

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БЕМИТИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

ОКОВИТЫЙ С. В.

Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Оковитый С. В. Экспериментально-клиническая оценка применения препарата метаболического действия бемитила при хронической патологии печени // Мед. акад. журн. 2002. Т. 2. №2. С. 44–52. Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, 6.

В экспериментальном исследовании показана способность соединений из классов актопротекторов и антигипоксантов оказывать выраженное в той или иной степени гепатопротекторное действие при длительном поражении печени. Определены наиболее эффективные препараты и их рациональные комбинации. Клинически установлен репаративно-восстановительный эффект актопротектора бемитила (2-этилтиобензимидазола гидробромида) при хронических гепатитах. Это действие реализуется как за счет ограничения цитолитического синдрома, непосредственного усиления протеинсинтеза, так и благодаря активации иммунных механизмов, связанных с репаративными процессами, а также антиоксидантной активности. Полученные в исследовании данные позволяют рекомендовать бемитил для использования в комплексной патогенетической терапии хронических поражений печени.

Ключевые слова: экспериментальное поражение печени, хронический гепатит, актопротекторы, антигипоксанты, бемитил.

Okovityi S. V. Experimental and clinical assessment of the use of metabolic-action drug bemithyl in chronic pathology of the liver // Med. Acad. Journ. 2002. Vol. 2. № 2. P. 44–52. Russian Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044.

The experimental study showed the ability of the compounds from the classes of actoprotectors and antihypoxants to produce a certain hepatoprotectant effect in protracted lesion of the liver. The most efficient preparations and their rational combinations were determined. A reparative and restorative effect of the actoprotector bemithyl (2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide) in chronic hepatitis was clinically established. This effect is realized by both restricting the cytolytic syndrome, that is, a direct intensification of protein synthesis, and activating the immune mechanisms related to the reparative processes, and also by the antioxidant activity. The data obtained in this study allow to advise using bemithyl in the complex pathogenic therapy of chronic damages of the liver.

Key words: experimental damage of the liver, chronic hepatitis, actoprotectors, antihypoxants, bemithyl.

Актуальность разработки новых методов терапии хронических заболеваний печени обусловлена в первую очередь тем, что развитие болезни протекает в течение длительного времени, а цирроз и первичная карцинома как исход хронических вирусных гепатитов являются наиболее частой причиной летальности в группе лиц с хроническими заболеваниями печени [11]. Хронический гепатит характеризуется деструктивным процессом, протекающим с некрозом паренхиматозных клеток, разрастанием соединительной ткани [7, 22, 23]. Лечение указанных состояний остается сложной и далеко не решенной пробле-

мой. Сложность состоит в том, что использование медикаментозной терапии ограничено, так как затрагивает одну из самых органоспецифичных функций печени – детоксицирующую, являясь дополнительной нагрузкой на пораженный орган.

Целью настоящего исследования явилась экспериментально-клиническая оценка эффективности применения препаратов метаболического действия в комплексной терапии хронических гепатитов в качестве неспецифических лечебно-восстановительных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть исследования проведена на 140 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. На модели длительного (1 мес) токсического поражения печени тетрахлорметаном [10] изучено репаративное действие препаратов различных фармакологических классов – производного триазиноиндола (соединения Т-576 (гидрохлорида 3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропилтио]-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола)), антигипоксанта амтизола, актопротекторов (бемитила и этомерзола) и их комбинаций в сравнении с эталонными препаратами – гепатопротекторами эссенциале и липоевой кислотой. Эффект препаратов оценивался по данным биохимического исследования крови [14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27], выраженности процессов перекисного окисления липидов и состоянию антиоксидантной системы [1, 2, 4, 8, 9, 12], продолжительности гексеналового сна [28].

Клиническая часть эксперимента включала изучение в рандомизированном слепом плацебоконтролируемом исследовании наиболее активного из препаратов, выявленного в экспериментах на животных. В ходе исследования было обследовано 90 больных хроническими вирусными гепатитами В и/или С, находящихся на различных стадиях заболевания, разделенных на 2 группы. Диагноз хронического гепатита устанавливался после детального изучения жалоб пациентов, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, объективных, лабораторно-инструментальных данных, заключения морфологического и вирусологического исследования. Каждый пациент получал базисную терапию, включавшую энтеросорбенты, витамины групп В, К, дезинтоксикационные растворы. Первую группу (I) составили 70 пациентов, страдающих хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) различной степени активности и стадии заболевания, получавшие на фоне базисной терапии экспериментальный препарат. В этой группе было 47 мужчин (67,1 %) и 23 женщины (32,9 %), средний возраст которых составлял 40,69±2,31 года. Маркеры гепатита В (HbsAg, Hbcor Ab, HbeAb) выявлялись у 31 пациента (44,28 %). Суммарные антитела к вирусу гепатита С определялись в 20 случаях (28,57 %). Микст-гепатит В+С выявлялся у 19 человек (27,14 %).

