



УДК 616.36-002.2

## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АСТЕНО-ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ МАЛАТОМ ЦИТРУЛЛИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

**М.С. МИТИН**  
**О.А. ЕФРЕМОВА**  
**В.А. РУЖЕНКОВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

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

В статье изложены данные исследования больных хроническим вирусным гепатитом С с астенией и вегетативной дисфункцией во время проведения терапии антиастеническим препаратом – малатом цитруллина (Стимол) метаболического действия. Представлены изменения основных показателей астении при применении препарата. Показана зависимость астенических и вегетативных расстройств. Описано влияние коррекционной терапии на изменение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: астения, вегетативная дисфункция, астено-вегетативный синдром, хронический вирусный гепатит, малат цитруллина, стимул, качество жизни.

Астено-вегетативные расстройства широко распространены среди больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ) [1] и мало подвержены спонтанному обратному развитию, что определяет необходимость проведения соответствующей коррекционной терапии [2]. Считается, что выраженность астении не связана с тяжестью заболевания [3, 4]. Напротив, вегетативные нарушения коррелируют с выживаемостью таких больных [5].

Интерес к исследованию качества жизни больных с ХВГ в последнее время возрастает [6, 7, 8], но влияние астено-вегетативных расстройств на качество жизни таких пациентов требует дальнейшего изучения. При этом в терапевтической работе врача вопрос астено-вегетативных нарушений считается второстепенным и ему уделяется недостаточно внимания [2, 9].

Для терапии астении и вегетативной дисфункции применяют множество лекарственных средств различного механизма действия [10, 11]. Основой патогенеза астенического синдрома являются нарушения регуляции энергетического обмена и, в частности, развитие лактацидоза и гипераммониемии [9]. Нарушение метаболизма играет значительную роль в развитии интоксикационного синдрома при заболеваниях печени [12]. Поэтому при хроническом вирусном гепатите особый интерес представляет использование метаболических препаратов.

**Цель исследования.** Проведение коррекционной терапии астено-вегетативных расстройств у больных хроническим вирусным гепатитом С при помощи антиастенического препарата.

**Материалы и методы.** Обследовано 67 пациентов мужского (n=40) и женского (n=27) пола среднего возраста 55 лет с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ) лёгкой и средней степени тяжести. Все пациенты получали базисную терапию и не проходили противовирусного лечения. Среди больных ХВГ по результатам обследования была выделена группа с астено-вегетативным синдромом (А-ВС) (n=18) и проведена коррекционная терапия с применением антиастенического препарата.

Исследование проводилось в МУЗ «Городской больнице №2 г. Белгорода» и клинической базе Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова. В качестве группы сравнения было обследовано 80 практически здоровых студентов мужского (n=38) и женского (n=42) пола среднего возраста 22 лет медицинского факультета Белгородского государственного национального университета.

Для диагностики синдрома астении применялась субъективная шкала оценки астении MFI-20. Шкала позволяет выявить пять основных компонентов астении и оценить их. При превышении значимого уровня (12 баллов), хотя бы одного из показателей, диагностируется астения.

Для выявления синдрома вегетативной дисфункции была использована схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна [13].

Исследование качества жизни проводилось с помощью опросника оценки качества жизни SF-36, разработанного J. E. Ware и адаптированного для применения в России Межнародным центром исследования качества жизни [7].

Для терапии астении у больных ХВГ С был использован антиастенический препарат метаболического действия – СТИМОЛ (малат цитруллина), производитель Biocodex, Франция [14].



Препарат обладает противоастеническим действием и способствует детоксикации печени. Благодаря выраженному детоксикационному потенциалу Стимол нормализует работу гепатоцитов, улучшает деятельность цитохромоксидазной системы [9]. Стимол содержит цитруллин и малат. Цитруллин (аминокислота) участвует в протекающем в печени цикле нейтрализации аммиака, образующегося в результате распада азотсодержащих соединений. В печени из аммиака образуется мочевины. Цитруллин встраивается в цикл мочевины и повышает выведение ионов аммония. Малат вовлекается в цикл Кребса и глюконеогенез, снижает концентрацию лактата в крови, таким образом, способствует нормализации обмена веществ [14].

Стимол назначался всем пациентам в обычной дозировке – по 10 мл (1 пакетик) 3 раза в сутки, в течение 12 дней, с учетом противопоказаний. Обследование проводилось до начала курса, сразу после окончания приема препарата, через 1 и 3 месяца после начала курса.

