

На правах рукописи

ГАЙСАЕВ РУФАТ ОМАРОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА МАКСАРА НА МОРФО-
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ**

14.00.05. - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2000

Работа выполнена в Сибирском медицинском
университете

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Белобородова Э.И.

Научный консультант: доктор медицинских наук,
профессор Саратиков А.С.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Тепляков А.Т.
доктор медицинских наук,
профессор Зеневич М.В.

Ведущая организация - Новосибирская государственная
медицинская академия

Защита диссертации состоится "16" 05 2000 г. в 12⁰⁰ час.
на заседании диссертационного совета Д 084.28.01 в Сибирском
медицинском университете (634050, г.Томск, Московский тракт,2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского
медицинского университета (г.Томск, проспект Ленина, 107).

Автореферат разослан "28" 01 2000 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Кравец Е.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Конец XX столетия ознаменовался прогрессирующим интересом к гепатологии, что связано с широким распространением острых и хронических заболеваний печени, особенно вирусных, часто их прогрессирующим течением. Разработанные методы ИФА-диагностики с использованием тест-систем для индикации специфических маркеров вирусов-возбудителей позволили не только отдельно оценить их распространенность, но и охарактеризовать особенности течения и исходов каждого из гепатитов - А,В,С,Д,Е. Почти повсеместно, в том числе и в России, наибольшего внимания требуют сывороточные гепатиты, обладающие высоким **хронизирующим** потенциалом с формированием хронических форм болезни. Согласно расчетным данным ВОЗ в разных странах мира вирусными гепатитами инфицированы сотни миллионов человек. Это существенно превышает распространенность ВИЧ-инфекции но, вместе с тем, не привлекло к себе должного внимания. На втором месте по частоте заболеваемости гепатитами стоят алкогольные поражения печени. Этим определяется настоятельная необходимость, с одной стороны, дальнейшего всестороннего изучения узловых аспектов проблемы хронических **гепатитов**, с другой, **быстрейшего внедрения** в практику здравоохранения новейших достижений науки и методов лечения.

В клинической практике в качестве средств патогенетической терапии хронических гепатитов применялись самые разнообразные препараты, многие из которых оказались неэффективными и вышли из употребления. Эффективность многих препаратов с **гепатопротективными** свойствами, несмотря на их положительное воздействие на основные синдромы **ХГ**, все же остается сомнительным. В частности, отмечается их низкая терапевтическая **активность** при вирусных гепатитах. Кроме того, многие из них часто вызывают побочные эффекты в виде аллергии, гипертермии, усиления **цитолитического** и **холестатического** синдромов. Необходимо отметить и тот факт, что большинство применяемых в клинической практике **гепатопротекторов** являются дорогостоящими, поскольку

выпускаются **зарубежом**, а следовательно малодоступны для широких слоев населения нашей страны.

Подобная ситуация диктует необходимость внедрения новых эффективных отечественных средств **гепатопротективного** действия для лечения ХГ, особенно растительных в силу их доступности и хорошей переносимости.

Цель исследования: изучить влияние нового отечественного фитогепатопротектора **максара** на морфо-функциональное состояние печени у больных хроническим гепатитом вирусной и алкогольной этиологии и оценить эффективность максара в сравнении с известным фитогепатопротектором **карсилом**.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние максара на клиническое течение хронического гепатита умеренной и слабовыраженной степени **активности**, различной этиологии (вирусной и алкогольной).
2. Изучить влияние максара на основные функции печени (белковосинтетическую, желчеобразовательную, поглотительно-выделительную) у больных хроническим гепатитом.
3. Изучить влияние максара на процессы **перекисного** окисления липидов у больных хроническим гепатитом.
4. Исследовать влияние максара на морфологическую картину печени у больных хроническим гепатитом.
5. Изучить динамику **внутрипеченочного** кровообращения у больных хроническим гепатитом под влиянием курсового применения максара.
6. Сравнить и выявить особенности влияния максара на функциональное состояние печени в сравнении с фитогепатопротектором **карсилом**.
7. Выявить возможные побочные эффекты максара при разовом и курсовом применении.

Научная новизна. Впервые изучена терапевтическая эффективность нового отечественного **гепатопротектора** растительного происхождения максара. В результате проведенных **исследований** дана сравнительная оценка клинической эффективности максара и известного гепатопротектора **силимаринового** ряда

карсила у пациентов хроническим гепатитом умеренной и слабовыраженной степени активности вирусной и алкогольной этиологии. Выявлен терапевтический эффект максара на функциональное и морфологическое состояние **печени**, и на динамику печеночного кровообращения у больных хроническим гепатитом.

Практическая значимость. Результаты проведенных исследований показали хорошую эффективность максара при лечении больных хроническим гепатитом, что позволяет дополнить современный арсенал **гепатопротективных** средств новым отечественным препаратом растительного происхождения. Особой значимостью является отсутствие у препарата побочных эффектов и его доступность для широкого применения.

Внедрение. В клиническую практику внедрен способ лечения хронических гепатитов различной этиологии (вирусной и алкогольной) растительным **гепатопротектором максаром** в дозе 60 мг x 3 раза в день за 30 минут до еды, курсом не менее 30 дней. Подана заявка на изобретение № "Способ лечения хронических гепатитов" № 98110323 (приоритетная справка от 5.06.98г.)

В клиническую практику внедрен новый способ оценки функционального состояния печени у больных хроническим гепатитом и циррозом печени, заключающийся в регистрации и оценке вязкостных характеристик свертывающейся крови, **осуществляемый** с помощью портативного анализатора реологических свойств крови АРП-01 "Меднорд". Подана заявка на изобретение "Способ оценки функционального состояния печени" № 99110182 (приоритетная справка от 19.05.99г.)

На защиту выносятся следующие положения:

1. Препарат растительного **происхождения максар** при курсовом применении (30 дней) обладает **гепатопротективной** активностью у пациентов ХГ умеренной и слабовыраженной степени активности различной этиологии (вирусной и алкогольной), улучшает функциональное состояние печеночной паренхимы.

2. Препарат оказывает более выраженное, по сравнению с карсиллом, действие на ингибирование процессов ПОЛ и антицитолитическое действие у пациентов с ХГ.
3. При курсовом применении препарат обладает холеретическим действием, улучшая холатообразующую функцию печени.
4. Наибольшей терапевтической активностью препарат обладает у пациентов с алкогольной этиологией гепатита по сравнению с вирусной.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены на научно-практических конференциях "Актуальные вопросы гастроэнтерологии" (Томск, 1997, 1998, 1999); на 2-ом конгрессе научного общества гастроэнтерологов Хорватии (Загреб, 1997); на 5-ом Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 1998); на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (Вена, 1998).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из общей характеристики работы, 4 глав, заключения, выводов и библиографического указателя литературы, который включает 193 отечественных и 51 иностранных источников. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 11 рисунками.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе использованы данные полученные при обследовании и наблюдении 106 больных ХГ, состоящие из основной группы (72 человека) и группы сравнения (34 человека), которым ранее лечение гепатопротекторами не проводилась. Основная группа (I) получала монотерапию исследуемым гепатопротектором максаром в дозе 60 мг (1 таб) 3 раза в день до еды. Группа сравнения (II) получала монотерапию известным фитогепатопротектором карсиллом

в дозе 0,35 мг (1 таб) 3 раза в день до еды. Курс лечения в обеих группах составил 30 дней.

В соответствии с современной классификацией ХГ, предложенной на всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анжелесе в 1994 году пациенты обеих групп были подразделены на две подгруппы. Подгруппы Ia (30 человека) и Pa (16 человек) состояли из **поциентов** с диагнозом хронический гепатит умеренно выраженной степени активности, вирусной и алкогольной этиологии. Подгруппы Ib (42 человека) и Pb (18 человек) включали пациентов с диагнозом хронический гепатит слабо выраженной степени, также, вирусной и алкогольной этиологии. Все подгруппы пациентов с ХГ слабовыраженной и умеренной степени активности были сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания. Большинство пациентов в обеих группах были мужчины (80%). Основная масса пациентов были трудоспособного возраста от 20 до 40 лет, что согласуется с литературными данными. Средний возраст пациентов составил $31,25 \pm 0,87$ года, давностью заболевания в среднем по группе $2,7 \pm 0,45$ года. В группе сравнения, аналогично основной группе, преобладали мужчины (82%), причем большинство пациентов были в том же возрастном диапазоне. Средний возраст по группе составлял $30,62 \pm 0,98$ года, с длительностью заболевания $3,61 \pm 0,6$ года. Все подгруппы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания. Постановка диагноза ХГ проводилась в соответствии с современными требованиями и включала в себя выявление этиологии, степени активности процесса и стадии заболевания.

Наибольшее количество пациентов ХГ умеренной **стени** активности имело вирусную этиологию заболевания (78%), что связано с высокой распространенностью вирусных гепатитов. На это указывали анамнестические данные (перенесенный в прошлом ОВГ, профессионально отягощенный анамнез по работе с кровью и ее препаратами, донорство, **гемотрансфузии**, эпизоды наркомании), серологические маркеры вирусного гепатита, а также морфологические признаки, обнаруженные в **биоптатах** печени. У 22% пациентов заболевание было связано с употреблением алкоголя. Подтверждением этого служили анамнестические, **клинико-лабораторные** признаки алкогольной болезни,

сонографические и морфологические данные (наличие в биоптатах алкогольного гиаина, жировой дистрофии печени, присутствие нейтрофильных лейкоцитов в воспалительном инфильтрате). Других отягощающих факторов, как-то: **гоксическое** воздействие на печень, профессиональные вредности, употребление **гепатотоксичных** лекарственных препаратов у пациентов не отмечено. Субъективная симптоматика, выявляемых у этой группы больных, отличалась умеренной выраженностью, а в ряде случаев ограничивалась лишь астеническим синдромом. ХГ. как известно, часто протекает малосимптомно. Учитывая полисиндромность проявлений ХГ, после тщательного опроса пациентов обеих подгрупп, были выделены основные синдромы: астенический, диспептический, болевой, а также, артралгии, кожного зуда и субфебрилитета. Проявления симптомов объективного статуса, несмотря на многообразие, можно оценить как умеренные. У подавляющего числа пациентов было выявлено незначительное увеличение размеров печени (88%), что подтверждалось данными ультразвукового метода исследования. Плотноватая консистенция печени отмечалась в 38% случаев, а у 62% - консистенция печени оставалась мягкой. Болезненность печени при пальпации отмечена у более половины пациентов (59%), легкая желтушность кожных покровов и склер - у 3х пациентов (7%), а субиктеричность склер почти у всех больных (92%). При осмотре кожных покровов чаще выявлялась легкая пальмарная эритема (44%) и значительно реже единичные телеангиэктазии - у 2х больных (5%), а ксантомы и ксателазмы - у 3х (6%). Также имела место лимфоаденопатия (12%) и субфебрилитет (10%), что несомненно имеет диагностическое значение.

По биохимическим тестам у больных ХГ можно выделить ряд лабораторных синдромов, отражающих функциональное состояние печени: цитолитический, холес гатический, мезенхимально-воспалительный, гепатопривный. Наиболее важным критерием активности патологического процесса в печени является цитолитический синдром, морфологическая основа которого - это нарушение прницаемости мембран за счет дистрофии гепатоцитов и некроз. С учетом современных подходов к лабораторной оценке степени тяжести гепатита, у данной

группы пациентов она расценивалась как умеренная. Так, в Ia подгруппе активность АЛТ была выше нормы в 2,6 раз, АСТ - в 1,9 раз. Во На подгруппе их активность возрастала соответственно в 2,5 и 1,6 раз. Примерно у половины обследованных пациентов в данных подгруппах имела гипербилирубинемия, в основном за счет не прямой фракции. Повышение уровня прямого билирубина у этих больных отмечено в 17% случаев лишь в незначительной степени. Наряду с этим повышение ЩФ, У-ГТП, а также уровня холестерина и В-липопротеидов, отражающих холестатический синдром, выявлено примерно у такого же количества (19%) пациентов. Значительного нарушения синтетической функции печени не наблюдалось. Лишь у 11 пациентов (24%) отмечено снижение уровня альбуминов и значений ПТИ. Однако, как уже отмечалось, данные изменения были слабо выраженными в обеих подгруппах. Выявленная у 28 (61%) пациентов дисглобулинемия в совокупности с изменением осадочных проб указывало на наличие мезенхимально-воспалительного синдрома. Но выраженность его, также, носила умеренный характер. В частности в Ia и На группах уровень У-глобулинов был в среднем $23,3 \pm 1,08\%$ и $23,6 \pm 1,18\%$ соответственно, а значения тимоловой пробы $5,4 \pm 0,58$ ЕД и $5,7 \pm 0,6$ ЕД соответственно. Важную роль в развитии и поддержании патологического процесса при патологии печени играют процессы ПОЛ, которые являются универсальным механизмом повреждения клеточной мембраны. Тот факт, что процессы ПОЛ тесно связаны с цитолитическим синдромом были подтверждены и в наших исследованиях. Так в подгруппах Ia и IIa, где регистрировалась более выраженная гиперферментемия, уровень конечного продукта ПОЛ - малонового деальдегида превышал норму в 1,9 раз. В иммунном статусе изменения проявлялись в виде повышения ЦИК у незначительной части больных (30%) в 1,68 раза. Содержание В-лимфоцитов во всех подгруппах в среднем не отличалось от нормы. Лишь у 9 (20%) пациентов отмечена Т-лимфопения всех субпопуляций, а у 6 (13%) - определялся В-лимфоцитоз в обеих подгруппах.

Для исследования поглотивительно-выделительной функции печени II (37%) пациентам получавших максар (Ia подгруппа) проводилась динамическая

гепатобилисцинтиграфия. Результаты проведенных исследований выявили умеренное снижение **сорбционной** и **экскреторной** функции, и снижение **концентрационно-выделительной** функции желчного пузыря. Кроме того, патологические изменения в печени у больных ХГ умеренной степени активности приводили к расстройству внутрипеченочного кровообращения. У 90% больных по данным **тетраполярной реовазографии** показатели кровотока в печени были ниже, чем у здоровых лиц.

Завершающим этапом в постановке диагноза являлось морфологическое исследование **биоптатов** печеночной ткани, имеющее часто решающее значение, поскольку морфологические изменения могут опережать нарушения функционального состояния печени у больных ХГ. Биопсия печени была проведена 34 больным (у 24 - Ia и у 10 Па - подгрупп). Морфологический анализ биоптатов, окрашенных гематоксилином-эозином, выявил наличие как общих признаков для всех видов ХГ: некроз, расширение портальных трактов за счет фиброза различной степени выраженности, **лимфоцитарную** инфильтрацию, распространяющуюся из портальных трактов за пределы пограничной пластинки вглубь дольки, так и признаки характерные отдельным видам ХГ вирусной и алкогольной этиологии. Так, гидропическая и белковая дистрофия часто выявлялась при HBV-инфекции, жировая и смешанная - при алкогольном поражении печени и HCV-инфекции. Во всех случаях некроз гепатоцитов носил **фокальный** характер и сопровождался разрушением пограничной мембраны в пределах нескольких сегментов. Степень активности ХГ определялась по индексу гистологической активности (**ИГА** или индекс **Knodel**) и оценивалась в баллах. ИГА соответствовал умеренной степени и в сумме укладывался в **9-12** баллов. Стадия **хронизации** процесса определялась по степени фиброза (**V.Desmet et all, 1994**). При анализе биоптатов наших больных наблюдался фиброз большинства портальных трактов с их расширением и сегментарным **парипортальным** фиброзом, и, в половине случаев, с наличием одной или нескольких **порто-портальных** септ, что соответствует слабой или умеренной (I-II) стадии хронизации.