Для сравнения эффектов действия экспериментального препарата была сформирована вторая группа (II) – группа сравнения, в нее вошли 20 больных хроническими вирусными гепати-

тами, также находящимися на различной степени активности и стадии процесса. Больные данной группы получали только базисную терапию с плацебо. Контрольная группа (III) была представлена 30 здоровыми лицами, соотношение по полу и возрасту – как в группе исследуемых пациентов.

Всем больным хроническими гепатитами проводились исследования, включавшие клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, СОЭ), биохимические исследования крови, компонентов ПОЛ и АОС, аналогичные проводимым в экспериментальной части.

Вирусологическое обследование на наличие маркеров вирусов гепатитов включало определение HbsAg, HbeAg, HbsAb, HbeAb, HbcorAb, HCVAb антигенов. Для уточнения характера иммунных нарушений у больных определяли состояние клеточного иммунитета с использованием моноклональных антител к Т-лимфоцитам (CD3+), Т-хелперам/индукторам (CD4+), цитотоксическим/супрессорным Т-лимфоцитам (CD8+), вычислялся иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+). Состояние гуморального звена иммунитета оценивалось по количеству В-лимфоцитов (CD19+), иммуноглобулинов класса А, М, G (IgA, IgM, IgG), количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Выполнялся тест восстановления нитросинего тетразола (НСТ-тест), характеризующий кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцита, а также лизосомально-катионный тест (ЛКТ-тест), определяющий кислороднезависимые микробицидные системы фагоцита [6].

Результаты исследований статистически обработаны методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ «Statgraphics». Результаты, приводимые в клинической части исследования, представлены в следующем виде: без скобок – отношение показателя группы, получавшей препарат, до лечения к аналогичному показателю после лечения; в круглых скобках – отношение показателя группы, получавшей препарат, после лечения к аналогичному показателю группы, получавшей плацебо, после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют (табл. 1, 2), что при длительном воздействии на организм тетрахлорметана развивается выраженное поражение печени, сопровождающееся

Таблица 1

Влияние исследуемых препаратов на функционально-метаболические показатели состояния печени при длительной (1 мес) интоксикации тетрахлорметаном

№ п/п	Препарат	Аланинаминотрансфераза, нмоль/схл	Аспартатаминотрансфераза, нмоль/схл	Общий билирубин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л	Гексеналовый сон, мин	Коэффициент защиты
1	Интактные (n=10)	130,19±6,17	146,19±6,42	5,28±0,12	5,04±0,18	63,59±4,39	13,83±2,04	—
2	Контроль (n=10)	253,36±8,26 [#]	207,28±11,37 [#]	9,02±0,24 [#]	4,97±0,39	60,09±3,34	79,60±7,01 [#]	—
3	T-576 (n=10)	216,55±10,19*	210,09±5,74	6,22±0,13*	3,65±0,18*	61,42±5,44	43,02±2,78*	1,34
4	Бемитил (n=10)	214,74±7,59*	169,27±8,53*	6,84±0,14*	3,47±0,30*	61,83±5,37	46,67±3,71*	1,37
5	Этомерзол (n=10)	229,82±10,27	196,85±11,36	4,66±0,32*	4,75±0,23	58,04±5,96	55,42±3,14*	1,20
6	Амтизол (n=10)	191,94±8,15*	137,75±14,13*	6,68±0,53*	5,26±0,31	61,51±6,37	52,82±5,91*	1,44
7	T-576 + амтизол (n=12)	260,96±13,21	228,79±12,52	5,60±0,71*	4,49±0,20	65,02±5,34	54,51±0,86*	1,11
8	T-576 + бемитил (n=12)	286,30±11,84*	250,01±12,34*	8,55±0,64	5,18±0,41	65,51±5,01	50,60±5,23*	1,09
9	T-576 + этомерзол (n=12)	220,31±10,32*	199,50±16,91	7,31±0,72	4,65±0,38	66,70±4,89	42,83±1,88	1,35
10	Амтизол + бемитил (n=12)	180,97±6,13*	121,85±14,58*	7,13±0,36*	5,65±0,33	61,34±3,38	59,25±5,20*	1,48
11	Амтизол + этомерзол (n=12)	197,94±7,74*	133,45±7,61*	6,84±0,13*	4,59±0,10	64,85±5,84	42,67±5,37*	1,57
12	Эссенциале (n=10)	241,72±9,15	198,65±11,82	7,29±0,14*	5,03±0,31	60,13±4,42	60,72±6,13*	1,13
13	Кислота липоевая (n=10)	227,75±6,48*	191,22±9,26	7,11±0,22*	4,91±0,29	61,57±2,98	58,64±7,18*	1,18

Примечание. Здесь и в табл. 2: [#] достоверное ($p<0,05$) отличие от соответствующего показателя интактной группы; * достоверное ($p<0,05$) отличие от соответствующего показателя контрольной группы.

Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на некоторые показатели ПОЛ и АОС в печени при длительной (1 мес) интоксикации тетрахлорметаном

№ п/п	Препарат	Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	Восстановленный глутатион, мкмоль/г	Супероксиддисмутаза, Е/мг белка	Каталаза, ммоль H ₂ O ₂ /мин	Малоновый диальдегид, мкмоль/г	Коэффициент антиоксидантной защиты
1	Интактные	55,84±0,94	58,96±6,45	3,61±0,11	95,78±3,48	20,52±1,56	—
2	Контроль	115,74±4,67 [#]	76,28±4,21 [#]	3,16±0,18 [#]	74,12±8,96 [#]	31,14±6,69 [#]	—
3	T-576	143,20±7,38*	79,38±4,19	3,08±0,47	66,64±7,45	30,68±2,21	6,69
4	Бемитил	172,50±6,21*	101,10±2,01*	2,96±0,11	69,96±3,58	27,62±1,74	7,50
5	Этомерзол	140,01±10,98*	103,62±13,00*	2,99±0,11	41,66±5,09*	15,70±1,14*	7,93
6	Амтизол	119,00±28,34	81,92±6,61	2,49±0,22*	58,28±3,49	16,04±0,71*	9,04
7	T-576 + амтизол	110,01±11,73	77,62±3,97	3,09±0,19	61,60±6,65	21,48±0,86*	8,86
8	T-576 + бемитил	125,75±19,68	70,80±6,21	2,73±0,17	52,44±2,84*	20,98±2,15*	6,82
9	T-576 + этомерзол	144,02±19,82	83,48±7,00	2,39±0,18*	61,64±6,49	29,74±2,32	4,95
10	Амтизол + бемитил	105,50±9,19	83,28±2,17	2,66±0,20	65,80±4,64	14,18±0,74*	12,34
11	Амтизол + этомерзол	179,01±11,23*	95,36±7,30*	3,90±0,21*	94,12±5,68*	46,48±2,37*	7,90
12	Эссенциале	118,74±5,72	79,89±5,36	3,05±0,16	70,32±7,48	30,01±5,96	8,20
13	Кислота липоевая	110,74±5,55	82,17±3,65	2,96±0,14	64,73±6,99	28,78±4,78	6,66

значительными функционально-метаболическими нарушениями в работе органа. Содержание аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови повышалось соответственно в 1,95 и 1,41 раза. Возрастал уровень общего билирубина (в 1,71 раза). Резко увеличивалась продолжительность гексеналового сна (ГС) (в 5,76 раза). Происходила заметная активация процессов липопероксидации в ткани печени: уровень диеновых конъюгатов (ДК) увеличивался в 2,07 раза, содержание малонового диальдегида (МДА) — в 1,52 раза. Одновременно снижались показатели отдельных звеньев антиоксидантной системы: содержание супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) уменьшалось соответственно в 1,14 и 1,29 раза. В то же время отмечался рост восстановленного глутатиона (ВсГ) в 1,29 раза.

Практически все исследованные на данной модели препараты и их комбинации оказывали в той или иной мере гепатопротекторное действие (табл. 1, 2). Так, уровень АлАТ в сыворотке крови (по сравнению с контролем) снижали амтизол (в 1,32 раза), бемитил (в 1,18 раза), этомерзол (в 1,10 раза), Т-576 (в 1,17 раза), кислота липоевая (в 1,11 раза), а также комбинации амтизола и бемитила (в 1,40 раза), амтизола и этомерзола (в 1,28 раза), соединения Т-576 и этомерзола (в 1,15 раза). Комбинация соединения Т-576 и амтизола, эссенциале не оказывали влияния на данный показатель, а комбинация соединения Т-576 и бемитила даже увеличивала его в 1,13 раза по сравнению с контролем.

Концентрация АсАТ в сыворотке крови снижалась под влиянием амтизола (в 1,50 раза), бемитила (в 1,22 раза), комбинаций амтизола и бемитила (в 1,70 раза), амтизола и этомерзола (в 1,55 раза). Этомерзол, соединения Т-576, эссенциале, кислота липоевая, а также комбинации соединения Т-576 и амтизола, соединения Т-576 и этомерзола практически не влияли на данный показатель. Под влиянием комбинации соединения Т-576 и бемитила уровень АсАТ увеличивался в 1,21 раза по сравнению с контролем.

Уровень общего билирубина сыворотки уменьшали практически все исследованные препараты и их комбинации: амтизол (в 1,35 раза), бемитил (в 1,32 раза), этомерзол (в 1,93 раза), соединения Т-576 (в 1,45 раза), эссенциале (в 1,24 раза), кислота липоевая (в 1,27 раза); комбинации амтизола и бемитила (в 1,26 раза), амтизола и этомерзола (в 1,32 раза), соединения Т-576 и амтизола (в 1,61 раза), соединения Т-576 и этомерзола (в 1,23 раза). Под влиянием комбинации

соединения Т-576 и бемитила уровень ОБ практически не изменялся по сравнению с контролем.

Уровень глюкозы изменяли бемитил и соединения Т-576, снижавшие данный показатель соответственно в 1,43 и 1,36 раза, а также комбинация соединения Т-576 и амтизола (снижение в 1,11 раза). В противоположность им, комбинация амтизола и бемитила повышала уровень глюкозы в 1,14 раза по сравнению с контролем. Остальные препараты и их комбинации не оказывали влияния на данный показатель.