**Результаты и их обсуждение.** На фоне проводимой терапии у больных ХВГ мужского пола выявлялось снижение среднего количества тромбоцитов (как до применения препарата –  $(141,2 \pm 23,8) \cdot 10^9/\text{л}$ , так и после окончания курса терапии –  $(138,7 \pm 16,1) \cdot 10^9/\text{л}$ ). СОЭ была выше нормальных значений, как среди мужчин (до начала курса –  $30,8 \pm 5,4$  мм/ч, после курса –  $22,6 \pm 4,1$  мм/ч), так и среди женщин (до –  $34,1 \pm 5,1$  мм/ч, после –  $31,5 \pm 3,8$  мм/ч). Также среди женщин количество лимфоцитов было выше нормы (до начала курса –  $46,7 \pm 1,3$  % и после курса –  $43,3 \pm 0,8$  %). Достоверных изменений при применении малата цитруллина эти показатели не имели.

Наблюдалась нормализация некоторых биохимических показателей крови. Показатель АЛТ у мужчин снизился с  $94,5 \pm 12,5$  до  $76,7 \pm 8,9$  Е/л ( $p < 0,05$ ), и показатель АСТ уменьшился с  $96,8 \pm 8,5$  до  $79,8 \pm 7,2$  Е/л ( $p < 0,05$ ). У женщин эти показатели также снизились: АЛТ – с  $58,6 \pm 9,2$  до  $45,0 \pm 5,6$  Е/л ( $p < 0,05$ ) и АСТ – с  $62,4 \pm 9,6$  до  $51,37,2$  Е/л ( $p < 0,05$ ). Щелочная фосфатаза была выше нормы у мужчин (до начала курса –  $183,0 \pm 13,2$  Е/л, после курса –  $171,6 \pm 16,2$  Е/л) и у женщин (до начала курса –  $291,4 \pm 38,4$  Е/л, после курса –  $278,7 \pm 36,6$  Е/л) и имела незначительные изменения при проведении терапии. Общий билирубин был несколько выше нормальных значений, но в ходе терапии также не изменился. Данные частоты выявления симптомов астении представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Частота выявления симптомов астении  
с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20**

Симптомы астении	Группы, (%)		
	Больные ХВГ с А-ВС	Больные ХВГ без А-ВС	Здоровые без А-ВС
Чувство усталости	83	40*	35*
Снижение трудовой активности	86	20	12
Снижение мотивации	67	37	8**
Снижение физических возможностей	92	44*	0
Трудности концентрации внимания	50	42	6*

Примечание: достоверность различия между группами: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Средний общий балл субъективной шкалы оценки астении MFI-20 в группе больных ХВГ с А-ВС был равен  $67,9 \pm 1,7$  балла, а в группе больных ХВГ без А-ВС –  $50,7 \pm 3,3$  балла ( $p < 0,05$ ). В группе здоровых студентов средний балл шкалы был такой же ( $52,7 \pm 2,7$ ), как и в группе больных без А-ВС ( $50,7 \pm 3,3$ ;  $p > 0,05$ ).

Следующие показатели субъективной шкалы оценки астении: «общая астения», «пониженная активность» и «физическая астения» имели достоверное отличие в выделенных группах пациентов (рис. 1).

В группах больных не имели различий показатели «психическая астения» и «сниженная мотивация». В группе больных с А-ВС средние показатели: «общая астения» ( $17,7 \pm 0,4$ ), «пониженная активность» ( $14,7 \pm 0,8$ ) и «физическая астения» ( $14,4 \pm 0,7$ ) превысили диагностически значимый критерий – 12 баллов. Полученные данные указывают, что у больных ХВГ в большей степени изменены соматические компоненты астении, чем психические.

