

3. **Маколкин В.И., Подзолков В.И.** Гипертоническая болезнь. М.; 2000.
4. **Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.** Артериальная гипертония. М.; 2000.
5. **Dzau V., Braunwald E.** Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991; 121 (4, Pt 1): 1244—63.
6. **Kannel W.B.** Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 83—90.
7. **Stamler J., Neaton J., Wentworth D.** Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension.* 1993; 13: 2—12.
8. **Mac Mahon S., Peto R., Cutler J.** et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990; 335: 765—74.
9. **Гогин Е.Е.** Гипертоническая болезнь: новое в диагностике и лечении; клиническая оценка причин и механизмов развития. М.; 1997.
10. **Jones D., Hall J.** Hypertension: pathways to success. *Hypertension.* 2008; 51: 1249—51.
11. **Naritomi H., Fujita T., Ito S., Ogihara T., Shimada K., Shimamoto K., Tanaka H., Yoshiike N.** Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan hypertension evaluation with angiotensin II antagonist losartan therapy (J-HEALTH) study. *Hypertens. Res.* 2008; 31 (2): 295—304.
12. **Danlof B., Devereux R.B., Kjekshus S.E.** et al., for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 995—1003.
13. **Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlot B.** et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 1004—10.
14. **Tershakovec A.M., Keane W.F., Zhang Z., Lyle P.A., Appel G.B., McGill J.B., Parving H.H., Cooper M.E., Shahinfar S., Brenner B.M.** Effect of LDL cholesterol and treatment with losartan on end-stage renal disease in the RENAAL study. *Diabet. Care.* 2008; 31 (3): 445—7.
15. **Horwitz L.D.** et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10 (11): 1263—9.
16. **Kloner R.A.** et al. Sex- and age-related antihypertensive effect of amlodipine. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 713—22.
17. **Habela G., Ajayi A.A.** et al. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. *J. Natl Med. Assoc.* 1995; 87 (7): 485—8.
18. **Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F., Gaffney M., Wein M.** Amlodipine cardiovascular community trial. The Heart Institute of samaritan hospital and University of Southern California. Los Angeles, California, USA.

Поступила 17.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 615.279.03:616.36-02:613.83

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

*В.А. Исаков<sup>1</sup>, Г.С. Архипов<sup>2</sup>, В.В. Туркин<sup>3</sup>, И.В. Александров<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; <sup>2</sup>Институт медицинского образования ГОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России

*Показана безопасность и высокая терапевтическая эффективность инфузий реамберина в комплексной терапии тяжелых больных вирусными гепатитами, в том числе наркозависимых пациентов с признаками полиорганного поражения. Реамберин оказывал дезинтоксикационное, антиоксидантное, гепато- и нефропротекторное действие, что сопровождалось клиническим улучшением, уменьшением продолжительности госпитализации, нормализацией биохимических показателей. Повышался антиоксидантный потенциал сыворотки крови и неспецифическая резистентность организма.*

*Ключевые слова:* вирусные гепатиты В и С; наркозависимые пациенты; терапия реамберином.

### CLINICAL EFFICACY OF REAMBERIN IN DRUG-ADDICTS WITH HEPATIC LESIONS

*V.A. Isakov<sup>1</sup>, G.S. Arkhipov<sup>2</sup>, V.V. Turkin<sup>3</sup>, I.V. Aleksandrov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>I.P. Pavlov Sankt-Peterburg State Medical University; <sup>2</sup>Medical Education Institute; Ya. Mudry State University, Yaroslavl; <sup>3</sup>Sankt-Peterburg State Medical Pediatric University, Russia

*Infusion of 1.5% reamberin solution was shown to be a safe tool for combined therapy of severe viral hepatitis in drug addicts with signs of polyorganic lesions. Reamberin had detoxicating, antioxidative, hepato- and nephroprotective effects associated with clinical improvement, reduced hospital stay and normalized biochemical characteristics. Moreover, it increased the serum antioxidative potential and non-specific resistance of the patients.*

*Key words:* viral hepatitis B and C; drug addicts; reamberin therapy.