Концентрация общего белка также увеличивалась только под воздействием комбинации соединения Т-576 и этомерзола (в 1,11 раза).

Продолжительность ГС сокращали все соединения и их комбинации: амтизол (в 1,51 раза), бемитил (в 1,71 раза), этомерзол (в 1,44 раза), соединения Т-576 (в 1,85 раза), эссенциале (в 1,31 раза), кислота липоевая (в 1,36 раза); комбинации амтизола и бемитила (в 1,34 раза), амтизола и этомерзола (в 1,87 раза), соединения Т-576 и амтизола (в 1,47 раза), соединения Т-576 и бемитила (в 1,57 раза), соединения Т-576 и этомерзола (в 1,86 раза).

Наиболее высокие показатели коэффициента защиты (КЗ) [13] определены у соединения Т-576 (1,34), бемитила (1,37), этомерзола (1,2), амтизола (1,44), комбинаций соединения Т-576 и этомерзола (1,35), амтизола и бемитила (1,48), амтизола и этомерзола (1,57).

Уровень ДК в ткани печени увеличивался под влиянием бемитила (в 1,49 раза), этомерзола (в 1,21 раза), соединения Т-576 (в 1,24 раза), комбинаций амтизола и этомерзола (в 1,55 раза), соединения Т-576 и этомерзола в 1,24 раза. Остальные препараты и их комбинации практически не оказывали влияния на данный показатель.

Уровень МДА в ткани печени снижали: амтизол (в 1,94 раза), бемитил (в 1,13 раза), этомерзол (в 1,98 раза), комбинации амтизола и бемитила (в 2,19 раза), соединения Т-576 и амтизола (в 1,45 раза), соединения Т-576 и бемитила (в 1,48 раза). Комбинация соединения Т-576 и этомерзола практически не влияла на данный показатель, а комбинация амтизола и этомерзола даже увеличивала его в 1,49 раза.

Содержание ВсГ увеличивали бемитил (в 1,33 раза), этомерзол (в 1,36 раза) и комбинация амтизола и этомерзола (в 1,25 раза). Остальные препараты и их комбинации не оказывали сколько-нибудь заметного воздействия на данный показатель.

Активность СОД повышалась под воздействием комбинации амтизола и этомерзона (в 1,24 раза); снижалась под влиянием амтизола (в 1,27 раза), комбинаций амтизола и бемитила (в 1,19 раза), соединения Т-576 и бемитила (в 1,16 раза), соединения Т-576 и этомерзона (в 1,32 раза). Остальные препараты не оказывали влияния на данный показатель.

Уровень КАТ повышала только комбинация амтизола и этомерзона (в 1,27 раза), в то время как практически все остальные препараты снижали данный показатель: амтизол в 1,27 раза, этомерзон в 1,78 раза, соединение Т-576 в 1,11 раза, кислота липоевая в 1,15 раза, комбинации амтизола и бемитила в 1,13 раза, соединения Т-576 и амтизола в 1,2 раза, соединения Т-576 и бемитила в 1,41 раза, соединения Т-576 и этомерзона в 1,2 раза. Бемитил не оказывал воздействия на данный показатель.

Наиболее высокие показатели коэффициента антиоксидантной защиты (КАОЗ) [1] определены у бемитила (7,5), этомерзона (7,93), амтизола (9,4), эссенциале (8,2), комбинаций соединения Т-576 и амтизола (8,86), амтизола и бемитила (12,34), амтизола и этомерзона (7,9). По совокупности показателей КАОЗ и КЗ наиболее эффективными оказались бемитил, этомерзон, амтизол и комбинации бемитила и амтизола, этомерзона и амтизола.

Учитывая выраженность протекторного воздействия при экспериментальном патологическом процессе, степень внедрения в клиническую практику, наличие ранее установленной эффективности при вирусных гепатитах А [4],

для дальнейших клинических исследований был выбран бемитил. Препарат назначался больным по 0,25 г два раза в сутки после еды тремя короткими курсами по пять дней с перерывами в два дня между ними.

В результате проведенного исследования установлено, что развитие патологического процесса в печени больных гепатитами сопровождается формированием целого ряда патологических симптомокомплексов. Наиболее часто отмечались проявления астеновегетативного синдрома — у 91,42 % больных. 60 % пациентов предъявляли жалобы, характерные для диспепсического синдрома. При объективном обследовании иктеричность кожных покровов и слизистых наблюдалась у 51,42 % больных. Внепеченочные проявления обнаруживались у 25,71 % обследованных. Увеличение печени (в среднем на $2,36 \pm 0,12$ см) выявлялось у 72,85 % пациентов.

При клиническом исследовании периферической крови существенных изменений не установлено (табл. 3), за исключением повышения уровня СОЭ в 1,62 раза.

