



## ПРИМЕНЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА (ГЕПТРАЛ) ДЛЯ ТЕРАПИИ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

**М.С. МИТИН**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: efremova.bgu@gmail.com*

В статье показана эффективность применения адеметионина (гептрал) у больных хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с астеновегетативным синдромом. Отмечены преимущества применения метода анализа вариабельности ритма сердца по сравнению с вопросными методиками диагностики вегетативных нарушений. Доказано, что кроме гепатопротективного эффекта, гептрал достоверно снижал проявления астении и синдрома вегетативной дисфункции у больных с гепатитом С.

Ключевые слова: астения, вегетативная дисфункция, астеновегетативный синдром, хронический вирусный гепатит, адеметионин, гептрал.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из серьезнейших проблем медицины во всем мире. При этом вирус гепатита С является не только основным этиологическим фактором заболевания печени, но и вызывает развитие внепеченочных проявлений [10], клиника которых часто выходит на первый план, становится причиной нетрудоспособности больных и снижения качества жизни [2].

Астения и нарушения вегетативной регуляции у таких пациентов широко распространены [3, 4]. При большой актуальности проблемы ХВГС в целом, астеновегетативные расстройства у больных с ХВГС недостаточно изучены, а практикующими врачами они нередко игнорируются [8].

В последние годы в гастроэнтерологической клинике с успехом применяется гепатопротектор адеметионин [6]. Известно, что он обладает антиастеническим и антидепрессивным действием, но исследований в действии адеметионина на астенический и депрессивный синдромы у больных ХВГС не проводились.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения адеметионина (Гептрал) для коррекции астении и вегетативных нарушений у больных ХВГС с астеновегетативным синдромом.

**Общая характеристика обследованных групп.** Обследовано 139 больных хроническим вирусным гепатитом С средней степени тяжести мужского (n=65) и женского (n=74) пола среднего возраста  $52,9 \pm 0,9$  лет.

Все обследованные пациенты получали базисную терапию по показаниям: лактулозу (Дюфалак); анаприлин; спиронолактон; кортикостероиды; пентоксифиллин; урсодезоксихолевую кислоту (Урсосан); силимарин (Легалон) и некоторые другие препараты.

Группе больных ХВГС с астеновегетативным синдромом, 16 мужчинам и 18 женщинам, назначался гепатопротектор с антидепрессивным действием – Гептрал, производства Эббот С.п.А., Италия. Назначение препарата основывалось на рекомендациях производителя – в течение первых 2 недель пациенты получали 400 мг/сутки (1 флакон в сутки) в/м, затем по 1 таблетке 2 раза в день (800 мг/сутки) на протяжении 2 недель. Показатели оценивались непосредственно до начала применения препарата, сразу после окончания приема и через 1 месяц от прекращения курса.

Критериями включения в группу больных ХВГС с АВС являлись: подтверждение диагноза ХВГС (наличие антител к HCV (анти-HCV) и выявление РНК вируса (РНК HCV)), среднетяжелое течение заболевания, наличие астенического расстройства и синдрома вегетативной дисфункции. Критериями исключения служили дети, беременные и кормящие грудью женщины.

В качестве группы сравнения были обследованы 31 больной ХВГС с АВС, 13 мужского и 18 женского пола, среднего возраста  $51,7 \pm 2,1$  лет, которые получали только базисную терапию.

Исследование проводилось в МУЗ «Городская больница №2» г. Белгород и клинической базе Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова.

**Методы исследований.** Функциональное состояние печени оценивалось по биохимическим показателям крови. Определялись показатели: цитолиза – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ); холестаза – щелочная фосфатаза, общий билирубин,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП); белково-синтетической функции печени – альбумин, протромбиновый индекс; вовлечения иммунных факторов – лейкоциты и иммуноглобулины М и G. Для оценки печеночно-клеточной недостаточности была использована таблица Чайлд-Пью.



Для диагностики астении применялась субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory или MFI-20), которая содержит 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении, и используется для оценки степени выраженности различных форм астении: общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении. Итоговые баллы используются для принятия целостного решения относительно степени тяжести астении. Результат по каждой субшкале может изменяться в интервале от 4 до 20 баллов. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной субшкале или суммарный балл всей шкалы выше 60 являются основанием установления факта наличия астении [9].