Всемирная организация здравоохранения на протяжении последних десятилетий принимает активное участие в работе по снижению заболеваемости вирусными гепатитами (ВГ). Более 1/3 населения мира инфицировано вирусом гепатита В, летальность от которого ежегодно достигает 2 млн. Около 500 млн человек в мире страдает хроническим ВГС. ВГ В и С остаются серьезной проблемой здравоохранения, вызывают острые и хронические формы заболевания, возможен исход в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному с летальным исходом [1, 2].

Среди острых ВГ по-прежнему часто встречается ВГА (57%), ВГВ составляет 25%, на долю ВГС прихо-

дится 5,4%, микстгепатиты составляют 12,4%. Группы высокого риска инфицирования ВГС составляют больные гемофилией и инъекционные наркоманы, у которых антитела к ВГС выявляются в 60—70% случаев [3].

Парентеральное употребление наркотиков сопровождается токсическим поражением не только печени, но и почек, иммунной системы и других органов и тканей [4]. Некоторые факторы сопутствуют наркомании и, таким образом, одновременно становятся кофакторами поражения печени. В первую очередь это злоупотребление алкоголем, плохое питание и токсические примеси суррогатных наркотиков. Среди наркоманов маркеры ВГВ обнаруживаются у 44,4—77,4%, марке-

ры ВГС — у 38—52% [4, 5]. Недостаточность печеночного кровотока, обусловленная интоксикацией и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вместе с нарушениями микроциркуляции и уменьшением кислородной емкости приводит к развитию гипоксии у гепатоцитов. При ВГ в сочетании с эндогенными интоксикациями наркотиками активация процессов перекисного окисления липидов в мембранах митохондрий приводит к нарушению проницаемости мембран и гибели клеток. Кроме того, нарушается окислительное фосфорилирование, уменьшается синтез АТФ и креатинфосфата [2, 6].

Частота возникновения, тяжесть клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов постгипоксических расстройств тканевого метаболизма при критических состояниях, зависит от неспецифической резистентности организма и в первую очередь от резистентности к гипоксии. В связи с этим у таких больных необходимо использование в комплексной терапии препаратов с антиоксидантной, антигипоксантаминой активностью, гепато- и нефропротекторными свойствами [7, 8].

В последние годы в клинической практике в качестве биологически активных веществ с широким фармакологическим спектром действия применяют соединения янтарной кислоты, обладающие антиоксидантными и цитопротекторными свойствами [8—10].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность реамберина у больных ВГ и с экзо-, и эндогенными интоксикациями, обусловленными употреблением наркотиков.

## Материал и методы

Работа проведена в отделениях инфекционной больницы Великого Новгорода и клинической инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина Санкт-Петербурга. Под наблюдением находились 108 больных с разными формами (острые и хронические) ВГВ и ВГС в возрасте от 18 до 25 лет. Больные распределены на 3 группы: 1-я группа — 48 больных ВГ, получавших реамберин; 2-я группа — 36 больных со сходными формами ВГ на фоне только базисной терапии (клинический контроль); 3-я группа — 24 больных, получавших реамберин в комплексной терапии тяжелых и крайне тяжелых форм ВГ, протекавших у наркозависимых пациентов — НЗП (длительность наркомании от 6 мес до 3 лет и более).

Все больные обследованы клинически, биохимически (определяли содержание билирубина, аланин- и аспартатаминотрансферазы, показатели тимоловой пробы, уровень холестерина, желчных кислот). Содержание металлоферментов (трансферрина и церулоплазмينا) в сыворотке крови больных определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини (1965). В работе использовали антицерулоплазминовые сыворотки (получены В.В. Туркиным) и антитрансферриновые стандартные сыворотки («Sevac», Прага). Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Препарат реамберин (ООО «НТФФ Полисан», Санкт-Петербург) представляет собой солевой плазмозамещающий раствор (1,5% раствор натрий-метилглюкаминового соли янтарной кислоты со сбалансированным набором микроэлементов — натрия, калия и магния). Реамберин для инфузий оказывает дезинтоксикационное, антигипоксантаминое, антиоксидантное и гепатопротекторное действие. Препарат улучшает дезинтоксикационную функцию печени, способствуя