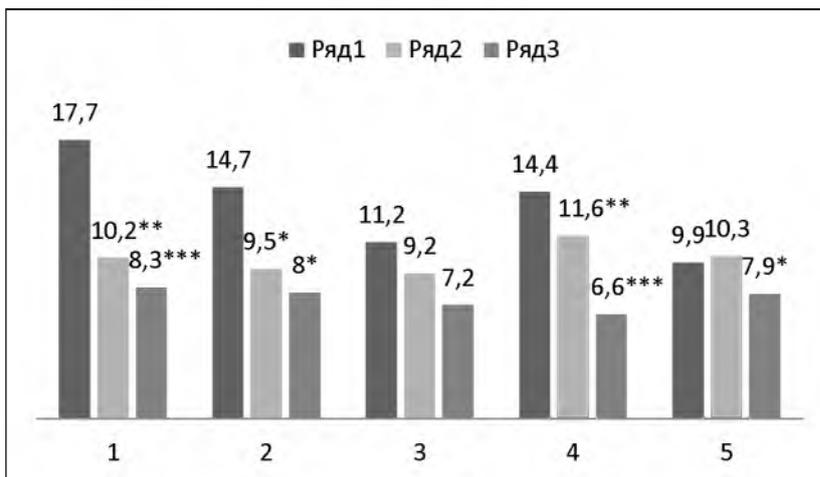


Рис. 1. Средние показатели субъективной шкалы оценки астении MFI-20  
 ряд 1 – группа больных ХВГ с астено-вегетативным синдромом,  
 ряд 2 – группа больных ХВГ без астено-вегетативного синдрома,  
 ряд 3. – группа здоровых студентов без астено-вегетативного синдрома;  
 1 – общая астения, 2 – пониженная активность, 3 – сниженная мотивация, 4 – физическая астения,  
 5 – психическая астения. Достоверность различий: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

Изменение показателей субъективной шкалы оценки астении в группе больных ХВГ с астено-вегетативным синдромом при коррекционной терапии малатом цитруллина представлены в следующей табл. 2.

Таблица 2

**Средние показатели субъективной шкалы оценки астении в группе больных ХВГ с А-ВС до и после применения коррекционной терапии малатом цитруллина**

Показатели, М±m	Время проведения исследования			
	до	после	через 1 месяц	через 3 месяца
Общая астения	17,7±0,4	14,2±0,6	14,7±0,5***	16,1±0,5
Пониженная активность	14,7±0,8	13,0±0,5*	13,6±0,6	14,0±0,5
Снижение мотивации	11,2±0,7	10,6±0,6	10,1±0,4	12,6±0,5
Физическая астения	14,4±0,7	10,2±0,4***	12,7±0,7*	15,1±0,4
Психическая астения	9,9±0,6	10,2±0,5	11,1±0,6*	10,5±0,4
Общий балл шкалы	67,9±1,7	58,7±1,4***	63,6±1,4*	68,4±1,2

Примечание: достоверность различия между группами: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

После проведения коррекционной терапии в течение 12 дней малатом цитруллина показатель «физическая астения» (10,2±0,4) снизился ниже диагностического критерия астении (12 баллов), в то время как показатели «общая астения» (14,2±0,6) и «пониженная активность» (13,0±0,5) несмотря на снижение, оставались достаточно высокими.

Через месяц от начала коррекционной терапии у больных ХВГ показатели «общая астения» (14,7±0,5) и «физическая астения» (12,7±0,7) оставались ниже по сравнению с показателями до начала назначения малата цитруллина (17,7±0,4; p<0,001 и 14,4±0,7; p<0,05 соответственно). Изменение показателей «общая астения», «пониженная активность» и «физическая астения» в динамике показаны на рис. 2. Наибольшие изменения отмечаются у показателя «физическая астения».