Анализ результатов биохимического исследования крови (табл. 4) показал нарушение протеинсинтетической функции печени: снижение уровня общего белка крови в 1,11 раза и альбуминов в 1,12 раза, протромбинового индекса в 1,14 раза, гипергаммаглобулинемию (повышение в 1,21 раза); выявил признаки мезенхимально-воспалительного синдрома: повышение тимоловой в 1,77 раза и снижение сулемовой проб в 1,23 раза. Нарушалось участие печени в пигментном обмене, что сопровождалось холестазом: отмеча-

Таблица 3

Клинические показатели крови больных хроническими гепатитами

Показатели	Контроль- ная (III) группа, M ₀ ±m ₀ (n ₀ =30)	БОЛЬНЫЕ Х Г				p ₀₋₁	p ₁₋₂	p ₃₊₄	p ₂₊₄
		I ГРУППА		II ГРУППА					
		до лечения, M ₁ ±m ₁ (n ₁ =70)	после лечения, M ₂ ±m ₂ (n ₂ =70)	до лечения, M ₃ ±m ₃ (n ₃ =20)	после лечения, M ₄ ±m ₄ (n ₄ =20)				
Гемоглобин, г/л	127,69±1,93	129,11±1,67	125,72±2,11	130,98±0,98	128,18±1,87	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,66±0,21	4,09±0,05	3,96±0,06	3,99±0,03	4,11±0,08	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	201,25±2,49	192,56±7,91	187,81±8,85	190,17±4,56	191,37±5,40	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,21±0,44	4,68±0,20	4,50±0,18	4,42±0,17	4,42±0,17	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	2,23±0,09	2,32±0,09	2,49±0,11	2,11±0,11	2,33±0,09	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,21±0,02	0,33±0,03	0,25±0,02	0,26±0,03	>0,05	<0,001	>0,05	<0,05
СОЭ, мм/ч	8,01±1,09	12,95±1,30	8,31±1,34	12,60±1,18	9,05±1,08	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание. Здесь и далее:

P_{0-1} — показатели достоверности различия между контрольной и основной группами;

P_{1-2} — показатели достоверности различий до и после лечения в основной группе;

P_{3-4} — показатели достоверности различий до и после лечения в группе сравнения;

P_{2-4} — показатели достоверности различий после лечения в основной группе и группе сравнения.

Биохимические показатели крови больных хроническими гепатитами

Показатели	Контроль- ная (III) группа, $M_0 \pm m_0$ ($n_0=30$)	БОЛЬНЫЕ Х Г				p_{0-1}	p_{1-2}	p_{3-4}	p_{2-4}
		I ГРУППА		II ГРУППА					
		до лечения, $M_1 \pm m_1$ ($n_1=70$)	после лечения, $M_2 \pm m_2$ ($n_2=70$)	до лечения, $M_3 \pm m_3$ ($n_3=20$)	после лечения, $M_4 \pm m_4$ ($n_4=20$)				
Общий белок, г/л	85,69±1,34	77,23±0,81	79,95±0,81	78,11±2,56	78,45±1,36	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05
Альбумины, г/л	55,17±0,84	49,30±0,75	53,91±1,04	50,28±0,76	51,14±1,01	<0,01	<0,001	>0,05	<0,05
Гамма-глобулины, %	17,70±0,69	21,34±0,76	19,09±0,86	22,14±1,93	22,00±1,10	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05
Тимоловая проба, BCE	2,80±0,18	4,96±0,35	2,68±0,263	4,68±0,28	3,98±0,31	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
Сулемовая проба, мл	2,11±0,04	1,71±0,04	1,92±0,069	1,79±0,06	1,83±0,08	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05
Аспартатаминотранс- фераза, ммоль/л	0,34±0,02	0,58±0,04	0,34±0,029	0,58±0,08	0,49±0,06	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
Аланинаминотранс- фераза, ммоль/л	0,31±0,02	1,73±0,29	0,83±0,126	1,59±0,01	0,96±0,18	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	14,50±0,13	22,30±3,3	13,74±1,360	26,36±1,13	20,14±1,43	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	98,38±7,25	121,83±14,5	84,91±6,220	104,50±10,12	107,25±16,3	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Гаммаглутамилтранс- спептидаза, ммоль/л	28,46±4,73	119,00±25,9	32,15±6,820	90,36±2,480	46,39±11,29	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
Протромбиновый индекс, %	85,51±0,99	75,00±1,74	85,20±1,280	75,29±1,63	77,83±1,4	<0,001	<0,0001	>0,05	<0,05
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,004	0,06±0,004	0,06±0,006	0,06±0,008	0,08±0,006	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,61±0,520	5,06±0,24	5,09±0,240	5,00±0,38	5,02±0,21	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,64±0,280	5,05±0,03	4,35±0,091	4,89±0,68	4,77±0,48	>0,05	<0,001	>0,05	<0,05

лась гипербилирубинемия (повышение общего билирубина в 1,54 раза), повышение активности ГГТП в 4,18 раза. Свидетельством цитолиза гепатоцитов стало повышение в сыворотке крови АсАТ в 1,71 раза и АлАТ в 5,58 раза.