Большинство пациентов ХГ слабовыраженной степени активности имели вирусную этиологию гепатита (83%). У 17% (10 человек) пациентов гепатит был алкогольной природы. Субъективные симптомы у всех больных были маловыраженными. Самым значимым являлся астенический синдром, который проявлялся слабостью, утомляемостью, **потливостью**, нарушением сна. Подобные жалобы предъявляли большинство пациентов (65%). **Диспептический** синдром, также, проявлялся разнообразно, но менее значимо. Болевой синдром чаще ограничивался чувством тяжести в правом подреберье (57%). Крайне редко, по сравнению с предыдущей группой, пациенты жаловались на расстройства со стороны других органов и систем. При объективном обследовании печень у большинства больных имела мягко-эластическую консистенцию (81%). Увеличение печени было умеренным в 39 (64%) случаях и у 21 (36%) пациента размеры печени были в пределах верхней границы нормы.

Индикаторы основных синдромов поражения печени были выявлены и по результатам биохимического исследования крови. Так, синдром цитолиза проявлялся повышением **аминотрансфераз** не более, чем в 2 раза у 42 (70%) пациентов, примерно у равного количества больных в обеих подгруппах. В **Ib** подгруппе активность **АЛТ** и **АСТ** достигала **1,71** раза и **1,12** раза соответственно, а во **IIb** подгруппе - **1,64** раза **1,1** раза соответственно. Повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 19 (32%) больных, однако его уровень в среднем по подгруппам оставался в пределах нормы. Ни в одном случае не было отмечено нарушение **белковосинтетической** функции печени, т. к. содержание общего белка и сывороточных альбуминов не уменьшалась. Несмотря на **слабовыраженность** основных синдромов при данной патологии активность процессов ПОЛ оставалась достаточно высокой и коррелировала с синдромом цитолиза. Это подтверждалось повышением уровня МДА у тех же 70% пациентов, которых обнаружен синдром цитолиза. Так, уровень МДА в **Ib** подгруппе возрастал на **1,6** раза, во **IIb** подгруппе — в **1,45** раза.

Данные динамической **гепатобилисцинтиграфии** указывали на умеренное снижение поглотительной и выделительной функции печени, а также, на снижение

концентрационно-выделительной функции желчного пузыря. Об этом свидетельствовало и состояние **внутрипеченочного кровотока**. Качественные изменения кривой **реогепатограммы** проявлялись небольшой деформацией систолической волны и снижением амплитуды волн. Количественные показатели характеризовались снижением **РИ** в среднем 1,5 раза в обоих подгруппах.

Характеристика **гепатопротектора** максар. Максар - сухой экстракт из ядровой древесины маакии амурской, содержащий сумму полифенолов. Представляет собой порошок **темно-коричневого** цвета со специфическим бальзамическим запахом, не растворим в воде, растворим в этаноле, эфире. В составе **максара** обнаружены генистеин, **пицитаинол**, высокомолекулярные полифенолы. Препарат разработан учеными ТИБОХа (г.Владивосток) и экспериментально изучен на кафедре фармакологии и технологии лекарств СМУ. На основании выписки из протокола №4 заседания Фармакологического государственного комитета Минздрава РФ от 24.10.96г. препарат разрешен к клиническому испытанию.

В обследование больных входило определение основных биохимических показателей, позволяющих судить о функциональном состоянии печени. Ферментативная функция печени оценивалась по уровню активности ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови методом Райтмана и Френкеля, а также по уровню **ЩФ** и **Г-ГТ**, определяемых с помощью наборов реактивов фирмы "Lachema", производства Чехословакии. **Белковосинтетическая** функция печени оценивалась по уровню общего белка крови (**биуретовый** метод) и его фракций: альбуминов и глобулинов, определяемых **турбодиметрическим** методом. Кроме того применялись осадочные пробы: тимоловая проба, чувствительная к повышению **В** и **Г-глобулинов** (метод Хуэрга и Поппер, в модификации **Гринстеда**). Для **определения** фибриногена использовался метод **Рутберга**. Уровень ПТИ определялся по методу Квика. Пигментный обмен оценивался по уровню общего билирубина и его компонентов в сыворотке крови методом **Ендрашика**. Для оценки липидного обмена определялся уровень холестерина (метод **Илька**) и **В-липопротеиды** в сыворотке крови - турбодиметрическим методом по **Бронштейну** и **Самаю**. Об углеводном обмене судили по уровню гликемии (метод **Хагедорна-Йенсена**). Дополнительно

исследовались показатели гемостаза: время свертывания крови (метод **Сухарева**), длительность кровотечения (по **Ли-Уайту**), количество тромбоцитов в периферической крови (подсчет в камере **Горяева**). Клеточный иммунитет оценивали по уровню Т- и В-лимфоцитов в крови. **Т-лимфоциты** определяли в реакции спонтанного **розеткообразования** с эритроцитами барана (**Е-РОК**). **В-лимфоциты** определяли методом непрямого розеткообразования с эритроцитами барана (**ЕАС-РОК**). **Гумморальный** иммунитет определяли по уровню сывороточных иммуноглобулинов класса А,М,Г и уровню **ЦИК**. Количественное содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови определялось методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (по **Манчини**). **ЦИК** определяли методом преципитации раствором **полиэтиленгликоля**. Для идентификации вирусной этиологии гепатита определялись следующие маркеры методом **иммуноферментного** анализа в сыворотке крови с применением тест-систем научно-производственного объединения "Диагностические системы", г. Нижний Новгород. Иммуноглобулины класса **М (Ig M)** к вирусу гепатита А. **HBsAg** - поверхностный антиген вируса гепатита А. **HBeAg** и антитела к **HBeAg (HBeAb)**. **HbсAg** - суммарные антитела к **Сог-антигену** вируса гепатита В. Антитела класса **IgM** и **G** к **Сог-антигену** вируса гепатита В (**анти-HBс IgM** и **анти-HBс IgG**). Антитела к антигенам вируса гепатита С (**анти-HCV**). Антитела к вирусу гепатита дельта (**анти-HDV**). Антитела к вирусу гепатита Е (**анти-HEV**). Определение уровня **МДА** в сыворотке крови проводили с предварительным вычислением нормативного его значения в группе здоровых лиц (20 человек), по тесту с **тиобарбитуровой** кислотой (**Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., 1988**). Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате фирмы "**Aloka**" (Япония). Оценивались состояние **эхоструктуры** печени, ее размеры, контур, характер сосудистого рисунка в печени, состояние желчевыводящей системы, а также диаметр сосудов (печеночных вен, воротной и селезеночной вен). Также исследовались размеры и структура поджелудочной железы и селезенки.

Для оценки состояния **кровообращения** в печени у больных применялся метод **реогепатографии**, который проводился на **тетраполярном реографе** РГ-4М.

Производился анализ количественных и качественных параметров **реогепатограммы**. Количественные параметры реогепатограммы включали анализ значения **реографического** индекса (отношение амплитуды систолической волны на величину калибровочного индекса **реографа**), характеризующего интенсивность кровенаполнения; амплитуды систолической волны (**Ac**) и амплитуду **диастолической** волны (**Ad**); соотношение **Ac/Ad**, отражающее соотношение артериального и венозного кровотока; время максимального систолического наполнения (**a**), состоящего из времени быстрого наполнения (**a1**) и времени медленного наполнения (**a2**), измеряемые в секундах. Качественные параметры включали анализ формы вершечек систолической волны, **инцизуры**, диастолической волны, периодичности волн, величины их амплитуды и наличие дополнительных волн. У основной группы пациентов проводили исследование желчи путем фракционного хроматического дуоденального зондирования. Пузырная и печеночная желчь исследовалась визуально, микроскопически и биохимически. С помощью микроскопии в желчи выявляли яйца **паразитов**, аморфные образования **билирубината** кальция, кристаллические структуры холестерина, а визуально хлопья желчи, что косвенно свидетельствовало о потере желчью коллоидной стабильности. Исследование **биохимического** состава желчи включало определение концентрации желчных кислот и холестерина (Мирошниченко В.П. и соавт.), билирубина (по Berg и J.HomoIka), общих липидов и фосфолипидов с помощью наборов реактивов производства Чехословакии. В каждом случае рассчитывался **холато-холестериновый** индекс (по **Andreas**), представляющий собой отношение концентрации общих желчных кислот к концентрации холестерина, который наряду с индексом Рубенса (отношение **концентрации** холестерина к концентрации фосфолипидов) и **индексом Thomas-Hofmann** (вычисляется по специальной формуле), позволяют судить о **литогенных** свойствах желчи.

*

С целью изучения состояния поглотительно-выделительной функции печени и желчных путей 8 пациентам **Ia** подгруппы и 10 пациентам **IIb** подгруппы, получавших максар, проводилась динамическая **гепатобилистинтиграфия** в скинтиляционной гамма-камере "Siemens" с многоканальным анализатором и

компьютером. После 10-12 часового голодания **пациенту**, находящемуся под детектором гамма-камеры в положении лежа на спине, вводился радиофармпрепарат, представляющий собой производное **иминодиуксусной** кислоты меченый **⁹⁹Tc-NIDA**, обладающий выраженной способностью к селективному накоплению в **гепатоцитах**. При оценке поглотительной и выделительной функции рассчитывались следующие параметры: время максимального накопления **РФП** в печени (**T-max** печени), время полувыведения **РФП** из печени (**T-1/2** выв. печ.), время начала поступления **РФП** в желчный пузырь (**T нач.виз.желч.пуз.**) и скорости накопления **РФП** в нем (**Tmax.ж.п.**), двигательная функция по проценту его опорожнения за 15 минут, длительность латентного времени - время от начала дачи желчегонного завтрака до начала опорожнения желчного пузыря (**T-лат.**), время поступления желчи в кишечник (**T-киш.**), которые отражают **клиренсную** способность **гепатоцитов**, **внутрипеченочный** пассаж желчи, двигательную функцию желчного пузыря (**ДФЖ**) и функциональную способность сфинктера **Одди**.

Для изучения изменений в печеночной ткани 76 **пациентам** проведено морфологическое исследование **биоптатов** печени, полученных методом чрезкожной **пункционной** биопсии с помощью иглы **Менгини** и модифицированной **иглы А.Ф.Блюгера** и М.П.Синельниковой. Забор биопсийного материала осуществлялся после исключения всех противопоказаний и предварительного обследования пациентов с обязательным контролем основных показателей **гемостаза**. Далее полученный материал помещался в раствор **спирт-фармола** с последующим приготовлением срезов и окраской гематоксилином-эозином для морфологического исследования. Для оценки степени фиброза применялась окраска по **Ван-Гизону**, а наличие гликогена определялось после фиксации **биоптата** в жидкости **Карнуа** и последующей заливкой в парафин.

Морфологическое исследование включало определение глубины поражения ткани печени, состояния портальных трактов и **долек**, степени и характера инфильтрации, признаков **гепатоцеллюлярного некроза**, а также определение гистологических признаков вирусного поражения печени, которые включают в себя

наличие "матово-стекловидных" гепатоцитов (прямой маркер HBsAg), "песочные" ядра (прямой маркер HBcAg), гидропическая дистрофия, характерные для HBV гепатита; жировая или **сочетанная** (с гидропической) дистрофия, **лимфоидные** фолликулы (агрегаты) в портальных трактах и внутри долек, "цепочки" лимфоцитов и **купферовских** клеток в синусоидах, поражение желчных протоков (деструкция или пролиферация **дуктул**), гетерогенность (полиморфизм) гепатоцитов, свойственные для HCV гепатита и определение признаков общих для всех вирусных гепатитов: **ацидофильные тельца Каусильмена**, очаги некроза, **лимфогистиоцитарная** инфильтрация и фиброз. С учетом современных требований степень активности процесса определялась полуколичественным методом согласно индексу гистологической активности (ИГА), известный как индекс **R.G.Knodell**. Степени активности рассчитывался в баллах. Признаками поражения печени этанолом считалось наличие жировой дистрофии гепатоцитов, алкогольного **гиалина** (тельца **Меллори**), большого количества **нейтрофильных** лейкоцитов в воспалительном инфильтрате.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе применения максара, начиная с 3-4 дня, наблюдалось уменьшение количества субъективных признаков нарушения функции печени и степень их выраженности. Особенно заметно уменьшалась выраженность диспептических явлений и астенического синдрома. Восстанавливался регулярный стул, уменьшались чувство тяжести и болезненные ощущения в правом подреберье и **эпигастральной** области. Максимум клинического эффекта, отмеченный к концу 2-ой недели от начала лечения, поддерживался и в последующие 2 недели наблюдения практически у всех больных. Хотя, сравнительно с динамикой субъективных признаков заболевания в контрольной подгруппе, к концу лечения не отмечалось достоверного различия, на первом этапе максимальный эффект при лечении **карсилем** достигался несколько позже (к концу 3-ей недели).

Положительное действие максара на астенический и **диспептический** синдромы проявлялось в уменьшении или полном отсутствии жалоб на **слабость**, утомляемость, непереносимость какой-либо пищи, тошноту, **горечь** во рту. Значительно уменьшалось ощущение тяжести и боли в подреберье и эпигастральной области. У большинства пациентов восстанавливался и улучшался аппетит, в связи с чем отмечалась **прибавка** в весе. В группе сравнения несколько чаще сохранялось ощущение тяжести в подреберье, горечи во **рту**, тошнота и сниженный аппетит.

У пациентов с ХГ слабовыраженной степени активности, получавших **максар**, улучшение субъективной симптоматики происходило в более ранние сроки по сравнению с пациентами группы ХГ умеренно выраженной степени активности. Вероятно, это было связано с меньшей степенью выраженности как активности процесса в печени, так и **предъявляемых** жалоб. Максимальный клинический эффект, достигнутый к началу 2-й недели в обеих подгруппах (**Ib** и **IIb**), удерживался и в последующие недели наблюдения. В первую очередь отмечалось уменьшение или исчезновение **диспептического симптомокомплекса**. Так, у большинства больных исчезали тошнота, непереносимость жирной пищи, горечь во рту, метеоризм. Болевой синдром в обеих подгруппах уменьшался в равной степени, хотя в группе сравнения несколько чаще сохранялось чувство тяжести в правом подреберье. Проявления астенического синдрома нивелировались в равной степени в сравниваемых подгруппах и в те же временные сроки на всех этапах наблюдения. Отмечалось уменьшение слабости, утомляемости, нормализация сна.