Для выявления синдрома вегетативной дисфункции была использована схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна [5]. Схема исследования включает в себя набор вопросов направленных на выявление признаков вегетативной дисфункции. Схема содержит 13 пунктов. Для количественной оценки имеющихся признаков составителями была проведена экспертная оценка вегетативных симптомов путем баллирования каждого признака по его удельному весу среди различных симптомов синдрома вегетативной дисфункции. Общая сумма баллов, полученная при изучении признаков по схеме, у здоровых лиц не должна быть больше 25, в случае же превышения можно говорить о наличии синдрома вегетативной дисфункции.

Для оценки состояния вегетативной регуляции использовалась современная методология (патент РФ № 2233616) анализа вариабельности сердечного ритма и способ диагностики (патент РФ № 31943) с помощью приборно-аппаратного комплекса «Омега» [7]. Отличительной чертой этой методологии диагностики вегетативных нарушений является возможность оценки не только степени лабильности вегетативного тонуса, но и его величины (по уровню функции) [1].

Наряду с классическими показателями вариабельности ритма сердца (мода, амплитуда моды, вариационный размах, индекс вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции и индекс напряжения) использовался показатель вегетативного гомеостаза (ПВГ).

ПВГ рассчитывается из порядка 50 основных индексов: вариационного, автокорреляционного, спектрального анализом и количественной оценки хаос-граммы и отражает степень нарушения вегетативной регуляции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью табличного процессора Microsoft Excel и статистической программы SPSS 12.0.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования было выявлено, что при назначении больным ХВГС адеметионина (Гептрал) у пациентов улучшалось самочувствие. Биохимический анализ крови показал достоверное улучшение показателей цитолиза (АЛТ и АСТ) и холестаза (щелочная фосфатаза, общий билирубин, ГГТП) без изменения белково-синтетической функции печени – альбумина (табл. 1). Данные показателей вовлечения иммунных факторов в патологический процесс (лейкоциты и иммуноглобулины М и G) не имели достоверных отличий.

Таблица 1

**Средние показатели биохимического анализа крови у больных ХВГС с АВС при использовании препарата Гептрал**

Показатели, ед. измер.	До курса		После курса		Через 1 месяц	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
АЛТ, Ед/л	81,0±5,2	64,2±6,3	61,9±3,2***	46,0±3,3***	70,3±3,9 *	54,2±3,6 *
АСТ, Ед/л	85,5±4,4	67,0±6,3	72,7±2,9**	54,1±2,6**	80,7±3,6	61,3±3,2
α-Амилаза, Ед/л	97,7±20,7	69,1±7,8	92,3±13,9	67,1±8,1	95,5±14,3	72,6±9,4
Щелочная фосфатаза, Ед/л	202,6±8,8	298,3±24,9	146,3±6,4***	215,6±10,6***	169,2±6,9***	245,6±10,7**
γ- ГТП, Ед/л	108,5±18,9	94,8±16,8	64,9±6,2**	49,8±5,8***	79,9±7,0 *	61,9±6,1**
Общий белок, г/л	72,7±1,1	73,1±1,2	75,3±1,0	74,1±1,8	74,2±1,1	73,8±1,4
Альбумин, г/л	37,7±1,1	37,6±1,4	39,0±1,3	38,9±1,5	38,2±1,2	38,6±1,6
Билирубин общ., мкмоль/л	25,3±1,7	30,2±3,4	17,5±0,5***	18,1±1,2***	19,4±0,6**	21,3±1,4**
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,3	5,2±0,3	4,9±0,2	4,7±0,4	5,1±0,3	4,9±0,4
Холестерин, ммоль/л	3,5±0,5	5,1±0,5	3,4±0,3	4,9±0,5	3,5±0,3	4,9±0,5
Триглицериды, ммоль/л	0,9±0,1	1,2±0,1	0,9±0,1	1,1±0,2	1,0±0,1	1,1±0,2
Железо, мкмоль/л	24,7±3,0	23,3±2,0	25,3±1,4	24,5±2,0	25,1±1,4	24,6±2,0
Мочевая к-та, ммоль/л	319,0±4,0	388,9±58,6	316,4±4,9	346,2±54,7	312,5±5,6	338,8±48,5
Креатинин, мкмоль/л	88,2±2,5	81,6±4,1	88,2±2,6	77,0±4,2	86,7±2,7	81,4±4,9

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, ГТП – глутамилтранспептидаза; достоверность различия показателей: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

Через месяц после окончания приема адеметионина у больных большинство показателей достоверно были приближены к показателям контрольной группы, и только АСТ вернулась к изначаль-



ному уровню, что в целом указывает на терапевтическую эффективность применения адеметионина у данной категории пациентов.