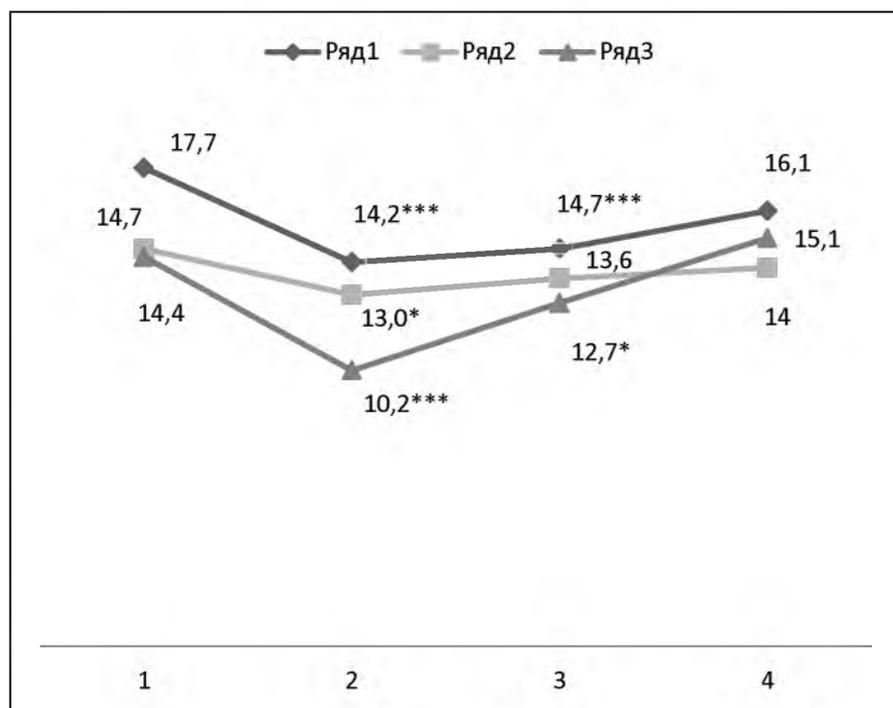


Рис. 2. Средние показатели субъективной шкалы оценки астении MFI-20 («общая астения», «пониженная активность» и «физическая астения») у больных ХВГ с А-ВС в динамике при назначении малата цитрулина  
 ряд 1. – «общая астения», ряд 2. – «пониженная активность», ряд 3. – «физическая астения»;  
 1 – до назначения терапии, 2 – после 12 дневного курса терапии, 3 – через 1 месяц от начала коррекционной терапии, 4 – через 3 месяца от начала коррекционной терапии.  
 Достоверность различий: \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Общий балл шкалы оценки астении MFI-20 был ниже после коррекционного курса и через месяц после начала курса в сравнение с показателем до начала терапии (табл. 2). При исследовании астении через 3 месяца от начала назначения малата цитрулина у больных ХВГ не было выявлено никаких различий по сравнению с состоянием до применения коррекционной терапии. Данные выявления частоты симптомов вегетативной дисфункции в группах больных ХВГ представлены в табл. 3.

Таблица 3

### Частота симптомов вегетативной дисфункции, определяемая с помощью схемы исследования для выявления вегетативных нарушений

Симптомы вегетативной дисфункции	Группы (%)		
	Больные ХВГ с А-ВС	Больные ХВГ без А-ВС	Здоровые без А-ВС
Повышенная потливость	50	38	53
Ухудшение самочувствия при смене погоды	94	48 *	18 ***
Плохая переносимость жары и духоты	88	63 *	15 ***
Вегетососудистые кризы, мигрени, склонность к обмороку	35	13	8
Повышенная тревожность, раздражительность, гневливость, несдержанность; чувство беспокойства, страха, резкие смены настроения	83	88	13 **
Повышенная нервно-мышечная возбудимость (склонность к мышечным спазмам – судороги)	68	63	7 *

Примечание: достоверность различия между группами: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Средний балл «схемы» исследования для выявления признаков вегетативных нарушений у больных с А-ВС оказался равным  $36,0 \pm 2,0$  балла, а у больных ХВГ без А-ВС –  $21,0 \pm 1,5$  балла ( $p < 0,01$ ). В группе здоровых студентов без А-ВС средний балл «схемы» был ниже ( $8,3 \pm 0,8$ ), чем в группе больных без А-ВС ( $21,0 \pm 1,5$ ;  $p < 0,001$ ).



Несмотря на общую тенденцию вегетативных изменений, схожую с изменениями астенических симптомов (рис. 2), при проведении коррекционной терапии малатом цитруллина в группе больных ХВГ с А-ВС, средний балл «схемы» достоверных отличий не имел (табл. 4). Вероятно, это связано с низкой чувствительностью «схемы» к более тонким изменениям в вегетативной регуляции, которые могли происходить при использовании малата цитруллина. На возможность нормализации вегетативной дисфункции при использовании малата цитруллина указывает ряд других публикаций [15].

Таблица 4

**Средний общий балл «схемы» выявления признаков вегетативных нарушений в группе больных ХВГ с А-ВС до и после применения коррекционной терапии малатом цитруллина**

Показатель, M±m	Время проведения исследования			
	до	после	через 1 месяц	через 3 месяца
Общий балл схемы	36,2±2,0	32,8±2,9	31,9±2,1	37,0±1,9

Было выявлено, что чем более выражены вегетативные расстройства у больных ХВГ, тем сильнее проявляется астения. Так была отмечена корреляционная связь средней силы между общим баллом «схемы» и отдельными показателями шкалы MFI-20: «общей астении» ( $r=0,43$ ;  $p < 0,001$ ), «снижения активности» ( $r=0,33$ ;  $p < 0,001$ ) и «физической астении» ( $r=0,31$ ;  $p < 0,001$ ). При исследовании качества жизни пациентов с ХВГ с помощью опросника MOS SF-36 было выявлено, что показатель «физическое функционирование» через 1 месяц от начала терапии был выше ( $79,4 \pm 3,6$ ), чем до начала применения препарата ( $67,5 \pm 3,9$ ;  $p < 0,05$ ) (вопросник учитывает изменения, происходящие за предыдущий месяц). Через 3 месяца после проведения курса этот показатель не имел отличий ( $70,0 \pm 6,0$ ) по сравнению с показателем до начала коррекционной терапии ( $67,5 \pm 3,9$ ;  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Применение малата цитруллина (Стимол) в обычной дозировке у больных ХВГ с астено-вегетативным синдромом позволяет уменьшить выраженность симптомов астении, но некоторые из них («общая астения» и «пониженная активность») остаются достаточно высокими. Чем более выражены астенические расстройства у больных ХВГ, тем сильнее проявляется вегетативная дисфункция. При курсовом применении малата цитруллина у больных ХВГ качество жизни пациентов улучшается (физическое функционирование). Действие препарата в обычной дозировке наблюдается через две недели после окончания курса, через 2,5 месяца все показатели приходят к изначальным значениям. Для более выраженного и длительного снижения астено-вегетативных симптомов у больных ХВГ необходимо более продолжительное назначение терапии или повторные курсы приема препарата.