В процессе лечения отмечалась положительная динамика в объективном статусе в обеих подгруппах ХГ умеренной степени активности. Это касалось, в **первую** очередь, уменьшения размеров печени и ее болезненности при пальпации, а также уменьшения плотности печени. К концу лечения положительная динамика наблюдалась в обеих подгруппах (**Ia** и **IIa**). Однако, в подгруппе сравнения после лечения карсилем чаще сохранялись увеличенные размеры печени (50% против 40%), а также болезненность печени при пальпации и **плотноватость** ее консистенции.

Под действием **максара** полностью исчезала или **уменьшалась желтушность** кожи и склер. В группе **сравнения** карсил, также оказывал положительное воздействие на синдром желтухи, но после лечения **субиктеричность** склер сохранялась в большинстве случаев в обеих подгруппах.

У пациентов **ХГ** умеренной степени активности (группа **б**) положительная динамика наблюдалась быстрее (через 2 недели) и в большем проценте **случаев**, чем у пациентов группы а. К концу лечения размеры печени **уменьшались** у всех больных обеих подгрупп. Незначительная **гепатомегалия** сохранялась у **12 (29%)** больных получавших **максар** и несколько чаще у пациентов подгруппы сравнения (40%). У всех пациентов после курсовой терапии консистенция печени при пальпации становилась мягче (в обеих подгруппах в равной степени).

Таким образом, под действием максара и **карсила** наблюдалась положительная динамика в клинической картине заболевания у пациентов обеих групп. Прежде всего уменьшались проявления диспептического, болевого и астенического синдромов. Уменьшались или нормализовались размеры печени, улучшалась ее консистенция, снижалась интенсивность желтухи. Данная положительная динамика отмечена более ранние временные сроки при лечении **максаром** в **Ia** подгруппе. Кроме того максар в большей степени, чем карсил, нивелировал проявления диспептического и болевого синдромов.

Тщательный контроль за больными в процессе лечения не выявил усиления имеющихся жалоб или появления новых, ухудшения объективной симптоматики, а также каких-либо побочных эффектов исследуемых препаратов.

При исходном исследовании изменения основных биохимических показателей крови выражались **диспротеинемией**, повышением уровня ферментов, обусловленные поражением **гепатоцитов**. У пациентов **Ia** и **Pa** подгрупп начало редукции основных лабораторных синдромов отмечено уже к концу 2-й недели. Однако после полного курса лечения действие максара оказалось более эффективным. Так, после курсового применения максара отмечено достоверное снижение активности **АЛТ**, в среднем, в 2,4 раза и **АСТ** в 2 раза ровно, **ЩФ** и **УГТП** - в 1,5 раза и уровня общего билирубина - в 1,68 ра, в то время как по окончании

курсового лечения **карсилом** активность **АЛТ** и **АСТ** снизилось соответственно в 1,76 и 1,55 раза, **ЩФ** и **УГТП** - в 1,24 раза и уровень общего билирубина - в 1,58 раз. Причем у пациентов с алкогольным поражением печени вышеописанная положительная динамика отмечена во всех **случаях**, тогда как у **пациентов** с вирусной этиологией гепатита активность **АЛТ** и **АСТ** в 67% **случаев** оставалась несколько выше нормы (в среднем на $0,8 \pm 0,14$ раза).

Таблица 1

Динамика биохимических показателей под действием максара и карсила у больных **ХГ** умеренной степени активности (**M±m**)

Показатели	Ia (n=30)		IIa (n=16)	
	до лечения	после	до лечения	после
АСТ (ЕД)	76,00 ± 12,00	38,00 ± 1,00**	64,00 ± 9,00	43,0 ± 3,0*
АЛТ (ЕД)	104,0 ± 10,00	45,0 ± 2,00**	100,0 ± 8,00	55,0 ± 2,00**
Общий билирубин (мкмоль/л)	22,40 ± 0,86	13,30 ± 1,33*	20,00 ± 0,50	13,50 ± 1,64*
Прямой билирубин (мкмоль/л)	5,30 ± 0,20	1,17 ± 0,68**	5,10 ± 0,11	2,12 ± 0,58**
Общий белок (г/л)	73,20 ± 2,60	76,30 ± 2,10*	74,00 ± 3,00	75,10 ± 2,60*
Альбумины (%)	53,80 ± 0,64	59,30 ± 1,10*	52,70 ± 0,50	55,30 ± 0,80*
у-глобулины (%)	23,30 ± 1,08	17,65 ± 1,05**	23,60 ± 1,18	19,34 ± 1,04*
Тимоловая проба (ЕД)	5,40 ± 0,58	3,95 ± 0,70*	5,70 ± 0,61	4,15 ± 0,26*
Холестерин (ммоль/л)	6,00 ± 0,18	4,69 ± 0,30*	6,10 ± 0,22	4,78 ± 0,65*
β-липопротеиды (ед)	0,71 ± 0,08	0,54 ± 0,04*	0,79 ± 0,09	0,51 ± 0,02*
ЩФ (Е/л)	177,0 ± 24,00	118,0 ± 9,00*	182 ± 28,00	146,0 ± 7,50*
γ-ГТП (мкмоль/л)	2,83 ± 0,18	1,88 ± 0,16*	2,96 ± 0,30	2,28 ± 0,16*
ПТИ (%)	80,35 ± 2,30	86,40 ± 1,70*	82,10 ± 2,40	86,10 ± 2,04*
Фибриноген (г/л)	2,64 ± 0,09	2,94 ± 0,03	2,37 ± 0,04	2,94 ± 0,03

Примечание: достоверность различий до и после лечения (* - $p < 0,05$,

** - $p < 0,01$).

У трети больных показатели общего билирубина и тимоловой пробы, также были выше нормы. Таким образом, мембраностабилизирующее действие было присуще обоим препаратам, однако, очевиден превосходящий эффект максара по сравнению с карсилем. Это утверждение было справедливым и в отношении мезенхимально-воспалительного синдрома, где максар снижал уровень гамма-глобулинов в 1,32 раза, а карсил - в 1,16 раз, в следствии чего, в основной группе, отмечено более существенное снижение тимоловой пробы. У пациентов с исходно сниженным уровнем альбуминов сыворотки крови максар полностью нормализовал этот показатель, в то время как карсил повышал альбумины незначительно. Тенденция к нормализации уровня ПТИ и фибриногена наблюдалась, в сравниваемых подгруппах, в равной степени (таб.1).

Основные тенденции в динамике биохимических показателей крови больных группы b были аналогичны таковым у пациентов группы а. Снижение активности аминотрансфераз в обеих подгруппах наблюдалось уже через 2 недели наблюдения. После 4-х недельного курса лечения максаром в подгруппе Ib (ХГ слабовыраженной степени активности) полная редукция синдрома цитолиза отмечалась у 90% пациентов и только у 10% пациентов с вирусным гепатитом активность АЛТ несколько превышало норму. Такая же тенденция наблюдалась в отношении пигментного обмена. Хотя, исходно уровень общего и прямого билирубина и был в пределах нормы, все же отмечено его достоверное снижение. В подгруппе сравнения в 20% случаев активность АЛТ сохранялась повышенной. Уровень снижения билирубина крови достоверно не отличался от основной подгруппы. В целом отмечено и увеличение общего белка в обеих подгруппах, что указывает на усиление белковосинтетической функции под влиянием исследуемых препаратов.

Необходимо отметить, что сопоставляя значения биохимических показателей в зависимости от этиологии гепатита, отмечено некоторое превалирование синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ) и мезенхимального воспаления (γ -глобулинов) у пациентов с вирусной этиологией гепатита, в то время как у больных алкогольным гепатитом больше проявлялся синдром холестаза в виде повышения уровня ЩФ, γ ГТП и прямого билирубина (таб.2).

Динамика биохимических показателей сыворотки крови у больных ХГ слабо выраженной степени активности (M \pm t)

Показатели	Ia (n=30)		IIa (n=16)	
	до лечения	после	до лечения	после
АСТ (ЕД)	56,0 \pm 1,50	32,0 \pm 1,00**	54,0 \pm 2,0	36,0 \pm 1,0*
АЛТ (ЕД)	80,0 \pm 2,0	39,0 \pm 0,50**	76,0 \pm 3,50	40,0 \pm 1,0**
Общий билирубин (мкмоль/л)	19,30 \pm 1,10	12,80 \pm 1,70*	20,60 \pm 0,40	13,40 \pm 1,30*
Прямой билирубин (мкмоль/л)	4,40 \pm 0,35	1,95 \pm 0,40**	4,20 \pm 0,80	2,34 \pm 0,41**
Общий белок (г/л)	74,10 \pm 1,20	77,60 \pm 0,95*	73,90 \pm 0,90	76,50 \pm 0,90*
Альбумины (%)	60,40 \pm 0,40	62,60 \pm 0,35*	61,10 \pm 0,30	61,30 \pm 0,20
γ -глобулины (%)	17,40 \pm 0,90	14,30 \pm 0,60*	19,30 \pm 0,20	16,90 \pm 0,70*
Тимоловая проба (ЕД)	4,18 \pm 0,10	3,10 \pm 0,50*	4,45 \pm 0,32	3,55 \pm 0,36*
Холестерин (ммоль/л)	4,40 \pm 0,90	4,11 \pm 0,15	4,36 \pm 0,14	4,20 \pm 0,19*
Р-липопротеиды (ед)	0,42 \pm 0,08	0,35 \pm 0,02*	0,43 \pm 0,03	0,37 \pm 0,01*
ЩФ (Е/л)	131,0 \pm 4,0	92,0 \pm 1,40*	129,0 \pm 3,0	98,0 \pm 2,35*
γ -ГТП (мкмоль/л)	1,67 \pm 0,34	1,20 \pm 0,10*	1,64 \pm 0,18	1,36 \pm 0,06*
ПТИ (%)	88,10 \pm 1,45	91,0 \pm 1,60*	86,30 \pm 1,60	93,10 \pm 1,70*
Фибриноген (г/л)	2,46 \pm 0,31	2,84 \pm 0,06*	2,57 \pm 0,19	2,96 \pm 0,10

Примечание: достоверность различий до и после лечения (* - p<0,05,

** - p<0,01).

После курсовой терапии у пациентов с алкогольным поражением печени все вышеперечисленные синдромы подвергались более значительному регрессу, равно в обеих подгруппах, чем в случае с вирусным гепатитом. Так, у всех (17%) пациентов с алкогольным гепатитом происходила полная нормализация показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, γ ГТП и билирубина, тогда как у 4 (10%) больных Ib подгруппы и 4 (20%)

пациентов **IIb** подгруппы с вирусной этиологией процесса, активность АЛТ оставалась выше нормы.

Контроль анализов крови на наличие малонового диальдегида (через 2 и 4 недели) показал, что **максар** обладает лучшей способностью тормозить процессы ПОЛ по сравнению с **карсилом**. В процессе лечения **максаром** положительная динамика наблюдалась на всех этапах лечения и после курсовой терапии достоверное снижение уровня МДА происходило, в среднем, в 1,4 раза, в то время как после лечения **карсилом** уровень МДА снизился, в среднем, в 1,22 раза. Однако, в обеих подгруппах, после лечения, уровень МДА в крови оставался выше нормативных в 1,41 раза и 1,53 раза соответственно в **Ib** и **IIb** подгруппах (таб.3).

Таблица 3

Динамика уровня МДА у больных ХГ умеренной степени активности под действием **максара** и **карсила** ($M \pm t$)

Подгруппы	Уровень МДА (мкмоль/л)	
	До лечения	После лечения
Ia (n=30)	7,68 ± 0,88	5,64 ± 0,15**
IIa (n=16)	7,47 ± 0,42	6,12 ± 0,31*

Примечание: достоверность различий до и после лечения (** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$).

Важно отметить, что уровень МДА после лечения **максаром**, у пациентов с алкогольным гепатитом, снизился в большей степени (в 1,5 раза), чем у больных вирусным гепатитом (в 1,22 раз). Такая же закономерность наблюдалась и в отношении пациентов, получавших **карсил** (РА. 1).

Эффективность **максара** в группе ХГ слабовыраженной степени активности, также, была выше. После курсового применения **максара** уровень МДА у пациентов **IIb** подгруппы полностью нормализовался в 88% случаев, в том числе у всех больных с алкогольным поражением печени. У 12% пациентов с вирусной этиологией гепатита показатели МДА оставались выше нормативных (таб.4).

Динамика уровня МДА у больных ХГ умеренной степени активности, различной этиологии под действием **максара** и **карсила**



Таблица 4

Динамика уровня МДА у больных ХГ слабо выраженной степени активности под действием **максара** и **карсила** ($M \pm t$)

Подгруппы	Уровень МДА (мкмоль/л)	
Ib (n=42)	6,40 ± 0,20	4,35 ± 0,18**
IIb (n=18)	5,81 ± 0,13	4,96 ± 0,17*

Примечание: достоверность различий до и после лечения (** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$).

В группе сравнения **антиоксидантный** эффект **карсила** был менее **значимым**, так как в процессе лечения уровень МДА снизился лишь у 65% больных и в целом оставался выше нормативных. Степень снижения уровня МДА, в той же мере, зависел от этиологии процесса.

Положительная динамика **сонографической** картины печени после лечения **максаром** касалась уменьшения размеров печени и улучшения ее **эхоструктуры**. Под действием **максара** у более чем половины пациентов (56%) размеры печени нормализовались, тогда как исходно **они** были увеличены у 86% пациентов. У

остальных (44%) размеры печени уменьшились, оставаясь при этом выше границ нормы. Применение карсила менее эффективно улучшал размеры и структуру печени. По данным УЗИ гепатомегалия сохранялась в 10 (62%) случаях, а диффузное усиление эхосигналов оставалось в 8 (51%) случаях. Равно как и в основной подгруппе, в подгруппе сравнения редко отмечались акустическая неоднородность печени и изменения размеров печеночных сосудов.

В группе **б**, исследуемые препараты оказывали более выраженный эффект. Так, под действием максара и карсила нормализация размеров печени наблюдалась у большего количества пациентов, оставаясь увеличенной лишь у 15 (25%) больных. Положительная динамика ультразвуковых данных заключалась и в нормализации эхоструктуры печени у большинства пациентов, а также в исчезновении акустической неоднородности ее паренхимы. Данные положительные изменения с одинаковой частотой встречались в обеих подгрупп.

Об улучшении внутрипеченочного кровообращения можно было судить положительной динамике как количественных, так и качественных показателей реогепаграммы. Наиболее значимым являлись изменения РИ. Так, после лечения максаром увеличение РИ зафиксировано в 76% случаев в среднем 1,38 раза. Во Па подгруппе РИ повысился в 1,19 раза и только в 60% случаев. Несмотря на существенный рост показателей РИ после лечения он оставался ниже нормативных в обеих подгруппах. Также, в равной степени в обеих подгруппах улучшались качественные свойства реогепаграммы за счет увеличения систолической и диастолической волн, исчезновения систолического плато, уменьшения деформации волн и количества дополнительных волн, что в целом указывало на улучшение печеночного кровотока, повышение тонуса и эластичности сосудов печени.