Как изначально ожидалось, на фоне применения адеметионина, у больных было выявлено снижение выраженности астении. С помощью шкалы оценки астении не было выявлено изменений в мотивационной и психической сфере, они относились к физическим показателям (табл. 2).

Таблица 2

**Средние показатели субъективной шкалы оценки астении в группах больных ХВГС с АВС с различными вариантами терапии до и после курса**

Показатели, М±m	Группа больных ХВГС с АВС получавших базисную терапию + Гептрал			Группа больных ХВГС с АВС получавших базисную терапию	
	до	после	через 1 мес.	до	после
ОА	18,1±0,3	15,2±0,4***	15,9±0,4***	15,8±0,5	15,4±0,4
ПАк	15,6±0,3	13,6±0,4***	14,6±0,3*	15,2±0,3	14,9±0,3
СМ	12,3±0,4	11,5±0,4	12,3±0,5	11,7±0,6	12,3±0,5
ФА	15,4±0,4	12,6±0,4***	14,2±0,4*	15,7±0,4	15,7±0,4
ПАС	11,3±0,3	11,2±0,3	11,7±0,4	11,2±0,5	11,7±0,5
ОБШ	76,8±1,1	63,9±1,2***	72,1±1,2**	69,2±1,3	70,0±1,2

Примечание: ОА – общая астения, ПАк – пониженная активность, СМ – снижение мотивации, ФА – физическая астения, ПАС – психическая астения, ОБШ – общий балл шкалы; достоверность различия между группами: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

Схема для выявления вегетативных нарушений позволила выявить у больных ХВГС с АВС при приеме Гептрала нормализацию вегетативных функций. Общий средний балл схемы у больных ХВГС с АВС после окончания применения метионина и через месяц был достоверно ниже, чем до начала терапии (табл. 3).

Таблица 3

**Средний общий балл схемы выявления вегетативных нарушений у больных ХВГС с АВС при применении гептрала**

Показатель, М±m	Время проведения исследования		
	до	после	через 1 месяц
Общий балл схемы	34,2±1,2	29,6±1,4***	31,4±1,5**

С помощью ПАК «Омега» также было выявлено уменьшение проявлений вегетативной дисфункции. Все классические показатели и ПВГ указывали на улучшение вегетативной регуляции после проведения курса адеметионина (Гептрал) у данной категории больных (табл. 4).

Таблица 4

**Средние показатели вегетативного гомеостаза, полученные при использовании ПАК «Омега» в группах больных ХВГС с АВС до и после применения коррекционной терапии адеметионином (Гептрал)**

Показатель, М±m	Норма	Группа больных ХВГС с АВС получавших базисную терапию + Гептрал			Группа больных ХВГС с АВС получавших базисную терапию	
		до	после	через месяц	до	после
Мо, с	0,7-0,9	0,71±0,01	0,84±0,01***	0,82±0,01***	0,74±0,02	0,76±0,01
АМо, %	30-50	68,0±2,2	58,9±1,8***	59,7±2,2**	65,5±2,6	65,3±2,4
ВР, с	0,15-0,30	0,085±0,004	0,117±0,004***	0,107±0,004***	0,094±0,006	0,095±0,004
ИВР	35-145	915,6±78,1	543,5±40,7***	765,3±60,4**	765,2±51,3	712,4±34,8
ВПР	0,25-0,60	0,19±0,01	0,11±0,07***	0,12±0,09***	0,16±0,01	0,15±0,05
ПАПР	15-50	99,9±5,4	71,3±2,8***	88,7±3,9***	90,6±4,5	87,5±3,4
ИН усл. ед.	10-100	694,6±72,5	333,2±25,4***	471,0±47,0***	532,5±40,8	478,9±23,3
ПВГ, %	60-100	14,8±1,6	22,0±1,6***	20,7±1,4**	15,3±1,9	14,8±1,6

Примечание: Мо – мода, АМо – амплитуда моды, ВР – вариационный размах, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма, ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции, ИН – индекс напряжения; ПВГ – показатель вегетативного гомеостаза; достоверность различия между группами: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.