процессам репаративной регенерации гепатоцитов [11, 12]. Реамберин активирует ферментативное звено антиоксидантной системы, уменьшая при этом процессы перекисного окисления липидов, оказывает мембраностабилизирующее действие. Реамберин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови: за счет повышения осмотического давления крови происходит отток жидкости и токсинов из тканей в кровь; при этом наблюдаются усиление обмена веществ, стимуляция диуреза, выведение токсинов из организма. В связи с этим целесообразно использование реамберина в условиях высокой вероятности развития полиорганных тканевых постгипоксических расстройств, что отмечается при среднетяжелом и тяжелом течении ВГ, а также при токсическом поражении органов и тканей у НЗП. Реамберин используется не только в гепатологической практике, но и для коррекции гипоксических состояний разного генеза [5, 13].

Инфузии реамберина (300—400 мл) проводили внутривенно капельно (медленно) один раз в сутки на фоне базисной терапии со 2—4-го дня госпитализации в течение 7—10 дней ежедневно. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией.

## Результаты и обсуждение

На фоне введения реамберина быстрее исчезали основные симптомы интоксикации (анорексия, тошнота, слабость, нарушение сна), менее продолжительной была желтуха, исчезала боль в правом подреберье и уменьшался размер печени (табл. 1). Положительная клиническая динамика на фоне применения реамберина отмечена у 50—82% больных. Все пациенты переносили реамберин хорошо, аллергических реакций не было.

Отмечена более ранняя положительная динамика биохимических показателей в 1-й группе больных. Так, после введения реамберина уровень билирубина был ниже 100 мкмоль/л у 32 (66%) больных, а высокий уровень билирубина отмечен лишь у 12 больных (у 36 до начала лечения реамберинотерапией). Существенно снизился уровень аланинаминотрансферазы у 33 (68%) из 48 больных, показатели тимоловой пробы — у 40%. Следует отметить, что у больных с микст-вирусной инфекцией нормализация уровня аланинаминотрансферазы наступала медленнее, положительная клиническая динамика отмечена позже, чем у больных с острыми формами ВГ. Назначение реамберина больным с острым ВГС к 8—10-му дню лечения сопровождалось исчезновением желтухи (общий билирубин 52,2 мкмоль/л при исходном уровне 231 мкмоль/л), а также наблюдалась положительная динамика размера печени (у 87% против 60% в контроле).

Высокая клиническая эффективность реамбери-

Таблица 1. Динамика клинических синдромов и симптомов у больных вирусными гепатитами, получавших реамберин

Синдромы и симптомы (n = 48)	Число больных с положительной клинической динамикой после терапии, %
Желтуха	67
Анорексия	68
Тошнота, рвота	82
Боль в правом подреберье	62
Гепатомегалия	67
Слабость	67
Нарушение сна	50

Таблица 2. *Изменение уровня трансферрина и церулоплазмينا в сыворотке крови НЗП, получавших реамберин (M ± m)*

Металлопротеид (норма у здоровых доноров)	Время исследования	Реамберин (n = 24)	Базисная терапия (n = 24)
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)**	Повышение на 40%*	Повышение на 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)**	Снижение на 20,3%	Снижение на 9,1%

Примечание. \* —  $p < 0,05$  в группе сравнения; \*\* — различия показателей двух обследований.

на при лечении больных с хроническими ВГ отмечена разными авторами [12, 14]. Так, терапия реамберином хронического ВГС приводила к уменьшению выраженности синдрома цитолиза гепатоцитов, отмечен иммунокорректирующий эффект (увеличение общего количества лимфоцитов и отдельных субпопуляций Т-клеток, модулирование активности фагоцитирующих клеток в тесте оценки их бактерицидности). После курса лечения реамберином увеличивалось содержание форменных элементов крови (абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов), нормализовалась функциональная активность моноцитов [14].