В подгруппах **Иб** и **IIб** положительная динамика в количественных и качественных показателях была аналогична группе ХГ умеренной степени активности, хотя исходно эти показатели изменялись в меньшей степени. РИ после применения максара увеличивался в 1,42 раза почти у всех больных (96%). В сравниваемой подгруппе РИ возрастал в 1,12 раз в 90% случаев.

Положительные сдвиги в эхоструктуре печени и показателей внутрипеченочного кровообращения отразились и на поглотительно-выделительную функцию печени. В **Ia** подгруппе курсовая терапия максаром вызвала снижение T_{max} печени в 1,3 раза, а $T_{1/2}$ выв.печ.- в 1,5 раза. Однако, эти показатели все же оставались несколько выше нормативных.

Существенные положительные сдвиги в состоянии желчевыделительной системы подтверждало имеющиеся данные о наличии у максара желчегонного эффекта. Так, начало визуализации желчного пузыря ($T_{нач.виз.ж.пуз.}$) наступало значительно раньше (за $18 \pm 0,54$ мин.). Улучшалась выделительная функция желчного пузыря, о чем свидетельствовало усиление процесса освобождения РФП из желчного пузыря ($T_{лат}$) после желчегонного завтрака в 1,3 раза. Параллельно с этим сокращалось и время поступления РФП в кишечник ($T_{киш.}$). В конечном итоге улучшалась двигательная функция желчного пузыря (ДФЖ) и нормализовался тонус сфинктерного аппарата.

Контрольные исследования динамической гепатобилисцинтиграфии у больных ХГ слабо выраженной степени активности, также выявило улучшение сорбционной и выделительной функции печени. T_{max} и $T_{1/2}$ выв.печ. под влиянием максара полностью нормализовались. Кроме того, сокращалось до нормы время начала визуализации желчного пузыря, улучшались его концентрационная и эвакуаторная функции, что говорило об улучшении общей двигательной функции желчного пузыря (ДФЖ). Таким образом, стимулирующее влияние максара на желчевыделительную функцию печени подтверждалось и в исследованиях пациентов данной группы.

Патологические изменения в печени влияли и на ее секреторную функцию, о чем свидетельствовало исходное снижение значений всех компонентов биохимического состава желчи. Расчет индексов литогенности у больных с хроническим гепатитом умеренной степени активности выявил их отклонения от нормы, в основном в пузырьной порции желчи. Отмечалось достоверное снижение холато-холестеринового коэффициента (ХХК) в 1,5 раза. Достоверно высокими оказались и индексы Рубенса, Thomas-Hofmann - в 1,4 раза. В печеночной порции

желчи ХХК был снижен в 1,4 раза, что уже говорило о сдвигах в коллоидном состоянии желчи в сторону литогенности. В подгруппе больных хроническим гепатитом слабо выраженной степени активности (Ib) достоверно измененным оказался только холато-холестериновый индекс в пузырной порции желчи.

Анализ данных полученных в Ia подгруппе, после курсового лечения максаром, выявил положительную динамику показателей биохимического состава желчи как в печеночной, так и пузырной фракции. В составе печеночной порции к окончанию лечения максаром отмечено существенное повышение концентрации желчных кислот (в 1,84 раза) и холестерина (в 1,71 раза) практически у всех больных (96%). Кроме того, имелось достоверное увеличение содержания фосфолипидов в 1,65 раза, концентрация билирубина повышалась в меньшей мере (в 81% случаев), сохраняясь существенно ниже нормативных показателей (в 1,7 раза). В пузырной желчи на фоне курсового лечения максаром, наиболее значимым было увеличение фосфолипидов (в 1,82 раза) у 80% больных. Концентрация желчных кислот возросла в 1,73 раза, а концентрация холестерина - в 1,68 раза, хотя полной нормализации эти показатели не достигали. Уровень билирубина хотя и возрос в 1,32 раза, но все же оставался ниже нормы почти в 2 раза. Содержание общих липидов увеличивалось в незначительной мере. В Ib подгруппе влияние максара на показатели печеночной порции желчи прежде всего отразилось на достоверном увеличении концентрации фосфолипидов (в 1,68 раза), что превышало нормативные показатели в 1,4 раза. В равной степени увеличивалась концентрация желчных кислот и холестерина (в 1,3 раза), что, также, несколько превышало нормативные показатели. Достоверно увеличилось и содержание билирубина (в 1,38 раза), хотя конечное значение его было ниже нормы в 1,34 раза. Положительные сдвиги в показателях биохимического состава печеночной и пузырной желчи, обеспечивающих его коллоидную стабильность отразились и на индексах литогенности. Так, в подгруппе Ia, в печеночной порции желчи, ХХК достоверно возрос и составил $8,77 \pm 0,14$. Значительное увеличение содержания в желчи фосфолипидов и желчных кислот отразилось и на уменьшении индексов Thomas-Hofmann и Рубенса, хотя их значения несколько превышали значения контрольной

группы. В пузырной порции желчи ХХК достоверно не отличался от исходного, что можно объяснить примерно равным увеличением концентрации желчных кислот и холестерина. Однако индексы Thomas-Hofmann и Рубенса существенно снизились за счет большего увеличения в желчи фосфолипидов. В Ib подгруппе ХХК достоверно увеличивался в пузырной порции желчи за счет большего прироста концентрации желчных кислот и составил $9,23 \pm 0,17$, вплотную приближаясь к нормативным показателям. Что касается индексов Thomas-Hofmann и Рубенса, то в пузырной желчи, после терапии максаром, они достоверно не отличались от исходных показателей, тогда как в печеночной порции они достоверно снижались, оказавшись немного ниже, чем в контрольной группе.

Для оценки эффективности курсовой терапии максаром 20 пациентам основной группы проводилось контрольное морфологическое исследование биоптатов печени.

Для определения степени активности и стадии процесса в динамике, также использовался ИГА по Knodell, оцениваемый в баллах. Следует напомнить, что ИГА у данных пациентов до лечения укладывался в пределы 9-12 баллов, что соответствует умеренной степени активности процесса.

Курсовая терапия максаром оказало положительное воздействие на морфологическую картину печени всех больных обследованных в динамике. Отмечалось уменьшение количества некрозов; снижалась выраженность гидропической дистрофии (у больных HBV) и жировой дистрофии (у больных HCV). Существенно уменьшалась воспалительная инфильтрация в портальных трактах и перипортальной зоне. Отдельные гистологические признаки вирусного поражения не претерпевали существенных изменений, что соответствует сохраняющейся антигенемии у данных пациентов. У пациентов с алкогольной этиологией гепатита (в Ia подгруппе) максар уменьшал не только количество некротизированных гепатоцитов, но и жировую дистрофию печени, ослабляя при этом выраженность воспалительной инфильтрации. Таким образом, максар положительно влиял на динамику гистологической активности у пациентов хроническим вирусным гепатитом, снижая ИГА в сумме до 4-8 баллов.

Морфологическое исследование в динамике, проведенное 13 пациентам Ib выявил ту же тенденцию в динамике гистологической активности, что и в Ia подгруппе. Так, во всех **биоптатах** отмечено ослабление воспалительной инфильтрации (более существенно в биоптатах с алкогольным поражением печени) и уменьшение дистрофии гепатоцитов. **Уменьшалось** и количество **некротизированных** гепатоцитов как внутри долек, так и вокруг пограничной пластинки. Дифференциально-гистологические признаки отдельных гепатитов, также, не претерпевали существенных изменений. **Параметры** ИГА в биоптатах печени пациентов, прошедших курс лечения максаром не превышали 3 балла, что соответствует минимальной степени активности.

Таким образом, положительное влияние **максара** на функциональное состояние печени у пациентов **основной** группы имело под собой морфологическую основу.

Результаты проведенных исследований доказывают наличие у максара достоверного **гепатопротективного** действия на печень у больных хроническим гепатитом с различной степенью активности процесса и различной этиологией. Каких-либо побочных эффектов в процессе применения максара не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. **Максар** - сухой экстракт маакии амурской в дозе 60 мг x 3 раза в день при курсовом применении обладает **гепатопротективной** активностью у больных хроническим гепатитом вирусной и алкогольной этиологии с различной активностью процесса в печени (умеренно выраженной и слабо выраженной).
2. При курсовом применении максар начиная со второй недели оказывает терапевтический эффект, более выраженный по сравнению с карсиллом:
 - полностью купирует или ослабляет основные клинические проявления заболевания;
 - положительно воздействует на функциональное состояние печени, улучшая **белковосинтетическую**, поглотительную и выделительную функцию, купируя или ослабляя выраженность основных синдромов болезни: **цитолитического, холестатического и мезенхимально-воспалительного**.
3. Максар обладает значительным желчегонным эффектом, улучшая холатообразующую функцию печени и коллоидные свойства желчи.
4. При курсовом применении максар оказывает более выраженное (по сравнению с карсиллом) **ингибирующее** действие на процессы ПОЛ у **исследуемых** больных.
5. **Гепатозащитный** эффект максара более выражен при алкогольной этиологии гепатита по сравнению с вирусной.
6. Максар хорошо переносится больными и не вызывает каких-либо побочных эффектов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние гепатопротектора максара на функциональное состояние печени при хроническом гепатите// «Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии». 1997. Т1. № 6-7 С. 114 (В соавт. с Э.И.Белобородовой).

2. Эффективность применения максара при хронических гепатитах// Материалы 5 Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство» -М. 1998. С.348. (В соавт. с Э.И.Белобородовой).

3. Эффективность применения гепатопротектора растительного происхождения максара при хронических гепатитах// «Российский журнал гастроэнтерологии и колопроктологии». Приложение №4. Материал 3й Российской Гастроэнтерологической недели – 15-21/XI. 1997. М. С.139. (В соавт. с Э.И.Белобородовой).

4. Влияние гепатопротектора максара на свертывающую систему крови у больных хроническим гепатитом и циррозом печени// «Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии». 1998. №7.- С.314. (В соавт. с Э.И.Белобородовой, Шписман М.Н., Каблуковой И.Б.).

5. Hepatoprotector maksar's efficiensy in treatmed of cronic hepatites patients with cholestasis syndrom// 2nd Congress of the Croatian Society of Gastroenterology. Zagreb, Croatia, 1 - 4 October 1997. Abstract 220. (В соавт. с Э.И.Белобородовой).

6. Hepatoprotector maksar's efficiensy in cronic hepatites treatment // World Congress of Gastroenterology. Vena 4 - 11 September, 1998. -Abstract Exh. B2 - 408. (В соавт. с Э.И.Белобородовой).

7. Метод оценки состояния системы гемостаза у больных хроническим гепатитом и циррозом печени// Сборник научных трудов Областной клинической больницы г. Томска. 1999. (В соавт. с Э.И.Белобородовой, Шписман М.Н., Каблуковой И.Б.).

8. Новое гепатозащитное средство - максар// «Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии». 1999. № 8.- С.46-48. (В соавт. с Э.И.Белобородовой, Венгеровским А.И., Саратиковым А.С., Федоресым С.А.).



Подписано к печати 27.01.2000. Формат 60*84/16. Бумага офсетная №1.
Печать RISO. Усл.печ.л. 1,75. Уч.-изд.л. 1,58. Тираж 100 экз. Заказ 19.
ИПФ ТПУ. Лицензия ЛТ №1 от 18.07.94.
Типография ТПУ. 634034, Томск, пр.Ленина, 30.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ**



Глава 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАКСАРА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

3.1. Клиническая характеристика больных

В настоящей работе использованы данные, полученные при обследовании и наблюдении 106 больных ХГ, входящих в основную группу (72 чел.) и группу сравнения (34 чел.), которым ранее лечение гепатопротекторами не проводилось. Основная группа (I) получала монотерапию исследуемым гепатопротектором **максаром** в дозе 60 мг 3 раза в день до еды. Группа сравнения (II) получала монотерапию известным **фитогепатопротектором карсил**ом в дозе 0,35 мг (1 таб.) 3 раза в день до еды. Курс лечения в обеих группах составил 30 дней.

В соответствии с современной классификацией ХГ, предложенной на Всемирном **конгрессе** гастроэнтерологов в Лос-Анжелесе в 1994 году, пациенты обеих групп были подразделены на две подгруппы. Подгруппы **Ia** (30 чел.) и **IIa** (16 чел.) состояли из пациентов с диагнозом хронический гепатит умеренно выраженной степени активности, вирусной и алкогольной этиологии.

Подгруппы **Iб** (42 чел.) и **IIб** (18 чел.) включали пациентов с диагнозом хронический гепатит слабо выраженной степени, также вирусной и алкогольной этиологии.

Все подгруппы пациентов с ХГ слабовыраженной и умеренной степени активности были сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания.

Большинство пациентов в обеих группах были мужчины (80%) в основном трудоспособного возраста от 20 до 40 лет, что согласуется с литературными данными [131, 172]. Средний возраст пациентов составил $31,25 \pm 0,87$ года, давность заболевания в среднем по группе $2,7 \pm 0,45$ года.

В группе сравнения, аналогично основной группе, преобладали мужчины (82%), причем большинство пациентов были в том же возрастном диапазоне. Средний возраст по группе составлял $30,62 \pm 0,98$ года, длительность заболевания $3,61 \pm 0,6$ года. Все подгруппы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания. Постановка

диагноза ХГ проводилась в соответствии с современными требованиями и включала в себя выявление этиологии, степени активности процесса и стадии заболевания.

Клиническая характеристика больных ХГ умеренной степени активности

Наибольшее количество пациентов этой группы имело вирусную этиологию заболевания (78%), что связано с высокой распространенностью вирусных гепатитов. У остальных (22%) пациентов заболевание было связано с употреблением алкоголя, что также соответствует литературным данным о том, что алкогольное поражение стоит на 2-м месте по частоте после вирусных поражений.

Анамнестически на перенесенный в прошлом ОВГ указывали 30 (65%) пациентов. Из них на ОВГА - 12 (26%) пациентов, ОВГВ - 14 (30%) пациентов и 3 (6%) - без указания на тип. Риск развития вирусного гепатита имелся у 20 (43%) человек, из них 4 (9%) человека были медработниками и имели постоянный контакт с кровью и ее препаратами, 2 (4%) являлись кадровыми донорами, у 1 (2%) человека проводилась в прошлом **гемотрансфузия** и у 14 (30%) имелся эпизод употребления опийных наркотиков, вводимых внутривенно. Во всех случаях уточнения этиологии гепатитов в крови был выявлен **только** HbsAg - у 7 (15%), суммарные антитела к HBc - у 18 (39%), антитела к HBc IgG - у 9 (20%), антитела к HBe - у 5 (11%), суммарные антитела класса IgM к HBc Ag, что говорило в пользу **антегративной** фазы HBV и указывало на отсутствие репликации вируса. Злоупотребление алкоголем отмечено у 10 (22%) пациентов этой группы. В пользу алкогольного поражения печени у данных больных говорили не только анамнестические и **клинико-лабораторные** признаки алкогольной болезни, но и результаты УЗИ (сочетание жировой дистрофии и **гематомегалии**). Кроме того, в биоптатах печени было выявлено наличие алкогольного **гиалина**, жировой дистрофии гепатоцитов, примесь **нейтрофильных** лейкоцитов в инфильтратах портальных полей.