Кроме того, объективный метод анализа variability ритма сердца (BPC) с помощью ПAK «Омега» позволил нам выявить изменения вегетативной регуляции уже на первой недели терапии в то время как вопросные подходы не имели успеха. Эти данные позволяют предположить, что метод анализа BPC можно применять для своевременной оценки эффективности использования гепатопротекторов у больных ХВГС и проводить изменения дозировки в соответствующих пределах. Известно, что выраженность дисрегуляции вегетативной нервной системы тесно связана с показателем выживаемости пациентов. Соответственно, по отклику на проводимую терапию (по изменениям показателей анализа BPC) у больных ХВГС с ABC можно совместно с другими лабораторными и функциональными данными уточнять прогноз заболевания.

**Выводы:**

1. Терапия больных ХВГС с ABC с добавлением адеметионина (Гептрал) приводит к существенному снижению биохимических показателей цитолиза и холестаза, снижению выраженности астении и синдрома вегетативных нарушений, нормализации показателей variability ритма сердца.
2. Для диагностики астении и синдрома вегетативной дисфункции могут применяться шкала оценки астении MFI-20 и схема выявления вегетативных нарушений. Для ранней диагностики и более точных изменений вегетативной регуляции более подходит объективный метод анализа variability ритма сердца.

**Литература**

1. Бибикина, Л.А. Системная медицина, путь от проблем к решению [текст] / Л.А. Бибикина, С.В. Ярилов. – СПб. : НИИ Химии СПбГУ, 2000. – 154 с.
2. Ефремова О.А. Качество жизни больных с хроническим вирусным гепатитом С при астеническом расстройстве и вегетативной дисфункции [текст] / О.А. Ефремова, В.А. Руженков, М.С. Митин и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154). – С. 72-76.
3. Митин, М.С. Астено-вегетативный синдром у больных хроническим вирусным гепатитом С [текст] / М.С. Митин, О.А. Ефремова, В.А. Руженков, Е.Е. Ярошенко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия медицина. – 2011. – № 16 (111). – С. 120-124.
4. Плотникова, Е.Ю. Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии [текст] / Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Баранова М.В. Краснова и др. // Гастроэнтерология, 2013. – №2. – С. 38–41.
5. Соловьева, А.Д. Методы исследования вегетативной нервной системы [текст] / А.Д. Соловьева, А.Б. Данилов, Н.Б. Хаспекова // Вегетативные расстройства / под. ред. А.М. Вейна. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003б. – С. 44–102.
6. Юрьев К.Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. [текст] / К.Л. Юрьев // Украинский медицинский журнал. – 2011. – №5-6. – С. 63-69.
7. Ярилов, С.В. Некоторые методические возможности программно-аппаратного комплекса «Омега-спорт» [текст] / С.В. Ярилов, В.К. Козлов // Системная медицина: идеологический базис, методология, технология : материалы семинара. – Великий Новгород : НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2007а. – С. 168–185.
8. Chen, K.Y. Cardiac autonomic dysregulation in patients with acute hepatitis. / K.Y. Chen [et al.] [text] // Am J Med Sci. – 2006. – V. 332(4). – P. 164–167.
9. Smets, E.M. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue [text] / E.M. Smets // J Psychosom Res. – 1995. – V 39(3). P. 315–325.
10. Teresa, L. Hepatitis C [text] / L. Teresa, P. Michael // Hepatology / Boyer B. – Canada. – ELSEVIER, 2006. – P. 665–686.

**APPLICATION ADEMETIONINE (GEPTRAL) FOR THERAPY ASTENOVEGETATIV SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

**M.S. MITIN**

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: efremova.bgu@gmail.com**

The article shown the efficiency of ademetonine (Geptral) in patients with chronic hepatitis C with asthenia and autonomic dysfunction. The advantages of the method of analysis of heart rate variability compared with questionnaires diagnostic methods of autonomic disorders. It is proved that in addition to hepatoprotective effect geptral significantly reduced manifestations of fatigue syndrome and autonomic dysfunction in patients with hepatitis C.

Keywords: asthenia, autonomic dysfunction, astenovegetativ syndrome, chronic viral hepatitis, ademetonine, Geptral.