**Заключение.** Больные хроническим вирусным гепатитом «С» нуждаются в терапии астении и вегетативных расстройств, что сможет повысить качество жизни данной категории пациентов.

**Литература**

1. 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.
2. Аведисова, А.С. Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования врачей общей практики [текст] / А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – №2. – С. 56-60.
3. Poynard, T. Fatigue in patients with chronic hepatitis C [text] / T. Poynard, P. Cacoub, V. Ratzin et al. // J. Viral Hepat. – 2002. – №9. – P. 295-303.
4. Goldblatt, J. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study [text] / J. Goldblatt, P.J. Taylor, T. Lipman et al. // Gastroenterology. – 2002. – №122. – P. 1235-1241.
5. Oliver, M.I. Autonomic dysfunction in patients with non-alcoholic chronic liver disease [text] / M.I. Oliver, R. Miralles, J. Rubies-Prat et al. // J. Hepatol. – 1997. – №26. – P. 1242-1248.
6. Неронов, В.А. Исследование качества жизни у больных вирусными гепатитами [текст] / В.А. Неронов // Курский науч.-практ. вест. человек и его здоровье. – 2009. – №3. – С. 110-120.
7. Новик, А.А. Концепция и стратегия исследования качества жизни в гастроэнтерологии [текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Н.Л. Денисов // Терапевтический архив. – 2003. – № 10. – С. 42-46.
8. Foster, G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C [text] / G.R. Foster // Journal of viral hepatitis. – 2009. – №16. – P. 605-611.



9. Бурчинский, С.Г. Фармакотерапевтическая коррекция энергетического метаболизма: клинические перспективы [Текст] / С.Г. Бурчинский // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. – 2000. – №4. – с. 32.
10. Соловьева С.Л. Подходы в терапии астенических расстройств [Электронный ресурс] // MEDI.RU: Подробно о лекарствах [Интернет-портал]. URL: [http://medi.ru/doc/g740230\\_15.htm](http://medi.ru/doc/g740230_15.htm) (дата обращения: 21.06.2013).
11. White, C.P. Complementary and alternative medicine use by patients chronically infected with hepatitis C virus [text] / C.P. White [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2007. – №21 (9). – P. 589-595.
12. Громашевская, Л.Л. Биохимические исследования при гепатите С: решенные и нерешенные вопросы [текст] / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1998. – №3. – С. 3-9.
13. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение [Текст] / под ред. А.М. Вейна. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
14. Стимол (противоастеническое средство) [Электронный ресурс] // MEDI.RU: Подробно о лекарствах [Интернет-портал]. URL: <http://medi.ru/doc/g740203.htm> (дата обращения: 21.06.2013).
15. Федорова, В.И. Вегетативные нарушения у лиц с астеническим синдромом и их коррекция малым цитруллином [Текст] / В.И. Федорова // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2000. – №100 (4). – С. 32-6.
16. Дубницкая Э.Б. Стимол при астенических состояниях в специализированной и общей медицинской практике (обзор литературы) / Э.Б. Дубницкая // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – №4. – С. 12-14.

## **METABOLIC CORRECTION OF ASTENO-VEGETATIVE VIOLATIONS OF CITRULLINE MALATE (STIMOL) AT PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS "C"**

**M.S. MITIN  
O.A. EFREMOVA  
V.A. RUZHENKOV**

*Belgorod National  
Research University*

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

The article presents research data of patients with chronic virus hepatitis "C" with fatigue syndrome and vegetative dysfunction are stated when carrying out therapy by an anti-asthenic preparation of metabolic action – citrulline malate (Stimol). Changes of the main indicators of fatigue syndrome at preparation application are presented. Dependence of asthenic and vegetative frustration is shown. Influence of correctional therapy on quality of life of patients is described.

Keywords: fatigue syndrome, vegetative dysfunction, asteno-vegetative syndrome, chronic virus hepatitis, citrulline malate, Stimol, quality of life.