Других отягощающих факторов, как-то: токсическое воздействие на печень, профессиональные **вредности**, употребление гепатотоксических лекарственных препаратов, у пациентов не отмечено. Курящими были 19 (41%) пациентов.

Субъективная симптоматика, выявляемая у этой группы **больных**, отличалась умеренной выраженностью, а в ряде случаев ограничивалась лишь астеническим синдромом. ХГ, как известно, часто протекает

малосимптомно [131], поэтому для лучшего анализа субъективной симптоматики степень выраженности симптомов предлагалось определять самим больным (75%), оценивая их в баллах (от 0 до 4 баллов). Учитывая полисиндромность проявлений ХГ [133], после тщательного опроса пациентов обеих подгрупп, были выделены основные синдромы: астенический, диспептический, болевой.

Прежде всего выявлялся астенический синдром в виде слабости, вялости, недомогания, нервозности, плохого настроения и потливости. На подобные нарушения указывали 82% пациентов.

Болевой синдром резко достигал значительной выраженности и в большинстве случаев проявлялся как чувство тяжести и дискомфорта в правом подреберье и **эпигастрии** (41%), тупыми болями в правом подреберье (29%) и значительно реже - кратковременными колющими болями данной локализации (8%).

Диспептический синдром, в отличие от болевого, проявлялся разнообразно. Так, на непереносимость жирной и острой пищи указывали 47% пациентов, горечь во рту - 13%, изжогу - 8%, метеоризм - 34%, нарушение стула - 20%, тошноту - 28%, отрыжку - 29%, снижение аппетита - 34%, снижение веса - лишь 12% больных.

Наличие жалоб на **артралгии**, кожный зуд, субфебрилитет отмечалось редко (у 12%). Всего у 3 пациентов (5%) наблюдались «малая желтуха» и потемнение цвета мочи. Частота проявлений отдельных симптомов в обеих группах была примерно одинаковой.

Диапазон цифровой оценки субъективных симптомов, оцениваемых самими больными, был в пределах легкой и умеренной выраженности (1 - 2 балла), изредка - значительно выраженной (3 балла) и ни в одном случае - чрезвычайно выраженной (4 балла).

Проявление симптомов **объективного** статуса, несмотря на их многообразие, можно оценить как умеренное. У подавляющего числа пациентов было выявлено незначительное увеличение печени (88%), плотноватая консистенция отмечалась в 38% случаев, а у 62% - консистенция печени оставалась мягкой.

Болезненность печени при пальпации отмечена более чем у половины пациентов (59%), легкая **желтушность** кожных покровов и склер - у 3 пациентов (7%), а субиктеричность склер - почти у всех больных (92%). При осмотре кожных покровов чаще выявлялась легкая **пальмарная эритема** (44%) и значительно реже единичные телеангиэктазии - у 2 больных (5%), а **ксантомы** и **ксателазмы** - у 3 (6%). Также имели

место лимфоаденопатия (12%) и субфебрилитет (10%), что, несомненно, имеет диагностическое значение.

Известно, что по биохимическим тестам у больных ХГ можно выделить ряд лабораторных синдромов, отражающих функциональное состояние печени: цитолитический, холестатический, **мезенхимально-воспалительный, гепатопривный** [133]. Наиболее важным критерием активности патологического процесса в печени является цитолитический синдром, морфологическая основа которого - это нарушение проницаемости мембран за счет дистрофии гепатоцитов и некроз [48, 49]. С учетом современных подходов к лабораторной оценке степени тяжести гепатита у данной группы пациентов она расценивалась как умеренная [75]. Так, в Ia подгруппе активность АЛТ была выше нормы в 2,6 раз, АСТ - в 1,9 раз. Во Pa подгруппе их активность возрастала соответственно в 2,5 и 1,6 раз. Примерно у половины обследованных пациентов в данных подгруппах имелась **гипербилирубинемия**, в основном за счет непрямого фракции. Повышение уровня прямого билирубина у этих больных отмечено в 17% случаев лишь в незначительной степени. Наряду с этим повышение ЩФ, γ -ГТП, а также уровня холестерина и **В-липопротеидов**, отражающих холестатический синдром, выявлено примерно у такого же количества (19%) пациентов.

Проявления гепатопривного синдрома носили маловыраженный характер. Значительного нарушения синтетической функции печени не наблюдалось. Лишь у И пациентов (24%) отмечено снижение уровня альбуминов и значений ПТИ. Однако, как уже отмечалось, данные изменения были слабевыраженными в обеих подгруппах.

Выявленная у 28 (61%) пациентов дисглобулинемия в совокупности с изменением осадочных проб указывала на наличие **мезенхимально-воспалительного** синдрома. Но выраженность его также носила умеренный характер. В частности, в Ia и Pa подгруппах уровень **У-глобулинов** был в среднем $23,3 \pm 1,08$ и $23,6 \pm 1,18$ % соответственно, а значения тимоловой пробы $5,4 \pm 0,58$ и $5,7 \pm 0,61$ ЕД соответственно.

Важную роль в развитии и поддержании патологического процесса при патологии печени играют процессы ПОЛ, которые являются универсальным **механизмом** повреждения клеточной мембраны [33, 34, 71, 92, 128]. Продукты ПОЛ повышают проницаемость **лизосомальных** мембран [15, 124, 183, 189]. Тот факт, что процессы ПОЛ тесно связаны с цитолитическим синдромом, был подтвержден и в наших исследованиях. Так, в подгруппах Ia и Pa, где регистрировалась более **выражен-**

ная гиперферментемия, уровень конечного продукта ПОЛ - малонового диальдегида - превышал норму в 1,9 раз.

В иммунном статусе изменения проявлялись в виде повышения ЦИК у значительной части больных (30%) в 1,68 раза. Содержание В-лимфоцитов во всех подгруппах в среднем не отличалось от нормы. Лишь у 9 (20%) пациентов отмечена Т-лимфопения всех субпопуляций, а у 6 (13%) В-лимфоцитоз определялся в обеих подгруппах.

Из иммуноглобулинов чаще выявлялось незначительное повышение IgM и очень редко IgG, также в обеих подгруппах. Это подтверждают имеющиеся литературные данные о том, что активность процесса в печени коррелирует и с показателями иммунного статуса [69, 124].

Ультразвуковая эхография органов брюшной полости применялась нами у всех больных. **Эхографическая** картина ХГ достаточно характерна, однако варьирует в зависимости от степени активности и стадии заболевания. Помимо увеличения печени, выявляемого нами у 85% больных, изображение печени характеризовалось в основном неоднородностью паренхимы печени той или иной степени выраженности, реже заостренным краем печени и значительно реже неровностью контуров печеночных сосудов. Подобные изменения наблюдались у 40 (87%) пациентов данных подгрупп. Однако у 13% пациентов размеры и структура печени были в пределах нормы, что, согласно литературным данным, не исключает наличия диффузного поражения печени. В ряде случаев (10%) выявлялась пятнистость изображения паренхимы за счет чередования зон повышенной и пониженной эхогенности, наличие которых обусловлено развитием отека тканей. Кроме того, у 1/3 пациентов были выявлены признаки хронического бескаменного холецистита:

Уплотнение и неравномерное утолщение стенок желчного пузыря, а в некоторых случаях и деформация желчного пузыря говорило о длительном воспалении в нем. Обращал на себя внимание и большой объем желчного пузыря у 1/4 больных с большим количеством хлопьев желчи на дне, особенно в старшей возрастной группе.

Для исследования поглотительно-выделительной функции печени 11(37%) пациентам, получавшим максар (Ia подгруппа), проводилась динамическая **гепатобилисцинтиграфия** с помощью РФП $^{99}\text{Tc-NIDA}$, который, проходя через полигональные клетки и желчевыделительную систему в кишечник, позволяет определить время продвижения РФП через гепатоцит, систему желчных ходов и **внутрипеченочных** желчных протоков.

Результаты проведенных исследований выявили умеренное снижение сорбционной и экскреторной функций, что обусловлено снижением общей функциональной активности паренхимы печени. Так, снижение поглотительной функции печени ($T_{\max \text{ печ}}$ до $18,0 \pm 1,35$ мин) определялось у 7 (23%) пациентов, а замедление периода полувыведения РФП из печени ($T_{1/2 \text{ выв. печ}}$ в среднем до $47,0 \pm 3,5$ мин) - у 9 (30%) пациентов.

При оценке функционального состояния **желчевыводящей** системы более всего определялось уменьшение двигательной функции желчного пузыря (гипомоторная дискинезия) за счет снижения эвакуаторной функции у 9 (30%) пациентов. Недостаточность сфинктера Одди имела у 2 пациентов, а у 1 - гипертонус. Данные исследования подтверждают снижение активности печени у больных ХГ [142].

Для изучения **внутрипеченочного** кровообращения всем больным была проведена **реогепатография**. При оценке **реогепатограмм** встречались разные типы кривых, описанные В.В. Негода (1975). Верхушка систолической волны в большинстве случаев имела форму купола (40%), которая отражает изменения капиллярного печеночного кровотока и является одним из ранних признаков нарушения васкуляризации печени [123]. В 14% случаев обнаружилась **платообразная** реогепатограмма, указывающая на более существенные нарушения внутрипеченочного кровотока у данных пациентов. Кроме того, часто выявлялись снижение амплитуды и деформация волн (90%), отсутствие **инцизуры** и дикротической вырезки, нечеткое **контурирование** диастолической пресистолической волн, что в совокупности **свидетельствовало** о затруднении **гепатопортального** кровообращения [102, 131].

У большинства больных (90%) показатели кровотока были ниже, чем у здоровых, на что указано и в других исследованиях [102, 131]. Так, **реографический индекс (РИ)** был снижен в обеих подгруппах в 2,5 раза, что отражает уменьшение интенсивности кровенаполнения в печени, а время максимального систолического наполнения (а), характеризующее их тонус и эластичность, удлинялось в основном за счет времени медленного наполнения (а2).

Данные исследования **подтверждают**, что патологические изменения в печени у больных ХГ играют важную роль в расстройстве внутрипеченочного кровообращения [65, 123].

Завершающим этапом в постановке диагноза являлось морфологическое исследование биоптатов печеночной ткани, имеющее часто решающее диагностическое значение, поскольку морфологические изме-

нения могут опережать нарушения функционального состояния печени у больных ХГ [142]. Показаниями к проведению **пункционной** биопсии печени, согласно современным требованиям [95, 142, 151], являлись: подтверждение диагноза, уточнение этиологии, степени активности процесса и стадии гепатита.

Биопсия печени была проведена 34 больным (у 24 - **Ia** и у 10 **Pa** подгрупп). Морфологический анализ биоптатов, окрашенных гематоксилином - эозином, выявил наличие как общих признаков для всех видов ХГ: некроза, расширения портальных трактов за счет фиброза различной степени выраженности, лимфоцитарной инфильтрации, распространяющейся из портальных трактов за пределы пограничной пластинки вглубь дольки, так и признаки, характерные для отдельных видов ХГ вирусной и алкогольной этиологии. Так, гидропическая и белковая дистрофия часто выявлялась при HBV-инфекции, жировая и смешанная - при алкогольном поражении печени и HCV-инфекции.

Во всех случаях некроз гепатоцитов носил локальный характер и сопровождался разрушением пограничной мембраны в пределах нескольких сегментов.

Дифференциальные гистологические признаки (по В.В. Серову) ХГВ включали наличие **гидропической** дистрофии практически во всех случаях (18 больных). «Матово-стекловидные» **гепатоциты** (маркер HBsAg), «песочные» ядра гепатоцитов (маркер HBcAg) и ацидофильные тельца **Каунсильмена** (общий маркер для всех видов вирусных ХГ) находили в 14 (41%) биоптатах **Ia** подгруппы и в 9 (26%) биоптатах **Pa** подгруппы. Морфологические маркеры HBV-инфекции были обнаружены в обеих подгруппах примерно в равном проценте случаев.

В большинстве случаев дифференциальные гистологические признаки выявлялись и при HCV-инфекции. Так, жировая дистрофия (нередко в сочетании с гидропической) была обнаружена в 8 (24%) биоптатах **Ia** подгруппы и 7 (22%) **Pa** подгруппы, **лимфоидные** агрегаты (фолликулы) в портальных трактах и внутри долек наряду с «цепочками» лимфоцитов, **купферовскими** клетками в синусоидах и гетерогенностью (полиморфизмом) гепатоцитов - в 14% биоптатах обеих групп в равной степени. Реже выявлялось поражение желчных протоков (деструкция, или пролиферация дуктул) - в 4 (11%) биоптатах.

В исследуемых биоптатах изменения, характерные для алкогольного поражения печени, были выявлены у 4 (12%) больных **Ia** подгруппы и у 3 (9%) больных **Pa** подгруппы. Наличие алкогольного **гиалина** (телец Мэллори) нередко сочеталось с жировой дистрофией гепатоцитов и

присутствием в воспалительном инфильтрате большого числа **нейтрофильных** лейкоцитов наряду с лимфоцитами и макрофагами. В большинстве случаев в биоптатах обнаруживался **внутрипеченочный** холестаз. Желчный пигмент в виде гранул различной величины располагался в ретикулоэндотелиоцитах и гепатоцитах, а также в виде тромбов между **гепатоцитами**. Количество некрозов гепатоцитов было немногочисленным и также носило в основном **фокальный** характер, ограничиваясь несколькими сегментами **перипортальной** зоны.

Степень активности ХГ определялась по индексу гистологической активности (ИГА, или индекс Knodell) и оценивалась в баллах [151]. При этом учитывались следующие параметры: 1) **перипортальные** некрозы гепатоцитов - 0 - 10 баллов; 2) **внутридольковые** фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов - 0 - 4 балла; 3) воспалительная инфильтрация в портальных трактах - 0 - 4 балла. Применительно к нашим больным степень активности процесса в печени, подсчитанная согласно ИГА в баллах, имела следующую оценку. Перипортальные некрозы гепатоцитов носили в основном **моноцеллюлярный** характер (1 - 3 балла) и располагались вокруг пограничной пластинки и вблизи воспалительных инфильтратов, а **внутридольковые** фокальные некрозы встречались только в части долек (1 - 2 балла). При наличии **ацидофильных телец Каунсильмена** количество его было небольшим как в случае **HBV-**, так и в случае **HCV-инфекции** (1 - 2 балла). Дистрофия гепатоцитов (гидропическая, жировая или смешанная) была выражена умеренно (1 - 3 балла). Воспалительная инфильтрация чаще располагалась в портальных трактах и в перипортальной зоне и носила умеренно выраженный характер (1 - 3 балла), реже в виде **лимфоидных** фолликулов (или агрегатов) внутри долек или в портальных трактах (1 - 2 балла). Изменения синусоидов с наличием гиперплазии звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и цепочек лимфоцитов были невыраженными (1 - 2 балла). Поражение желчных протоков встречалось в основном в биоптатах, пораженных **HCV-инфекцией**. Наблюдалась их пролиферация (1 - 2 балла) и редко деструкция (1 - 2 балла). В конечном итоге ИГА соответствовал умеренной степени и в сумме укладывался в 9 - 12 баллов.