Иммунологическое исследование крови (табл. 5) выявило угнетение клеточного звена иммунитета, что выражалось в снижении лимфоцитов классов CD3+ в 2,31 раза, CD4+ в 1,91 раза, CD8+ в 1,72 раза при нормальных показателях иммунорегуляторного индекса. При оценке гуморального звена иммунитета было отмечено повышение ЦИК в 1,62 раза, IgM в 3,70 раза, IgG в 1,64 раза и IgA в 2,33 раза с достоверным снижением числа В-лимфоцитов в 1,44 раза.

Показатель кислородзависимых микробицидных механизмов макрофагов – базальный НСТ-тест – оказался повышенным в 1,75 раза, а показатель стимулированного НСТ-теста – сниженным в 2,14 раза, в то время как кислороднезависимый показатель (ЛКТ-тест) не отличался от контрольной группы.

При исследовании продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы (табл. 6) определялось достоверное повышение, по сравнению с контрольной группой, МД в 1,29 раза и ДК в 1,58 раза, снижение КТ в 2,5 раза, при нормальных показателях ВcГ и СОД.

Гистологическое изучение ткани печени у 52 пациентов показало сохраненную архитектуру печеночной ткани. Обнаруживалась лимфоидная инфильтрация портальных трактов; зернистая, гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов; у части больных выявлялись «песочные ядра» и «матово-стекловидные» клетки.

У большинства обследованных лиц, получавших бемитил (54,38 %), на второй неделе лечения отмечалось уменьшение слабости, кожного зуда и выраженности желтухи, явлений диспепсии. К концу третьей недели интенсивность жалоб снижалась у 48 человек и у 14 они полностью исчезали. 21,42 % пациентов отмечали улучшение сна. Результатом терапии явилось уменьшение астено-вегетативного, диспепсического,

Таблица 5

Иммунологические показатели больных хроническими гепатитами на фоне лечения бемитилом

Показатели	Контрольная (III) группа, $M_0 \pm m_0$ ($n_0=30$)	БОЛЬШЫЕ ХГ				p_{0-1}	p_{1-2}	p_{3-4}	p_{2-4}
		I ГРУППА		II ГРУППА					
		до лечения, $M_1 \pm m_1$ ($n_1=70$)	после лечения, $M_2 \pm m_2$ ($n_2=70$)	до лечения, $M_3 \pm m_3$ ($n_3=20$)	после лечения, $M_4 \pm m_4$ ($n_4=20$)				
CD3, в мм ³	1197,2±74,29	518,13±59,11	829,52±60,90	573,12±33,79	628,84±42,17	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05
CD3, %	61,7±1,98	45,10±2,81	60,90±3,09	43,76±2,94	43,01±3,68	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
CD4, в мм ³	587,48±50,17	307,34±45,58	558,44±59,81	377,52±51,04	400,72±49,16	<0,001	<0,01	>0,05	<0,05
CD4, %	35,00±2,81	30,00±2,76	40,20±3,46	33,28±2,14	34,66±4,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
CD8, в мм ³	458,00±21,84	266,25±25,17	394,41±37,84	249,20±32,59	326,02±36,86	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05
CD8, %	27,34±1,54	21,00±1,46	26,80±1,51	18,54±1,97	22,30±1,26	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05
CD19, в мм ³	145,34±12,90	100,73±15,35	59,85±10,14	121,73±15,85	159,32±13,92	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
CD19, %	7,80±1,01	6,77±0,86	4,06±0,85	6,70±1,15	7,79±1,22	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
CD4/CD8	1,28±0,17	1,42±0,17	1,50±0,63	1,79±0,14	1,55±0,24	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, ед.	56,50±2,15	91,40±5,85	45,52±4,31	94,00±12,11	101,73±9,62	<0,05	<0,001	>0,05	<0,05
НСТb, ед.экст	0,12±0,01	0,21±0,02	0,12±0,01	0,21±0,02	0,21±0,01	<0,001	<0,01	>0,05	<0,05
НСТs, ед.экст	1,39±0,02	0,65±0,05	0,97±0,08	0,78±0,07	0,74±0,58	<0,001	<0,01	>0,05	<0,05
ЛКТ, у.е.	1,57±0,01	1,62±0,05	1,50±0,01	1,69±0,03	1,66±0,01	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
IgM, г/л	1,05±0,09	3,88±0,45	2,13±0,52	2,88±0,11	2,76±0,19	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IgG, г/л	11,40±0,61	18,64±0,88	15,93±0,91	17,21±1,90	16,41±2,36	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05
IgA, г/л	1,67±0,17	3,89±0,29	2,79±0,26	2,24±0,19	2,18±0,18	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05

геморрагического синдромов, тяжести в правом подреберье, что отмечалось у 75,71 % пациентов.

