 0,007$	$0,295 \pm 0,006$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
ОКА, г/л	$43,49 \pm 0,83$	$44,00 \pm 0,40$	$43,67 \pm 1,02$	$43,15 \pm 1,12$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ЭКА, г/л	$38,94 \pm 0,95$	$42,19 \pm 0,28^*$	$38,83 \pm 0,99$	$39,57 \pm 1,07$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$
ССА, %	$89,23 \pm 1,01$	$96,23 \pm 0,77^*$	$88,79 \pm 0,80$	$91,66 \pm 0,60^*$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,001$
ИТ	$0,13 \pm 0,014$	$0,044 \pm 0,009^*$	$0,13 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01^*$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,001$
КИ ₁	$8,35 \pm 0,29$	$5,39 \pm 0,095^*$	$8,30 \pm 0,30$	$7,40 \pm 0,30^*$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$
КИ ₂	$8,31 \pm 0,30$	$6,13 \pm 0,084^*$	$8,32 \pm 0,30$	$7,74 \pm 0,27$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
КИ ₃	$7,39 \pm 0,24$	$5,17 \pm 0,10^*$	$7,33 \pm 0,24$	$6,76 \pm 0,21$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$

Достоверность различий между показателями: p_1 – до и после лечения в основной группе; p_2 – до и после лечения в группе сравнения; p_3 – основной группы и группы сравнения; * – достоверные различия.

верно низкими значениями MCM_{254} и MCM_{280} ($p_3 < 0,001$). Такая динамика содержания МСМ в плазме крови свидетельствует об активации катаболических процессов и указывает на сохранение эндотоксемии после проведения терапии препаратом эссенциале Н. Данный показатель может быть использован как дополнительный критерий оценки тяжести и длительности синдрома ЭИ, а также эффективности патогенетической терапии.

Уровень ОКА как в основной группе, так и в группе сравнения не изменялся в процессе лечения по отношению к исходным показателям ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$). Не отмечено и межгрупповых различий ($p_3 > 0,05$) (табл. 2). Общая концентрация альбумина повышалась в основной группе в 43,75 % случаев (у 21 больного из 48), в группе сравнения – в 28,26 % (у 13 больных из 46).

Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) до начала терапии в обеих группах была сниженной, что согласуется с результатами других авторов [17]. ЭКА является показателем, отражающим концентрацию оставшихся незанятыми альбуминовых центров и позволяющим оценить компенсаторные возможности организма [2]. У пациентов, получавших ремаксол, наблюдался рост ЭКА в крови на 8,4 % по отношению к исходным показателям ($p_1 < 0,01$), что свидетельствует о повышении детоксикационных свойств альбумина. После включения в лечение эссенциале Н, ЭКА не изменялась ($p_2 > 0,05$) (табл. 2). Применение в комплексной терапии ремаксола способствовало повышению ЭКА в 81,25 % случаев (у 39 больных из 48), использование эссенциале Н – в 45,65 % (у 21 больного из 46).

Сравнительный анализ эффективности препаратов показал, что дезинтоксикационный эффект ремаксола более выражен по сравнению с эссенциале Н, что подтверждается более высокими показателями концентрации незанятых альбуминовых центров (ЭКА) у больных в этой группе ($p_3 < 0,05$).

Важное диагностическое значение для оценки степени ЭИ и эффективности проводимой терапии имеет связывающая способность альбумина, характеризующая процентное отношение доли свободных центров альбумина. Этот показатель, как в основной группе, так и в группе сравнения имел аналогичную динамику с ЭКА, т.е. ССА до начала терапии была снижена, что свидетельствует о развитии токсического синдрома и дефиците детоксикационных возможностей альбумина и согласуется с данными других авторов (табл. 2) [5, 10].

После окончания лечения ССА повышалась в основной группе на 7,85 % ($p_1 < 0,001$), в группе сравнения – на 3,23 % ($p_2 < 0,01$). В основной группе после проведенной терапии ССА повышалась в 83,33 % случаев (у 40 больных из 48), в группе сравнения – в 60,87 % (у 28 больных из 46).

У больных ХВГ индекс токсичности до начала терапии был повышен в 13 раз в обеих группах по сравнению с группой практически здоровых лиц ($0,01 \pm 0,002$). После окончания лечения у пациентов, полу-

чавших ремаксол, он снижался на 66,15 % ($p_1 < 0,001$) (в 85,42 % случаях, у 41 больного из 48), у больных, получавших эссенциале Н, он уменьшался на 30,77 % ($p_2 < 0,01$) (в 58,7 % случаев, у 27 больных из 46) (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что инфекционный процесс при ХВГ сопровождается изменением детоксикационных свойств альбумина – уменьшением ЭКА и ССА и повышением ИТ, что отражает наличие выраженного синдрома эндогенной интоксикации. Использование ремаксола в комплексной терапии ХВГ приводило к повышению детоксикационных свойств альбумина – ЭКА и ССА и снижению индекса токсичности. Применение эссенциале Н способствовало повышению ССА и снижению ИТ, не повышая ЭКА.