Стадия хронизации процесса определялась по степени фиброза (V. Desmet et al., 1994). При этом учитывались и варианты фиброза: **портальный**, **перипортальный** (включая порто-портальные и порто-центральные септы). При наличии только портального и **перипортального** фиброза без септ определялась **слабая** степень фиброза (I стадия), **порто-портальных септ** - умеренная степень (II стадия) и **порто-**

центральных септ - тяжелая степень (III стадия). При анализе биоптатов наших больных наблюдался фиброз большинства портальных трактов с их расширением и сегментарным **перипортальным** фиброзом, в половине случаев с наличием одной или нескольких порто-портальных септ, что соответствует слабой или умеренной (I - II) стадии хронизации.

Таким образом, гистологически оцениваемая степень активности процесса в печени соответствовала умеренному характеру **клинико-лабораторных** изменений, отражающих нарушение функционального состояния печеночной паренхимы.

Из сопутствующей патологии чаще всего встречалась описторхозная инвазия с явлениями **некалькулезного** холецистита (30% случаев). Однако анамнез, отягощенный по описторхозу (употребление речной рыбы), имелся у большинства пациентов (80%).

*Клиническая характеристика больных ХГ
слабо выраженной степени активности*

Данная группа включала 60 пациентов. Большинство из них имели вирусную этиологию гепатита (83%). У 17% (10 человек) пациентов - гепатит **алкогольной** природы. Анамнестически 31 (52%) человек указывали на перенесенный ранее **ОВГ**, из них на **ОВГА** - 13 (22%) человек, **ОВГВ** - 9, **ОВГС** - 1 (2%) и **ОВГВ+С** - 2 (3%), 6 (10%) человек - без указания на тип. Риск развития вирусного гепатита имелся у 36 (60%) человек, из них 8 (13%) человек были медработниками и имели постоянный контакт с кровью и ее препаратами, 10 (17%) человек являлись кадровыми донорами, у 3 (5%) человек проводились в прошлом **гемотрансфузии** и у 15 (25%) имелся эпизод употребления **опийных** наркотиков, вводимых внутривенно. Во всех случаях этиология гепатита была подтверждена серологически. Из маркеров вирусных гепатитов в крови был выявлен только **HbsAg** - у 14 (23%), суммарные антитела к **HBc** - у 46 (77%), антитела к **HBc IgG** - у 21 (35%), антитела к **Hbe** - у 17 (28%), суммарные антитела к **HCV** - у 14 (23%). Ни в одном случае не были выявлены **Hbe Ag** или антитела класса **IgM** к **HBc Ag**, что говорило в пользу **интегративной** фазы **HBV** и указывало на отсутствие репликации вируса [69].

На злоупотребление алкоголем указывали 10 (17%) пациентов. У этих больных в крови отсутствовали маркеры вирусных гепатитов. **Алкогольная** этиология гепатита подтверждалась **сонографическими** и **морфологическими** данными. Во всех случаях при **УЗИ** определялась

жировая дистрофия («белая печень») и гепатомегалия в сочетании с заостренным краем печени.

Гистологически выявлялось наличие жировой дистрофии гепатоцитов, присутствие в воспалительном инфильтрате **нейтрофильных** лейкоцитов и нередко алкогольного **гиалина** (телец Мэллори).

Других отягощающих факторов, как-то: токсическое воздействие на печень, профессиональные вредности, употребление **гепатотоксичных** лекарственных препаратов, у пациентов не отмечено. Курящими являлись 52% пациентов.

Субъективные симптомы у всех больных были маловыраженными. Самым значимым являлся астенический синдром, который проявлялся слабостью, утомляемостью, потливостью, нарушением сна. Подобные жалобы предъявляли большинство пациентов (65%). Диспептический синдром также проявлялся разнообразно, но менее значимо. Болевой синдром чаще ограничивался чувством тяжести в правом подреберье (57%). Крайне редко, по сравнению с предыдущей группой, пациенты жаловались на расстройства со стороны других органов и систем.

Диапазон цифровой оценки субъективной симптоматики, определяемый больными, не превышал 1 – 2 балла, что позволяло говорить о незначительной их проявляемости, несмотря на разнообразие. При объективном обследовании печень у большинства больных имела мягко-эластическую консистенцию (81%). Увеличение печени было умеренным в 39 (64%) случаях и у 21 (36%) пациента размеры печени были в пределах верхней границы нормы.

При осмотре субиктеричность склер отмечена у 29 (49%) пациентов, тогда как легкая **желтушность** кожных покровов только у 2 (3%). А **пальмарная** эритема, **ксантомы** и **ксантелазмы**, лимфоаденопатия встречались значительно реже. В данных подгруппах частота и степень выраженности отдельной симптоматики была меньшей по сравнению с предыдущими подгруппами.

Индикаторы основных синдромов поражения печени были выявлены и по результатам биохимического исследования крови.

Так, синдром цитолиза проявлялся повышением **аминотрансфераз**, не более чем в 2 раза, у 42 (70%) пациентов, примерно у равного количества больных в обеих подгруппах. В **Іб** подгруппе активность АЛТ и АСТ повышена в 1,71 и 1,12 раза соответственно, а во **Ів** подгруппе - в 1,64 и 1,1 раза соответственно. Повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 19 (32%) больных, однако его уровень в среднем по подгруппам оставался в пределах нормы. Ни в одном случае не было отме-

чено нарушения белково-синтетической функции печени, т.к. содержание общего белка и сывороточных альбуминов не уменьшилось. Уровень ПТИ, фибриногена также оставался неизменным, а уровень сывороточных гамма-глобулинов в незначительной степени **повышался** лишь у 15 (25%) пациентов.

Несмотря на слабую выраженность основных синдромов при данной патологии, активность процессов ПОЛ оставалась достаточно высокой. Это подтверждалось повышением уровня МДА у тех же 70% пациентов, у которых обнаружен синдром цитолиза. Так, уровень МДА в **Іб** подгруппе возрастал в 1,6 раза, во **Ів** подгруппе - в 1,45 раза. Таким образом, исходное **клинико-лабораторное** обследование пациентов данной группы показало меньшую выраженность клинических проявлений и нарушений функционального состояния печени по сравнению с предыдущей группой [17].

Параметры иммунологического статуса соответственно **клинико-лабораторным** изменениям были незначительными. Количество ЦИК в среднем по подгруппам не превышало норму и только у 11 (18%) пациентов их количество было несколько повышено. Тенденция к изменению соотношения Т- и В-лимфоцитов наблюдалась и в этой группе. Имелись относительный В-лимфоцитоз и умеренная Т-лимфопения за счет снижения Т-хелперов в среднем у 25% пациентов. Уровень иммуноглобулинов всех трех классов не выходил за пределы нормы.

Изменения **сонографической** картины печени происходили за счет диффузного усиления **эхосигналов** от паренхимы печени. Такая картина наблюдалась у 36 (60%) больных. Некоторое увеличение печени имелось у 27 (64%) пациентов **Іб** подгруппы и у **Ів** (62%) пациентов **Ів** подгруппы. В ряде случаев отмечалась акустическая неоднородность печени и заострение ее края. В этой группе также имелись признаки хронического холецистита примерно у 1/4 пациентов, причем у половины из них размеры желчного пузыря несколько превышали норму. На дне желчного пузыря определялось большое количество хлопьев желчи. Абсолютное большинство этих пациентов относились к старшей возрастной группе. Наличие **гепатомегалии** подтверждалось и данными динамической **гепатобилисцинтиграфии**, проведенной 13 (31%) пациентам **Іб** подгруппы. Незначительное снижение поглотительной и экскреторной функции печени отмечено у 3 (7%) и 5 (12%) больных соответственно. Состояние **желчевыводящей** системы характеризовалось недостаточностью сфинктера **Одди** у 4 (9%). У 5 (12%) выявлены увеличение времени начала визуализации желчного пузыря, нарушение эва-

куаторной функции желчного пузыря и снижение его концентрационной функции. Необходимо отметить, что эти изменения были умеренными, что говорит об относительно удовлетворительном функциональном состоянии печени.

Об этом свидетельствовало и состояние **внутрипеченочного** кровотока. Качественные изменения кривой **реогепатограммы** проявлялись небольшой деформацией систолической волны и снижением амплитуды волн.

Количественные показатели характеризовались снижением РИ в среднем 1,5 раза в обеих подгруппах.

Так же как в группе ХГ умеренной степени активности, отмечалось удлинение времени максимального систолического наполнения за счет фазы медленного наполнения (а2), но в меньшей степени.

Окончательно диагноз верифицировался на основании морфологического анализа биоптатов печени, который был проведен у 42 пациентов этой группы (29 пациентов **Ів** подгруппы и 13 - **Іб** подгруппы). При проведении **пункционной** биопсии печени **учитывались те же** показания, что и в группе с ХГ умеренной степени активности. Морфологическая картина характеризовалась расширением портальных трактов за счет умеренного фиброза и единичными некрозами, располагавшимися вокруг пограничной пластинки или **интралобулярно**, воспалительный инфильтрат локализовался в основном в портальных трактах и, в меньшей степени, в **перипортальной** зоне.

Нередко обнаруживались **лимфоидные** фолликулы и **лимфоидные** агрегаты в дольках и портальных трактах в незначительном количестве. Дистрофия имела различный характер в зависимости от этиологии процесса. Во всех случаях пограничная пластинка сохраняла свою целостность.

Дифференциальные диагностические признаки ХГВ (гидропическая дистрофия, «матово-стекловидные гепатоциты», «песочные» ядра гепатоцитов наряду с ацидофильными тельцами **Каунсильмена**) были обнаружены у 18 (43%) больных, а у 14 (33%) наблюдались признаки **НСV-инфекции**. Из них у 6 (14%) отмечалось сочетание жировой дистрофии с наличием «цепочек» лимфоцитов* и **купферовских** клеток в синусоидах, полиморфизм гепатоцитов и ацидофильных телец **Каунсильмена**. У 5 (12%) пациентов наличие смешанной дистрофии (жировой + гидропической) сочеталось с поражением желчных протоков и наличием **лимфоидных** фолликул в портальных трактах и внутри долек. Лишь в 3 (7%) биоптатах отмечены все признаки ХГС.

Признаки алкогольного поражения печени были **выявлены** в 10 (24%) случаях, при этом жировая или смешанная дистрофия сопровождалась значительным количеством **нейтрофильных** лейкоцитов в инфильтратах портальных полей и наличием алкогольного **гиалина**.

Параметры ИГА имели следующую оценку в баллах. **Перипортальные** некрозы гепатоцитов носили **моноцеллюлярный** характер (1 - 2 балла) и располагались вокруг пограничной пластинки, а **внутридольковые** фокальные некрозы встречались только в части долек (1 - 2 балла). При наличии ацидофильных телец **Каунсильмена** количество его было небольшим как в случае **HBV-**, так и в случае **НСV-инфекции** (0 - 2 балла). Дистрофия гепатоцитов (гидропическая, жировая или смешанная) была выражена умеренно (1 - 2 балла). Воспалительная инфильтрация чаще располагалась в портальных трактах и в **перипортальной** зоне и носила менее выраженный характер (1 - 2 балла), реже - в виде лимфоидных фолликулов внутри долек или в портальных трактах (1 - 2 балла). Изменения **синусоидов** с наличием гиперплазии звездчатых **ретикулоэндотелиоцитов** и цепочек лимфоцитов были слабо выражены (0 - 2 балла). Поражение желчных протоков в виде их пролиферации встречалось в основном в биоптатах пациентов, пораженных **НСV-инфекцией** (0 - 2 балла). В конечном итоге ИГА соответствовал слабо выраженной степени и в сумме укладывался в 4 - 8 баллов [95]. Учитывая, что фиброз ограничивался пределами портальных трактов, всем пациентам была определена I стадия хронизации процесса. Таким образом, данные морфологического анализа биоптатов **соответствовали** результатам **клинико-лабораторных** исследований.

Из сопутствующей патологии, как и в предыдущей группе, нередко имелся хронический **некалькулезный** холецистит, как правило в сочетании с описторхозом.

3.2. Характеристика гепатопротектора максар

Максар - сухой экстракт из ядровой древесины **маакии** амурской, содержащий сумму полифенолов. Представляет собой порошок темно-коричневого цвета со специфическим бальзамическим запахом, не растворим в воде, растворим в этаноле, эфире. В составе максара обнаружены генистеин, пицитаинол, высокомолекулярные полифенолы. Препарат разработан учеными **ТИБОХа** (Владивосток) и экспериментально изучен на кафедре фармакологии технологии лекарств **СМУ** [30, 31, 32, 35, 36, 37, 147, 148].

Максар обладает выраженным гепатозащитным влиянием при интоксикации ядами, вызывающими гепатит (ССЦ, аллиловый спирт, Д-галактозамин).

Его гепатозащитную активность изучали в сравнении с эталонным гепатопротектором **силибором**.

В эксперименте на крысах с СС₄-гепатитом оценивали выживаемость, длительность **гексеналового сна**; гистохимически на **криостатных срезах** выявляли активность ряда ферментов, содержание РНК, белка, **сульфгидрильных групп**, гликогена, липидов с последующей **цитофотометрией** в проходящем свете; на обзорных препаратах, окрашенных гематоксилином - эозином, изучали гистологическое строение печени.

Полифенолы маакии и силибор при введении крысам одновременно с СС₄ полностью предотвращали гибель животных, тогда как токсикант у контрольных животных снижал выживаемость до 83%.

Максар и силибор примерно в одинаковой степени препятствовали развитию стеатоза и нарушению активности ферментов печеночной паренхимы. На фоне действия этих препаратов при ССЦ-гепатите активность **лактатдегидрогеназы (ЛДГ)** и **глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)** полностью нормализовалась, активность **митохондриальных дегидрогеназ** снижалась лишь на 10 - 15%, Г-6-Ф - на 23 - 26%, активность кислой **фосфатазы (КФ)** и щелочной **фосфатазы (ЩФ)** повышалась на 12 - 15%. Печеночные балки у леченых животных имели правильное радиальное направление, единичные лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты присутствовали только в соединительной ткани портальных трактов, **некротизированные гепатоциты** встречались реже, гликоген определялся практически во всех клетках, содержание РНК, белка и сульфгидрильных групп на 15 - 18% превышало уровень нормы.

Длительность гексеналового сна при ССЦ-гепатите увеличивалась почти в 3 раза (до 65 мин, в норме - 22 мин), а при введении фитопрепаратов этот функциональный показатель деятельности систем биотрансформации ксенобиотиков в печени нормализовался (27 и 29 мин в условиях действия полифенолов маакии и силибора соответственно).