При исследовании периферической крови (см. табл. 1) установлено, что под действием бемитила снижается СОЭ в 1,56 раза, растет количество моноцитов в 1,57/1,27 раза. В биохимических анализах крови пациентов данной группы на фоне терапии (см. табл. 4) выявлялось повы-

шение общего белка в 1,03 раза, альбуминов в 1,09 (1,05) раза и гамма-глобулинов (в 1,15 раза) сыворотки крови, протромбина в 1,14 (1,09) раза, что, несомненно, свидетельствует об улучшении белоксинтетической функции печени. Достоверно снижалась активность трансаминаз: АсАТ в 1,71 (1,44) раза и АлАТ в 2,08 (1,16) раза, уменьшалась концентрация общего билирубина

Таблица 6

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных хроническими гепатитами

Показатели	Контроль- ная группа, M ₀ ±m ₀ (n ₀ =30)	БОЛЬНЫЕ Х Г				p ₀₋₁	p ₁₋₂	p ₃₋₄	p ₂₋₄
		I ГРУППА		II ГРУППА					
		до лечения, M ₁ ±m ₁ (n ₁ =70)	после лечения, M ₂ ±m ₂ (n ₂ =70)	до лечения, M ₃ ±m ₃ (n ₃ =20)	после лечения, M ₄ ±m ₄ (n ₄ =20)				
Дисновые конъюгаты, мкмоль/л	8,75±0,92	13,86±1,377	9,65±1,16	14,07±0,350	12,25±0,710	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,98±0,25	2,56±0,163	1,67±0,167	3,15±0,270	2,97±0,184	<0,05	<0,001	>0,05	<0,05
Восстановленный глутатион, мкмоль/л	2,30±0,27	2,28±0,192	2,07±0,137	2,84±0,231	2,89±0,120	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Супероксиддис- мутаза, Е/мг белка	0,56±0,04	0,57±0,033	0,80±0,038	0,59±0,030	0,61±0,047	>0,05	<0,001	>0,05	<0,05
Каталаза, ммоль Н ₂ О ₂ /мин	0,55±0,02	0,22±0,017	0,25±0,020	0,24±0,020	0,24±0,040	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

в 1,66 (1,47) раза, активность ГГТП в 3,7 (1,44) раза, концентрация ЩФ в 1,43 (1,26) раза. Тимоловая проба снижалась в 1,85 (1,49) раза и повышался сулемовый тест в 1,12 раза. Необходимо отметить достоверное снижение уровня глюкозы крови в 1,16 (1,1) раза. Заметного влияния на уровни креатинина и мочевины выявлено не было. Очевидно, полученные результаты позволяют утверждать, что бемитил способен ограничивать явления цитолиза гепатоцитов, уменьшать выраженность мезенхимально-воспалительного синдрома. Кроме того, происходит восстановление участия печени в пигментном обмене, снижаются проявления холестаза.

При оценке показателей иммунной системы (см. табл. 5) в подгруппе ХВГ на фоне бемитила было отмечено выраженное влияние как на клеточное, так и на гуморальное звено. Это подтверждается повышением общего количества CD3+ Т-лимфоцитов в 1,60 (1,32) раза и их доли (%) в 1,35 (1,42) раза; абсолютного числа Т-хелперов/индукторов (CD4+) в 1,83 (1,39) раза и их доли (%) в 1,34 (1,16) раза; общего количества цитотоксических/супрессорных Т-лимфоцитов (CD8+) в 1,48 (1,21) раза и их доли (%) в 1,28 (1,2) раза. Повышение в периферической крови Т-лимфоцитов класса CD8+ в сочетании с некоторым уменьшением лимфоидной инфильтрации печени может свидетельствовать об усилении миграции клеток этой субпопуляции из ткани печени в кровь, а следовательно, об ограничении выраженности иммунного воспаления, нередко приобретающего у больных хроническими гепатитами черты аутоиммунного процесса. Абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19+) снижалось в 1,58 (2,66) раза, а их доля (%) – в 1,67 (1,92) раза. Уровень циркулирующих иммунных комплексов уменьшается в 2,0 (2,23) раза, иммуноглобулинов IgM в 1,82 (1,3) раза, IgG в 1,17 раза, IgA

в 1,39 раза, что также свидетельствует об уменьшении острого иммунного воспаления. Эти данные позволяют говорить о наличии у препарата заметного иммуномодулирующего действия.

Показатели базального НСТ-теста снижались практически до нормы, в 1,7 (1,7) раза, стимулированного НСТ-теста повышались в 1,49 (1,31) раза. Данные ЛКТ-теста также свидетельствуют об уменьшении данного показателя в 1,08 (1,11) раза.

На фоне применения бемитила снижалось количество продуктов перекисного окисления (табл. 6), таких как ДК в 1,44 (1,27) раза и МД в 1,53 (1,78) раза, а также повышался уровень одного из ферментов АОС – СОД – в 1,4 (1,31) раза. Уровень ВсГ снижался в группе I по сравнению с группой II в 1,4 раза. Оставалась неизменной активность КТ. Очевидно, наличие в составе бемитила тиоловой группы позволяет этому препарату проявлять определенное антиоксидантное действие, являющееся составным компонентом в реализации его гепатопротекторного эффекта.

При повторном гистологическом исследовании дольковая структура оставалась сохранной. В некоторых случаях уменьшалась лимфоидная инфильтрация портальных трактов, снижалась степень жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов. У отдельных больных исчезали «песочные ядра».