При проведении сравнительного анализа показателей альбуминовых тестов между основной и группой сравнения установлено, что ССА достоверно выше ($p_3 < 0,001$), а ИТ достоверно ниже у пациентов, получавших ремаксол ($p_3 < 0,001$), что свидетельствует о более выраженном его влиянии на детоксикационные свойства альбумина.

С помощью комплексного анализа отношений показателей МСМ и ЭКА, ОКА можно оценить баланс между накоплением и элиминацией токсинов в плазме крови. Данные критерии интоксикации позволяют улучшить диагностику синдрома эндогенной интоксикации и оптимизировать патогенетическое лечение [2].

Нами было выявлено повышение всех 3 критериев интоксикации – KI_1 , KI_2 и KI_3 – у пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. Критерии интоксикации при ХВГ дополняют наши представления о выраженности эндогенной интоксикации, которая характеризуется усиленным образованием токсинов на фоне ухудшения их элиминации. После окончания терапии с использованием ремаксола снижение KI_1 наблюдалось на 35,45 % ($p_1 < 0,001$) (в 89,58 %, у 43 больных из 48), KI_2 – на 26,23 % ($p_1 < 0,001$) (в 87,5 %, у 42 больных из 48), KI_3 , – на 30,04 % ($p_1 < 0,001$) (в 89,58 %, у 43 больных из 48). Такая динамика KI свидетельствует о дезинтоксикационном эффекте ремаксола.

Применение препарата эссенциале Н способствовало снижению лишь первого критерия интоксикации KI_1 на 10,84 % ($p_2 < 0,05$) (в 67,39 %, у 31 больного из 46). Показатели KI_2 и KI_3 после терапии не снижались ($p_1 > 0,05$). Уменьшение KI_2 после окончания лечения наблюдалось лишь на 7 % (в 71,74 %, у 33 больных из 46), KI_3 – на 7,8 % (в 73,91 %, у 34 больных из 46).

При проведении сравнительного анализа критериев интоксикации между основной и группой сравнения установлено, что все 3 KI достоверно ниже в группе пациентов, получавших ремаксол ($p_3 < 0,001$), что свидетельствует о более выраженном дезинтоксикационном эффекте ремаксола по сравнению с эссенциале Н.

ВЫВОДЫ

1. Препарат ремаксол, включенный в комплексную терапию больных ХВГ В и С с минимальной и умеренной активностью, по сравнению с эссенциале Н, более эффективно купирует ведущие клинические синдромы болезни – астеновегетативный и диспепсический, что проявляется в достоверно более коротком периоде проявлений общей слабости, быстрой утомляемости у всех больных, получивших ремаксол, продолжительность сухости во рту укорачивалась в основной группе на 80,95 %, в то время как в группе сравнения – на 72,22 %, длительность тошноты у больных, получавших ремаксол, снижалась на 80 %, а на фоне введения эссенциале Н на 54,55 % ($p < 0,05$).

2. Дезинтоксикационный эффект метаболического препарата ремаксол в терапии ХВГ В и С с минимальной и умеренной активностью более выражен по сравнению с эссенциале Н, что подтверждается более низким уровнем среднемолекулярных пептидов сыворотки крови: МСМ₂₅₄ на 28,71 % у пациентов основной группы, в то время как в группе сравнения – на 9,68 %; МСМ₂₈₀ – на 17,1 и 5,77 % соответственно ($p < 0,05$).

3. Комплексная терапия ХВГ В и С минимальной и умеренной активностью с применением ремаксола более эффективно купировала интоксикационный синдром в отличие от эссенциале Н, значительно повышая детоксикационные свойства альбумина (эффективную концентрацию альбумина и его связывающую способность), снижая показатели индекса токсичности (на 66,15 % у пациентов, получавших ремаксол, и на 30,77 % у пациентов, получавших эссенциале Н ($p < 0,001$)) и критериев интоксикации (снижение КИ₁ наблюдалось на 35,45 %, КИ₂ – на 26,23 %, КИ₃ – на 30,04 % ($p < 0,001$)) в основной группе, против 10,84, 7 и 7,8 % соответственно – в контрольной ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Волчкова, С. Г. Пак, К. Т. Умбетова, *Тер. архив*, № 11, 61 – 65 (2004).