Известно, что воспалительная реакция развивается при обязательном участии фагоцитов, прежде всего полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов. Процессы усиления фагоцитарной активности нейтрофилов сопровождаются метаболической перестройкой, т. е. «дыхательным взрывом» [2, 14], при котором в очаг воспаления привлекается большое число нейтрофилов и макрофагов. В результате активации макрофагальной НАДФН-оксидазы происходит образование высоких концентраций свободных радикалов, в частности активных форм кислорода — АФК (супероксиданион, перекись водорода, гидроксильный радикал, гипохлорит).

Для инактивации негативного воздействия АФК на клетки и ткани организма в последнем имеется система антиоксидантной защиты, состоящая из неферментных и ферментных систем [8, 9]. Интенсивная генерация АФК может приводить к истощению антиоксидантной защиты, поэтому при глубоком оксидативном стрессе включается ферментативная антиоксидантная система, активность которой в норме довольно низкая [9, 15]. В связи с изложенным выше патогенетически обосновано использование в терапии ВГ препаратов с антиоксидантной и антигипоксантной активностью.

Основная роль трансферрина и лактоферрина в организме заключается в акцептировании свободного железа, что препятствует развитию реакций образования гидроксильных радикалов, катализируемых ионами железа [7, 15]. Снижение уровня трансферрина характерно для острого воспаления. В окислительных реакциях с участием ионов двухвалентного железа церулоплазмин оказывается основным антиоксидантом плазмы, своеобразной «ловушкой» для АФК. Показано, что основные металлоферменты (трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин и супероксиддисмутаза) являются факторами неспецифической резистентности и обеспечивают защиту организма от вирусных и бактериальных инфекций [13, 15].

При изучении содержания сывороточных металлопротеидов в динамике отмечено достоверное нарастание уровня трансферрина после инфузий реамберина по сравнению с таковыми в контрольной группе больных, получающих базисную терапию. В то же время

регистрировалось более значительное снижение уровня медь-содержащего белка церулоплазмينا ( $p < 0,05$ ), что указывает на уменьшение напряжения ферментативного звена антиоксидантной системы, которое включается в работу при значительном оксидативном стрессе (табл. 2). Таким образом, применение реамберина при лечении ВГВ и ВГС повышает антиоксидантный потенциал крови, что свидетельствует о специфическом антиоксидантном действии препарата.

Важно отметить, что после курса инфузий реамберина применение глюкокортикоидов потребовалось у 12 (25%) больных с тяжелыми формами ВГ, в то время как во 2-й группе (клинический контроль) глюкокортикоиды использовались в 30% случаев, что подчеркивает дезинтоксикационный эффект реамберина. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре была достоверно меньше в 1-й группе (лечение реамберином), чем во 2-й (33,6 дня и 40 дней соответственно,  $p < 0,05$ ). Таким образом, применение реамберина в комплексной терапии острых и хронических форм ВГВ и ВГС способствовало более быстрой положительной клинико-биохимической динамике, повышению антиоксидантного потенциала сыворотки крови.

Реамберин использовали при лечении 24 больных ВГ с токсическим поражением печени, обусловленным парентеральным употреблением суррогатного героина. Клиническая характеристика НЗП: 4 больных ВГВ+ВГС, осложненными токсическим поражением печени (крайне тяжелое течение), печеночная энцефалопатия III—IV степени; 8 больных ВГВ+ВГС (тяжелое течение), токсическое поражение печени; 12 больных ВГВ (тяжелое течение), в 8 случаях осложненное токсическим поражением печени. У таких больных нередко требуется применение интенсивных методов лечения в специализированных отделениях реанимации с использованием глюкокортикостероидов. Несмотря на интенсивную терапию в полном объеме, летальность у таких тяжелых больных и сегодня значительная.

Курс инфузий реамберина проводили в течение 3—12 дней (в среднем 5 дней) на фоне активной патогенетической терапии, включая гормоны. В 4 случаях печеночной комы (от 3 до 7 сут) реамберин назначали в острейший период в течение 8—12 дней. Отменяли реамберин на фоне стабилизации клинического состояния. Инфузии реамберина были частью полномасштабной интенсивной терапии (основным методом детоксикации было частичное заменное переливание крови — от 3 до 6 раз).