Гепатопротекторы в условиях интоксикации СС₄ значительно ускоряли экскрецию **бромсульфалеина (БСФ)**, ослабляли гиперферментемии и **билирунемию**. Максар достоверно эффективнее силибора препятствовал элиминации в кровь печеночных ферментов — **трансаминаз** и ЛДГ. Одним из вероятных механизмов действия полифенольного ком-

плекса маакии при интоксикации ССЦ является угнетение процессов липопероксидации в печени, так как этот токсикант обладает выраженными **прооксидантными** свойствами. Максар превосходил силибор по способности предотвращать накопление диеновых конъюгатов и в значительно большей степени, чем силибор, **ингибировал** продукцию неферментативного маланового деальдегида. Кроме того, максар, в отличие от силибора, достоверно снижал содержание общих липидов до нормы.

Гепатопротекторы на фоне действия ССЦ препятствовали деструкции **микросомальных РНК**, цитохрома В₅, образованию цитохрома Р-420, ингибированию **анилин-п-гидроксилазы** и **глутатион-s-трансферазы**, ускоряли окисление НАД-Н, нормализовывали активность **НТ-редуктазы (неотетразолия синего)**. Полифенолы маакии, в отличие от силибора, восстанавливали высокий уровень цитохрома **Р-450**, значительно улучшали каталитическую деятельность систем окисления **амидопирина**, **гексобарбитала**, **НАДФ-Н**; в большей степени, чем силибор, повышали количество цитохрома В₅, активность **анилин-п-гидроксилазы**, интенсифицировали функцию НАД-Н электротранспортной цепи эндоплазматического **ретикулума** и задерживали рост активности **дихлорфенолиндофенола**, цитохрома С и **феррицианид-редуктаз**.

Полифенолы маакии также улучшали не только антитоксическую функцию, но и конъюгацию ксенобиотиков с восстановленным **глутатионом**.

Таким образом, отличительной чертой максара является его выраженное стимулирующее влияние на угнетенную гепатотоксинами антитоксическую функцию печени и значительный желчегонный эффект. При лечении **максаром** токсического гепатита нормализуется нарушенная гистоархитектоника печени, уменьшается количество **некротизированных гепатоцитов**, устраняется белковая и жировая дистрофия паренхимы. Препарат является ингибитором **свободнорадикальных** реакций и препятствует образованию продуктов липопероксидации; улучшает дыхательную функцию митохондрий; стабилизирует мембрану лизосом и тормозит освобождение **некротогенных гидролаз**, включая фосфолипазу А; стимулирует окисление и конъюгацию ксенобиотиков, **глюкуронирование билирубина**, повышает экскреторную функцию печени, уменьшает **гиперферментемии (трансаминазы, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза)**. Холеретический эффект максара в виде увеличения скорости секреции желчи и роста экскреции в нее желчных кислот, билирубина и холестерина проявляется как у **интактных** животных, так

и при депрессии желчеобразовательной функции печени при СС₁₄-гепатите.

Объектом нашего исследования является экстракт из ядровой древесины **маакии** амурской - максар, представляющий собой порошок темно-коричневого цвета со специфическим бальзамическим запахом. Лекарственная форма представлена таблетками, содержащими 60 мг препарата. Фармакологическим государственным комитетом Минздрава РФ от 24.10.96 г. препарат максар разрешен к клиническому испытанию.

3.3. Оценка эффективности максара в лечении хронических заболеваний печени

В последние десятилетия **гепатология** достигла значительных успехов. **Современный** этап называют «золотой эрой» изучения проблемы вирусных гепатитов. Благодаря использованию методов вирусологии, молекулярной биологии, генной инженерии, в частности рекомбинантной технологии, раскрылись новые горизонты понимания и дальнейшего ее изучения. В результате идентификации специфических маркеров возбудителей было установлено преимущественное распространение именно хронических форм гепатитов, являющихся основным резервуаром вируса [158]. Несмотря на это, в последнее время наблюдается неуклонный рост не только вирусных, но и алкогольных, а также лекарственных поражений печени, особенно среди лиц трудоспособного возраста [25, 38, 41, 131, 170].

Применяемый современный арсенал лекарственных средств кардинально не решил проблему лечения хронических поражений печени.

В клинической практике в качестве средств патогенетической терапии хронических гепатитов применялись самые разнообразные препараты, многие из которых оказались неэффективными и вышли из употребления. Эффективность многих препаратов с **гепатопротективными** свойствами, несмотря на их положительное воздействие на основные синдромы ХГ, все же остается сомнительным. В частности, отмечается их низкая терапевтическая **активность** при вирусных гепатитах. Кроме того, многие из них часто вызывают побочные эффекты в виде аллергии, гипертермии, усиления цитолитического и холестатического синдромов. Необходимо отметить и тот факт, что большинство применяемых в клинической практике гепатопротекторов являются дорогостоящими, поскольку выпускаются за рубежом, а следовательно, малодос-

тупны для широких слоев населения нашей страны [3, 14, 19, 73, 101, 121, 162, 187].

Подобная ситуация диктует необходимость внедрения новых эффективных отечественных средств гепатопротективного действия для лечения ХГ, особенно растительных, в силу их доступности и хорошей переносимости.

Внедрение в клиническую практику нового отечественного гепатопротектора растительного происхождения максара, является, по нашему мнению, перспективным. Максар, полученный из ядровой древесины маакии амурской, представляет собой уникальное сочетание высокомолекулярных полифенолов, изофлавонов и мономерных и димерных стильбенов. Его многокомпонентный состав обеспечивает разносторонний **гепатопротективный** и желчегонный эффекты.

В настоящей работе использованы данные, полученные при обследовании и наблюдении 106 больных ХГ, входящих в основную группу (72 человека) и группу сравнения (34 человека), которым ранее лечение гепатопротекторами не проводилось. Основная группа (I) получала монотерапию исследуемым гепатопротектором максаром в дозе 60 мг 3 раза в день до еды. Группа сравнения (II) получала монотерапию известным фитогепатопротектором карсилем в дозе 0,35 мг 3 раза в день до еды. Курс лечения в обеих группах составил 30 дней.

В соответствии с современной классификацией ХГ, предложенной на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 году, пациенты обеих групп были подразделены на две подгруппы. Подгруппы Ia (30 человек) и Pa (16 человек) состояли из пациентов с диагнозом хронический гепатит умеренно выраженной степени активности, вирусной и алкогольной этиологии.

Подгруппы Ib (42 человека) и Pb (18 человек) включали пациентов с диагнозом хронический гепатит слабо выраженной степени активности, также вирусной и алкогольной этиологии.

Все подгруппы пациентов с ХГ слабовыраженной и умеренной степени активности были сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания.

Оценка гепатопротективного действия максара начиналась с анализа субъективного статуса пациентов. С учетом полисиндромности проявлений ХГ после тщательного опроса пациентов были выделены основные синдромы: астенический, диспептический, болевой, а также наличие кожного зуда, субфебрилитета, артралгии [48, 73, 129, 187].

В процессе применения максара начиная с 3 - 4-го дня наблюдалось уменьшение количества субъективных признаков нарушения функции печени и степени их выраженности. Особенно заметно уменьшалась выраженность диспептических явлений и астенического синдрома. Восстанавливался регулярный стул, уменьшались чувство тяжести и болезненные ощущения в правом подреберье и эпигастральной области. Максимум клинического эффекта, отмеченный к концу 2-й недели от начала лечения, поддерживался и в последующие 2 недели наблюдения практически у всех больных. Хотя, сравнительно с динамикой субъективных признаков заболевания в контрольной подгруппе, к концу лечения не отмечалось достоверного различия, на первом этапе максимальный эффект при лечении карсилем достигался несколько позже (к концу 3-й недели).

Положительное действие максара на астенический и диспептический синдромы проявлялось в уменьшении или полном отсутствии жалоб на слабость, утомляемость, непереносимость какой-либо пищи, тошноту, горечь во рту. Значительно уменьшалось ощущение тяжести и боли в подреберье и эпигастральной области. У большинства пациентов восстанавливался и улучшался аппетит, в связи с чем отмечалась прибавка в весе. В группе сравнения несколько чаще сохранялось ощущение тяжести в подреберье, горечи во рту, тошнота и сниженный аппетит, а также жалобы на головную боль.

У пациентов подгруппы **Ib**, получавших максар, улучшение субъективной симптоматики происходило в более ранние сроки по сравнению с пациентами подгруппы **Ia**. Вероятно, это было связано с меньшей степенью выраженности как активности процесса в печени, так и предъявляемых жалоб. Максимальный клинический эффект, достигнутый к началу 2-й недели в обеих подгруппах (**Ib** и **IIb**), удерживался и в последующие недели наблюдения. В первую очередь отмечалось уменьшение или исчезновение диспептического симптомокомплекса. Так, у большинства больных исчезали тошнота, непереносимость жирной пищи, горечь во рту, метеоризм. Болевой синдром в обеих подгруппах уменьшался в равной степени, хотя у пациентов группы сравнения несколько чаще сохранялось чувство тяжести в правом подреберье.

Проявления астенического синдрома нивелировали в равной степени в сравниваемых подгруппах и в те же временные сроки на всех этапах наблюдения. Отмечались уменьшение слабости, утомляемости, нормализация сна.

В процессе лечения отмечалась положительная динамика в объективном статусе в обеих подгруппах хронического гепатита умеренной степени активности. Это касалось, в первую очередь, уменьшения размеров печени и ее болезненности при пальпации, а также уменьшения плотности печени. К концу лечения положительная динамика наблюдалась в обеих подгруппах (**Ia** и **IIa**). Однако в подгруппе сравнения после лечения карсилем чаще сохранялись увеличенные размеры печени, а также болезненность печени при пальпации и плотноватость ее консистенции.

Под действием максара полностью исчезала или уменьшалась желтушность кожи и склер. В группе сравнения карсил также оказывал положительное воздействие на синдром желтухи, но после лечения субиктеричность склер сохранялась почти во всех случаях.

У пациентов группы «b» (ХТ умеренной степени активности) положительная динамика наблюдалась быстрее (через 2 недели) и в большем проценте случаев, чем у пациентов группы а (ХГ слабой степени активности).

К концу лечения размеры печени уменьшались у всех больных обеих подгрупп. Незначительная гепатомегалия сохранялась у 12 (29%) больных, получавших максар (**Ib**), у 7 (40%) пациентов подгруппы сравнения.

У всех пациентов после курсовой терапии консистенция печени при пальпации становилась мягкой (в обеих подгруппах в равной степени).

Таким образом, под действием максара и карсила наблюдалась положительная динамика в клинической картине заболевания у пациентов обеих групп. Прежде всего, уменьшались проявления диспептического, болевого и астенического синдромов. Уменьшались или нормализовались размеры печени, улучшалась ее консистенция, снижалась интенсивность желтухи. Данная положительная динамика отмечена в более ранние временные сроки при лечении максаром в **Ia** подгруппе. Кроме того, максар в большей степени, чем карсил, нивелировал проявления диспептического и болевого синдромов.

Тщательный контроль за больными в процессе лечения не выявил увеличения имеющихся жалоб или появления новых, ухудшения объективной симптоматики.

При исходном исследовании изменения основных биохимических показателей крови выражались диспротеинемией, повышением уровня ферментов, что было обусловлено поражением гепатоцитов [48, 49, 181]. Особенно значимо проявлялся синдром цитолиза, наблюдавшийся

практически у всех больных данной группы в той или иной степени выраженности. Наблюдалась и тенденция к повышению уровня ЩФ и у-ГТП, а также уровня общего билирубина, характеризующих синдром **холестаза**, особенно у больных гепатитом алкогольной этиологии [91]. Причем у больных с гепатитом вирусной этиологии были более выражены синдромы цитолиза и **мезенхимального** воспаления, что соответствует данным и других авторов.

У пациентов Ia и Па подгрупп начался редукции основных лабораторных синдромов отмечено уже к концу 2-й недели. Однако после полного курса лечения действие максара оказалось более эффективным. Так, после курсового применения максара отмечено достоверное снижение активности АЛТ, в среднем в 2,4 раза, и АСТ - в 2 раза, ЩФ и у-ГТП - в 1,5 раза и уровня общего билирубина - в 1,68 раз, в то время как по окончании курсового лечения карсиллом активность АЛТ и АСТ снизилась соответственно в 1,76 и 1,55 раза, ЩФ и у-ГТП - в 1,24 раза и уровень общего билирубина - в 1,58 раз. Это говорит о наличии у максара антицитолитического и антихолестатического действия, что является ценным свойством, так как по данным некоторых авторов **гепатопротекторы** усиливают синдром холестаза. Причем у пациентов с алкогольным поражением печени вышеописанная положительная динамика отмечена во всех случаях, тогда как у пациентов с вирусной этиологией гепатита активность АЛТ и АСТ в 67% случаев оставалась несколько выше нормы (в среднем в $0,8 \pm 0,14$ раза).

Таким образом, **мембраностабилизирующее** действие было присуще обоим препаратам, однако эффективность максара была выше по сравнению с карсиллом.

Преимущество максара обнаружено и в отношении воздействия на показатели **мезенхимально-воспалительного** синдрома. Максар снижал уровень гамма-глобулинов в 1,32 раза, а карсил - в 1,16 раз, вследствие чего в основной группе отмечено более существенное снижение показателя тимоловой пробы. Содержание ЦИК под влиянием максара и карсила достоверно снижалось в равной степени.

У пациентов с исходно **сниженным** уровнем альбуминов сыворотки крови максар полностью нормализовал этот показатель, в то время как карсил повышал содержание альбуминов незначительно. Тенденция к нормализации уровня ПТИ и фибриногена наблюдалась в сравниваемых подгруппах в равной степени.

Основные тенденции в динамике биохимических показателей крови больных группы «b» были аналогичны таковым у пациентов группы «a».

Снижение активности **аминотрансфераз** в обеих подгруппах наблюдалось уже через 2 недели наблюдения.

После 4-недельного курса лечения максаром в подгруппе Ib полная редукция синдрома цитолиза отмечалась у 90% пациентов и только у 10% пациентов с вирусным гепатитом активность АЛТ несколько превышала норму. Такая же тенденция наблюдалась в отношении пигментного обмена. Хотя исходно уровень общего и прямого **билирубина** и был в пределах нормы, все же отмечено его достоверное снижение. В подгруппе сравнения в 20% случаев активность АЛТ сохранялась повышенной. Уровень снижения билирубина крови достоверно не отличался от основной подгруппы.

В целом отмечено и увеличение общего белка в обеих подгруппах, что указывает на усиление белково-синтетической функции под влиянием исследуемых препаратов.