Таким образом, установлено, что актопротектор бемитил оказывает выраженное гепатопротекторное действие как за счет ограничения цитолитического синдрома, непосредственного усиления протеинсинтеза, так и благодаря активации иммунных механизмов, связанных с репаративными процессами, а также антиоксидантной активности. Бемитил может быть рекомендован для использования в комплексной патогенетической терапии хронических гепатитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайворонская В. В., Оковитый С. В., Шустов Е. Б., Смирнов А. В. Влияние бемитила, этимерзола и яктона на процессы регенерации после частичной гепатэктомии // Эксперим. и клин. фармакол. 2000. Т. 63. №. 5. С. 34–36.
2. Дубинина Е. Е., Сальникова Л. А., Ефимова Л. Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека // Лаб. дело. 1983. № 10. С. 30–33.
3. Лобзин Ю. В., Смирнов А. В. Бемитил в комплексной терапии и реабилитации больных вирусным гепатитом А // Физиологически активные вещества: Межведомст. сб. науч. тр. 1993. Вып. 25. С. 23–27.

4. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. Л.: Б.и., 1982.
5. Незнамов Г. Г., Бобков Ю. Г., Серебрякова Т. В. и др. Клинико-фармакологический анализ психотропного действия бемитила и перспективы его применения в психиатрической практике // Физиологически активные вещества: Межведомст. сб. науч. тр. 1993. Вып. 25. С. 40–49.
6. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской армии и Военно-морского флота: Метод. пособие. М.: Б.и., 1987.
7. Подымова С. Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998.
8. Путилина Ф. Е. Определение содержания восстановленного глутатиона // Методы биохимических исследований. Л.: Наука, 1982.
9. Романова Л. А., Стальная И. Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977.
10. Саратиков А. С., Венгеровский А. И., Батурина Н. О., Чучалин В. С. Эффективность гепатопротективных средств при экспериментальном хроническом гепатите // Эксперим. и клин. фармакол. 1995. Т. 59. № 1. С. 24–26.
11. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Теза, 1998.
12. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977.
13. Томчин А. Б., Оковитый С. В., Вележева В. С., Смирнов А. В. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и биологическая активность. VI. Гепатопротекторное действие триазино- и имидазоиндолов // Химико-фармацев. журн. 1998. Т. 32. № 7. С. 20–27.
14. Berry J. W., Chappell D. G., Barnes R. B. Improved method of flame photometry // Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 1946. Vol. 18. P. 19–24.
15. Brown M. E. Ultra-micro sugar determination using 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline hydrochloride (neocuproine) // Diabetes. 1961. Vol. 10. P. 60–62.
16. Chien R. N., Liaw Y. F. Drug therapy in patients with chronic type B hepatitis // J. Formos. Med. Assoc. 1995. Vol. 94. Suppl. 1. P. 1–9.
17. Gambino S. R., Freda V. J. The measurement of amniotic fluid bilirubin by the method of Jendrassik and Grof // Amer. J. Clin. Pathol. 1966. Vol. 46. P. 198–203.
18. Gornall A. G., Bardawill S. J., David M. M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction // J. Biol. Chem. 1949. Vol. 177. P. 751–766.
19. Greenwald I. The chemistry of Jaffe's reaction for creatinine via the isolation of the red compound // J. Biol. Chem. 1928. Vol. 80. P. 103–106.
20. Henry R. J., Chiamori N., Golub O. J., Berkman S. Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase // Tech. Bull. Reg. Med. Tech. 1960. Vol. 30. № 9. P. 149–166.
21. Jendrassik L., Grof P. Vereinfachte photometrische Methoden Zur Bestimmung des Blutbilirubins // Biochem. Z. 1938. Vol. 297. P. 81–89.
22. Lau A. S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of infectious diseases // Adv. Pediatr. Infect. Dis. 1994. Vol. 9. № 4. P. 211–236.
23. Lau J. Y., Xie-X., Lai-M. M., Wu P. C. Apoptosis and viral hepatitis // Semin. Liver Dis. 1998. Vol. 18. № 2. P. 169–176.
24. Marsh W. H., Fingerhut B., Miller H. Automated and manual direct methods for the determination of blood urea // Clin. Chem. 1965. Vol. 11. P. 624–627.
25. Martinez E., Doolan P. D. Determination of creatinine in small quantities of plasma. Observations on two methods // Clin. Chem. 1960. Vol. 6. P. 233–242.
26. Morgenstern S., Kessler G., Auerbach J. et al. An automated *p*-nitrophenylphosphate serum alkaline phosphatase procedure for the AutoAnalyzer // Clin. Chem. 1965. Vol. 11. P. 876–888.
27. Skeggs L. T., Hochstrasser H. Multiple automatic sequential analyses // Clin. Chem. 1964. Vol. 10. P. 918–936.
28. Verly W. C. The control of liver growth. New York: Chalones, 1976. 112 p.

Представлена членом-корреспондентом РАМН Заводской И. С.