В остальных случаях оценивали клиническую эффективность реамберина по исчезновению симптомов интоксикации (анорексии, тошноты, рвоты, слабости, нарушения сна). Под влиянием реамберина интоксикация уменьшилась, состояние тяжелых больных значительно улучшилось. Аппетит нормализовался у 70% больных (улучшился у 30%), тошнота и рвота исчезли у 88% больных (стали менее выраженными у 12%). Сла-

бость исчезла у 75% больных (стала менее выраженной у 25%), сон нормализовался у всех больных.

Известно, что высокие концентрации билирубина (особенно свободной фракции) обуславливают выраженность токсического поражения различных органов у больных ВГ. Под влиянием инфузий реамберина гипербилирубинемия имела положительную динамику снижения у 82% больных, повышение уровня билирубина отмечено у 9%, динамики не отмечено у 9%. Включение в терапию ВГ инфузий реамберина сопровождалось достоверным улучшением клинического состояния и биохимических показателей у больных ВГ с токсическим поражением печени вследствие парентерального употребления суррогатного героина.

## Выводы

1. Инфузии реамберина хорошо переносятся больными с разными формами вирусных гепатитов В и С (аллергических реакций не зарегистрировано). Отмечена высокая терапевтическая эффективность реамберина в комплексной терапии тяжелых больных вирус-

ными гепатитами: препарат обладает выраженными дезинтоксикационными, антиоксидантными, гепато- и нефропротекторными свойствами. Уменьшились продолжительность госпитализации больных, число случаев использования гормонов у пролежневых больных по сравнению с клиническим контролем.

2. Реамберин способствовал быстрой нормализации основных биохимических показателей у больных вирусными гепатитами. Достоверно повышался антиоксидантный потенциал сыворотки крови, возрастала неспецифическая резистентность организма.

3. Использование реамберина в комплексной терапии у наркозависимых пациентов с тяжелым поражением печени сопровождалось отчетливым дезинтоксикационным эффектом с благоприятным исходом.

4. Инфузии реамберина рекомендуется включать как обязательное патогенетическое средство в комплексную терапию у тяжелых больных с разными формами вирусных гепатитов В и С, а также у больных с признаками полиорганного поражения вследствие экзо- и эндогенного токсикоза.

## Сведения об авторах:

*Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург*

Исаков Валерий Александрович — д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, с курсом ВИЧ-медицины; e-mail: issakov1945@yandex.ru

*Институт медицинского образования Государственного университета им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород*

*Кафедра микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней*

Архипов Георгий Сергеевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Александров Игорь Владимирович — ассистент кафедры.

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет*

Туркин Валерий Владимирович — д-р мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Архипов Г.С., Исаков В.А., Сологуб Т.В.** и др. Эффективность реамберина при вирусных гепатитах. Альманах Инфекционные болезни. СПб.; 2004: 33—7.
2. **Радченко В.Г., Исаков В.А., Коваленко А.Л.** и др. Эффективность реамберина и циклоферона в терапии хронических вирусных гепатитов. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Справочник. СПб.; 2009: 141—3.
3. **Баранова И.П., Романцов М.Г., Никольская М.В., Мусаткина Л.И.** Вирусные гепатиты у наркозависимых подростков: иммунокорректирующая терапия циклофероном. Пособие для врачей. Пенза, 2003.
4. **Власов Н.Н.** Вирусные гепатиты В, С, D и ВИЧ-инфекция у наркоманов. Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции. СПб., 1997; 1: 133—40.
5. Реамберин в клинической практике. Практическое руководство для врачей ОРИТ. М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко (ред.). СПб, 2007.
6. **Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л.** Реамберин в терапии критических состояний. Руководство для врачей. СПб., 2002.
7. **Исаков В.А., Архипов Г.С., Коваленко А.Л.** и др. Использование реамберина в терапии вирусных инфекций. Лечащий врач. 2000; 3: 57—9.
8. **Кондрашова М.Н.** Схема отклонений состояния митохондрий от нормы и вещества, обращающие эти изменения. Реакция живых систем и состояние энергетического обмена. Пушчино, 1979: 185—7.
9. **Ивницкий Ю.Ю.** Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., 1998.
10. **Оковитый С.В., Шулепин С.Н., Смирнов А.В.** Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. СПб., 2005.
11. **Афанасьев В.В.** Клиническая фармакология реамберина. Пособие для врачей. СПб., 2005.
12. **Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдяков А.А.** и др. Подходы к лечению поражений печени в практике клинициста (клинический обзор). СПб., 2011.
13. **Исаков В.А., Водейко Л.П., Каболова И.В., Туркин В.В.** Клиническая эффективность реамберина в терапии гриппа. Тер. архив. 2010; 11: 19—21.
14. **Козлов В.К., Стельмах В.В.** Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Реамберин (пострегистрационные клинические исследования 1999—2005 гг.). СПб., 2011.
15. **Туркин В.В., Дробот И.В.** Иммуноферментный анализ церулоплазмина. ЖМЭИ. 1991; 7: 66—9.