2. Ю. А. Грызунов, Г. Е. Добрецов (ред.), *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине*, книга 2, ГЭОТАР, Москва (1998).
3. В. А. Заплутанов, М. Г. Романцов, Е. О. Тихонова и др., *Антибиот. и химиотер.*, № 9 – 10, 17 – 24 (2012).
4. А. Л. Коваленко, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов, *Фармацевтическая промышленность*, № 4, 58 – 61 (2010).
5. П. Л. Кузнецов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Екатеринбург (2005).
6. Д. Д. Мориков, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Иркутск (2010).
7. И. Г. Никитин, *Фарматека*, № 13, 14 – 18 (2007).
8. В. Ф. Павелкина, Р. З. Альмяшева, Н. П. Амплеева, *Современные тенденции в образовании и науке*, Тамбов (2013), сс. 104–105.
9. В. Ф. Павелкина, Р. З. Альмяшева, Ю. Г. Ускова, *Клин. мед.*, № 12, 60 – 64 (2012).
10. В. Ф. Павелкина, Н. П. Амплеева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 77(12), 17–21 (2014).
11. В. Б. Семенов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2012).
12. Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева, Д. С. Суханов и др., *Клин. мед.*, № 1, 1 – 4 (2010).
13. Д. С. Суханов, А. К. Иванов, *Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания*, Санкт-Петербург (2010).
14. Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных и др., *Антибиот. и химиотер.*, № 56, 1 – 2 (2011).
15. А. Р. Умерова, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Астрахань (2012).
16. Б. Р. Хаджиева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2009).
17. Н. И. Хохлова, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Новосибирск (2012).
18. Н. И. Хохлова, Н. П. Толоконская, А. Б. Пупышев, *Бюл. Сиб. мед.*, № 3, 139 – 144 (2011).
19. В. В. Шилов, И. А. Шикалова, С. А. Васильев и др., *Ж. неврол. и психиатр.*, № 1, 45 – 48 (2012).
20. А. А. Шульдяков, В. Н. Речник, Л. А. Соболева и др., *Эпидемиол. и инфекц. болезни*, № 3, 18 – 21 (2009).
21. А. М. Attallah, F. Zahran, H. Ismail, et al., *J. Immunoass. Immunochem.*, 28(4), 331 – 342 (2007).
22. J. T. Coon, E. Ernst, *J. Hepatol.*, № 40, 491 – 500 (2004).
23. G. Fattovich, F. Bortolotti, F. Donato, *J. Hepatol.*, 48(2), 335 – 352 (2008).

Поступила 29.09.15

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF THE DETOXIFICATION ACTIVITY OF REMAXOL AND ESSENTIALE N IN TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

V. F. Pavelkina and Yu. G. Uskova

Institute of Medicine, N. P. Ogarev Mordovia State University, ul. Ul'yanova 26a, Saransk, Mordovia, 430032 Russian Federation

This comparative study of the detoxification effectiveness of drugs remaxol and essentielle N in treating chronic viral hepatitis with minimal to moderate activity was based on an analysis of the results of therapy in a group of 94 patients with chronic viral hepatitis B and C. The patients were randomized into two groups: the main group (48 patients) received a complex therapy including remaxol intravenously at a rate of 40 – 60 drops/min at a daily dose of 400 mL for 10 days; the control group (46 patients) received essentielle N intravenously at a daily dose of 5 mL for 10 days. The treatment efficacy was evaluated using a set of clinical and laboratory data, including the dynamics of clinical symptoms, level of the average molecular weight (AMW), total and effective concentration of albumin (TCA and ECA), albumin binding capacity (ABC), index of toxicity (IT), and intoxication criteria (IC). Remaxol more effectively managed to remove major clinical syndromes of disease, including asthenovegetative, dyspeptic (in terms of the duration of general weakness, fatigue, dry mouth, and nausea duration) and intoxication syndrome, which was confirmed by significantly decreased level of AMW (AMW₂₅₄ at 28.71% and AMW₂₈₀ at 17.1%), reduced index of toxicity (IT₁ decreased by 66.15%), and lower intoxication criteria (decreased in IC₁ by 35.45%, IC₂ by 26.23%, and IC₃ by 30.04% at $p < 0.001$). Thus, the inclusion of remaxol into treatment regimen of patients with chronic viral hepatitis should be considered pathogenetically substantiated, clinically justified, and promising.

Keywords: chronic viral hepatitis B and C; intoxication syndrome; remaxol, essentielle N.