## REFERENCES

1. **Arkhipov G.S., Isakov V.A., Sologub T.V.** et al. Efficacy of reamberin under viral hepatitis. Al'manakh Infektsionnye bolezni. St-Petersburg, 2004; 33-37 (in Russian).
2. **Radchenko V.G., Isakov V.A., Kovalenko A.L.** et al. Efficacy of reamberin and cycloferon I treatment of chronic viral hepatitis. Viral hepatitis in Russian Federation. Spravochnik. SPb, 2009; 141-143 (in Russian).
3. **Baranova I.P., Romantsov M.G., Nikol'skaya M.V., Musatkina L.I.** Viral hepatitis in drug-dependent adolescents: immunocorrecting therapy by cycloferon. Posobie dlya vrachev. Penza, 2003 (in Russian).
4. **Vlasov N.N.** Viral hepatitis B, C, D and HIV-infection in drug addicts. Viral hepatitis and other high priority infections. SPb, 1997. T.1.-S.133-140 (in Russian).
5. Reamberin in clinical practice. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev ORIT. Ed. By M.G.Romantsov, A.L.Kovalenko. SPb, 2007 (in Russian).
6. **Isakov V.A., Sologub T.V., Kovalenko A.L.** Reamberin in therapy of clinical conditions. Rukovodstvo dlya vrachev. SPb, 2002 (in Russian).
7. **Isakov V.A., Arkhipov G.S., Kovalenko A.L.** et al. Use of Reamberin in therapy of viral infections. Lechashchiy vrach. 2000; 3: 57-59 (in Russian).
8. **Kondrashova M.N.** Disturbed mitochondrial conditions and compounds that may avert them. Reaction of living systems and state of energy turnover. Pushchino, 1979; 185-187 (in Russian).
9. **Ivnitskiy Yu.Yu.** Succinic acid for metabolic correction of functional state and body resistance. SPb, 1998 (in Russian).
10. **Okovityy S.V., Shulenin S.N., Smirnov A.V.** Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants. SPb, 2005 (in Russian).
11. **Afanas'ev V.V.** Clinical pharmacology of Reamberin. Posobie dlya vrachev. St-Petersburg, 2005 (in Russian).
12. **Romantsov M.G., Sologub T.V., Shul'dyakov A.A.** et al. Approaches to treat hepatic affection in practice of clinician (clinical overview). St-Petersburg, 2011 (in Russian).
13. **Isakov V.A., Vodeyko L.P., Kabolova I.V., Turkin V.V.** Clinical efficacy of Reamberin used for treatment of influenza. Ter. arkhiv. 2010; 11: 19-21 (in Russian).
14. **Kozlov V.K., Stel'makh V.V.** Usage of cell metabolism correcting agents and regulators of the cell energy turnover for combination therapy of patients with hepatitis C virus infection (HCV). Reamberin (follow-up 1999-2005 clinical studies). St-Petersburg, 2011 (in Russian).
15. **Turkin V.V., Drobot I.V.** ELISA to detect Ceruloplasmin. ZhMEI. 1991; 7: 66-69 (in Russian).

Поступила 14.08.13