После курсовой терапии у пациентов с алкогольным поражением печени все вышеперечисленные синдромы подвергались более значительному регрессу (в обеих подгруппах) по сравнению с больными вирусным гепатитом. Это подтверждает существующую точку зрения о преимуществе терапевтического действия **гепатопротекторов** при алкогольной этиологии гепатита [50, 158, 187]. Так, у всех (17%) пациентов с алкогольным гепатитом происходила полная нормализация показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, у-ГТП и билирубина, тогда как у 4 (10%) больных Ib подгруппы и 4 (20%) пациентов Ib подгруппы с вирусной этиологией процесса активность АЛТ оставалась выше нормы.

Как известно, поражение паренхимы печени при гепатитах напрямую связано с индукцией процессов ПОЛ, что является универсальным механизмом повреждения клеточной мембраны, в том числе и гепатоцитов [33, 34, 71, 92, 128]. Продукты ПОЛ повышают проницаемость **лизосомальных** мембран с последующим выходом и активацией лизосомальных ферментов (в первую очередь, **фосфолипазы А**), что усугубляет деградацию мембранных фосфолипидов [181]. Этим объясняется прямая корреляция между синдромом цитолиза и активностью процессов ПОЛ. Это проявлялось в более высоком уровне конечного продукта ПОЛ - **малонового диальдегида** - у пациентов с хроническим гепатитом умеренной степени активности по сравнению с пациентами со слабо выраженной степенью активности гепатита. Контрольные анализы крови на наличие малонового диальдегида (через 2 и 4 недели) показали, что максар обладает более выраженной способностью тормозить процессы ПОЛ по сравнению с карсиллом. Как уже было отмечено, в группе

«а» исходный уровень МДА в крови был наибольшим. В процессе лечения максаром положительная динамика наблюдалась на всех этапах лечения и после курсовой терапии достоверное снижение уровня МДА происходило в среднем в 1,4 раза, в то время как после лечения карсилом уровень МДА снизился в среднем в 1,22 раза. Однако в обеих подгруппах после лечения уровень МДА в крови оставался выше нормативного в 1,41 и 1,53 раза соответственно.

Важно отметить, что уровень МДА после лечения максаром у пациентов с алкогольным гепатитом снизился в большей степени (в 1,5 раза), чем у больных вирусным гепатитом (в 1,22 раза). Такая же закономерность наблюдалась и в отношении пациентов, получавших карсил, но уровень МДА снизился в меньшей степени (в 1,31 и 1,05 раза). Преобладание подобного действия максара над препаратами силимаринового ряда показано и в экспериментальных работах [36, 148].

Эффективность максара у больных хроническим гепатитом слабо выраженной степени активности также была выше. После курсового применения максара уровень МДА у пациентов Ib подгруппы полностью нормализовался в 82% случаев, в том числе у всех больных с алкогольным поражением печени. У пациентов с вирусной этиологией гепатита показатели МДА оставались выше нормативных в среднем в 1,2 раза.

В группе сравнения **антиоксидантный** эффект карсила был менее значимым, так как в процессе лечения уровень МДА снизился лишь у 65% больных и в целом оставался выше нормативных показателей. Степень снижения уровня МДА в той же мере зависела от этиологии процесса. Так, у пациентов с вирусным гепатитом показатели МДА оставались выше нормы в 1,6 раза.

Положительная динамика **сонографической** картины печени у пациентов группы «а» после лечения максаром касалась уменьшения размеров печени и улучшения ее **эхоструктуры**. Под действием максара у более чем половины пациентов (56%) размеры печени нормализовались, тогда как исходно они были увеличены у 86% пациентов. У остальных (44%) размеры печени уменьшились, оставаясь при этом выше границ нормы.

Изменения **эхоструктуры** печени за счет диффузного усиления эхосигналов после курсовой терапии наблюдались у 13 (42%) пациентов против 26 (87%) пациентов, имевших подобные изменения до назначения терапии. Кроме того, после курсовой терапии значительно реже встречалась акустическая неоднородность печени, а также увеличение диаметра и изменение рисунка печеночных вен.

По данным УЗИ можно было судить и об улучшении сократительной способности желчного пузыря на основании динамики его объема, которое, вероятно, было связано с улучшением коллоидных свойств желчи. Так, из 8 (27%) пациентов, у которых размеры желчного пузыря исходно были увеличены, у 5 (17%) его размеры нормализовались, а у остальных - сократились незначительно, оставаясь выше нормативных величин. Кроме того, значительно уменьшились явления **сладжирования** желчи.

Применение карсила менее эффективно улучшало размеры и структуру печени. По данным УЗИ, **гепатомегалия** сохранялась в 10 (62%) случаях, а диффузное усиление **эхосигналов** оставалось в 8 (51%) случаях. Равно как и в основной подгруппе, в подгруппе сравнения редко отмечались акустическая неоднородность печени и изменения размеров печеночных сосудов. Однако карсил менее эффективно влиял на сократительную способность желчного пузыря, т.к. из 5 (25%) пациентов, у которых были увеличены размеры желчного пузыря, только у 2 (12%) его размеры нормализовались, а у остальных пациентов размеры желчного пузыря не подверглись существенной динамике. Взвесь хлопьев желчи в желчном пузыре претерпевала несущественные изменения.

В группе «б» исследуемые препараты оказывали более выраженный эффект. Так, под действием максара и карсила нормализация размеров печени наблюдалась у большего количества пациентов, увеличенными они оставались лишь у 15 (25%) больных.

Положительная динамика ультразвуковых данных заключалась и в нормализации **эхоструктуры** печени у большинства пациентов, а также в исчезновении акустической неоднородности ее паренхимы. Данные положительные изменения с одинаковой частотой встречались в обеих подгруппах.

Что касается сократительной способности желчного пузыря, в Ib подгруппе размеры его достоверно сократились в 7 случаях из 11, а во Ib подгруппе - лишь в 3 случаях из 7.

Об улучшении **внутрипеченочного** кровообращения можно было судить по положительной динамике как количественных, так и качественных показателей **реогепатограммы**.

Наиболее значимыми являлись изменения РИ. Так, после лечения максаром увеличение РИ в Ia подгруппе зафиксировано в 76% случаев в среднем в 1,39 раза. Во Pa подгруппе РИ повысился в 1,20 раза и только в 60% случаев.

Несмотря на существенный рост показателей РИ после лечения, он оставался ниже нормативных в обеих подгруппах.

РИ после применения максара увеличивался в 1,42 раза почти у всех больных (96%). В подгруппе сравнения РИ возрастал в 1,23 раз в 90% случаев.

Из качественных показателей значимо возрастала амплитуда систолической волны и уменьшалась деформация систолической волны. Кроме того, уменьшалось время максимального систолического наполнения (а) за счет обеих фаз, в равной степени в обеих подгруппах.

Также в равной степени в обеих подгруппах улучшались качественные свойства реогепаграммы за счет исчезновения систолического плато, уменьшения деформации волн и количества дополнительных волн, что в целом указывало на улучшение печеночного кровотока, повышение тонуса и эластичности сосудов печени.

Положительные сдвиги в **экоструктуре** печени и показателях внутрпеченочного кровообращения отразились и на гепатобилистинтиграфии печени (ГБСГ).

Показатели поглотительной функции печени ($T_{\max \text{ печ}}$) после лечения максаром в Ib подгруппе практически восстановились до нормы ($10,8 \pm 1,90$ мин), а в Ia подгруппе - значительно улучшились ($14,6 \pm 1,20$ мин). Положительная динамика выделительной функции проявилась снижением $T_{1/2 \text{ печ}}$ у большинства больных (75%) Ia подгруппы в 1,3 раза и в 1,1 раза в Ib подгруппе (у 80% больных). Однако эти показатели все же оставались выше нормативных.

Существенные положительные сдвиги в состоянии желчевыделительной системы подтверждают имеющиеся экспериментальные данные о наличии у максара желчегонного эффекта. Так, начало визуализации желчного пузыря ($T_{\text{нач. виз. ж. п}}$) наступало значительно раньше у большинства больных в обеих подгруппах. После лечения средний показатель $T_{\text{появ. ж. п}}$ в Ib подгруппе достоверно не отличался от контроля, несмотря на повышение его значения у 1/2 больных. Отмечалось и явное сокращение $T_{\max \text{ ж. п}}$ практически у всех больных. Средние показатели его в Ia подгруппе приближались к нормативным, а во Pa подгруппе достоверно уменьшались, что говорило об улучшении концентрационной функции желчного пузыря.

Кроме того, наблюдалось и значимое улучшение двигательной функции желчного пузыря. Так, в Ib подгруппе после лечения сократительная способность желчного пузыря прослеживалась у всех больных, тогда как до лечения она отсутствовала у 1/4. Степень опорожнения

желчного пузыря у большинства больных этой подгруппы увеличилась и в среднем показатель достоверно возрос по сравнению с исходным. Что же касается Ia подгруппы, то здесь также отмечалось достоверное улучшение двигательной функции желчного пузыря, однако степень ее нарастания была менее выраженной, чем в Ib подгруппе. Сократительная способность желчного пузыря не прослеживалась всего у 2 больных (20%), тогда как до лечения она отсутствовала почти у 1/3 больных этой подгруппы. Средний показатель степени опорожнения желчного пузыря, несмотря на достоверное увеличение по сравнению с исходным, как в Ia подгруппе, так и в Ib подгруппе оставался сниженным, особенно в Ia подгруппе - в 1,43 раза по сравнению с контрольным.

Время поступления РФП в кишечник ($T_{\text{киш}}$) после лечения в обеих подгруппах изменялось мало. У многих больных наблюдалось раннее поступление РФП в кишечник, особенно в Ia подгруппе (у 50%), что говорило о сохраняющейся недостаточности сфинктера Одди.

Как известно, **гепатопротекторы**, улучшая функциональное состояние печени, положительно воздействуют на **холатообразующую** функцию. В биохимическом составе печеночной и пузырной желчи, помимо определения ее основных компонентов (желчных кислот, холестерина, фосфолипидов, общих **липидов**, билирубина), для более достоверной оценки коллоидной стабильности желчи подсчитывали индексы литогенности: **холато-холестериновый** коэффициент, индексы Рубенса и **Thomas-Hofmann**.

Изменения биохимического состава печеночной порции желчи наиболее существенно касались фосфолипидов, желчных кислот и билирубина у большинства пациентов (в среднем у 85%). Подобная закономерность прослеживалась и в биохимическом составе пузырной порции желчи.

У пациентов с хроническим гепатитом слабо выраженной степени активности (подгруппа Ib) снижение концентрации всех компонентов желчи было менее выраженным по сравнению с пациентами с хроническим гепатитом умеренной степени активности (Ia). Исходно в печеночной порции желчи существенные изменения касались лишь уровня билирубина и в незначительной степени фосфолипидов у большинства больных (в среднем у 77%).

Отклонения в биохимическом составе пузырной порции желчи носили идентичный характер. Снижение концентрации желчных кислот и фосфолипидов было **незначительным** у большинства больных (82%).

Почти у всех пациентов (96%) имелось снижение концентрации билирубина.

Расчет индексов литогенности у больных с хроническим гепатитом умеренной степени активности выявил их отклонения от нормы, в основном в пузырной порции желчи. Отмечалось достоверное снижение холато-холестеринового коэффициента (ХХК) в 1,5 раза. Достоверно высокими оказались и индексы Рубенса, **Thomas-Hofmann** - в 1,4 раза. В печеночной порции желчи ХХК был снижен в 1,4 раза, что уже говорило о сдвигах в коллоидном состоянии желчи в сторону литогенности. Индексы Рубенса и **Thomas-Hofmann**, являющиеся достаточно чувствительными к определению литогенности желчи, также оказались достоверно выше нормативных показателей

В подгруппе больных хроническим гепатитом слабо выраженной степени активности (**Ib**) достоверно измененным оказался только холато-холестериновый индекс в пузырной порции желчи. Что касается показателей индексов Рубенса и **Thomas-Hofmann**, как в пузырной, так и в печеночной порциях они достоверно не отличались от нормы.

Анализ данных, полученных в **Ia** подгруппе после курсового лечения максаром, выявил положительную динамику показателей биохимического состава желчи как в печеночной, так и пузырной фракциях. В составе печеночной порции к окончанию лечения максаром отмечено существенное повышение концентрации желчных кислот (в 1,84 раза) и холестерина (в 1,71 раза) практически у всех больных (96%). Кроме того, имелось достоверное увеличение содержания фосфолипидов, в 1,65 раза, все же оставаясь ниже нормативных показателей в 1,5 раза у 84% больных. Концентрация билирубина повышалась в меньшей мере (в 81% случаев), сохраняясь существенно ниже нормативных показателей (в 1,7 раза).

Что касается показателей пузырной желчи на фоне курсового лечения максаром, то наиболее значимым было увеличение фосфолипидов (в 1,82 раза) у 80% больных. Концентрация желчных кислот возростала в 1,73 раза, а концентрация холестерина - в 1,68 раза, хотя полной нормализации эти показатели не достигали. Уровень билирубина хотя и возрос в 1,32 раза, но все же оставался ниже нормы почти в 2 раза. Содержание общих липидов увеличивалось в незначительной мере.

В **Ib** подгруппе влияние максара на показатели печеночной порции желчи прежде всего выразилось в достоверном увеличении концентрации фосфолипидов (в 1,68 раза), что превышало нормативные показатели в 1,4 раза. В равной степени увеличивалась концентрация желчных

кислот и холестерина (в 1,3 раза), что также несколько превышало нормативные показатели. Достоверно увеличилось и содержание билирубина (в 1,38 раза), хотя конечное значение его было ниже нормы в 1,34 раза.

Анализ показателей биохимического состава желчи после проведенной курсовой терапии максаром показал, что максар положительно воздействовал на состав печеночной и пузырной желчи у пациентов хроническим гепатитом как умеренной, так и слабо выраженной степени активности.

Положительные сдвиги под воздействием максара в показателях биохимического состава печеночной и пузырной желчи, обеспечивающих его коллоидную стабильность, отразились и на индексах литогенности. Так, в подгруппе **Ia** в печеночной порции желчи ХХК достоверно возрос и составил $8,77 \pm 0,14$. Значительное увеличение содержания в желчи фосфолипидов и желчных кислот отразилось и на уменьшении индексов **Thomas-Hofmann** и Рубенса, хотя их значения несколько превышали значения контрольной группы. В пузырной порции желчи ХХК достоверно не отличался от исходного, что можно объяснить примерно равным увеличением концентрации желчных кислот и холестерина. Однако индексы **Thomas-Hofmann** и Рубенса существенно снизились за счет большего увеличения в желчи содержания фосфолипидов.

В **Ib** подгруппе ХХК достоверно увеличивался в пузырной порции желчи за счет большего прироста концентрации желчных кислот и составил $9,23 \pm 0,17$, вплотную приближаясь к нормативным показателям. Что касается индексов **Thomas-Hofmann** и Рубенса, то в пузырной желчи после терапии максаром они достоверно не отличались от исходных показателей, тогда как в печеночной порции они снижались, оказавшись немного ниже, чем в контрольной группе.

Для оценки эффективности курсовой терапии максаром пациентам основной группы проводилось контрольное морфологическое исследование биоптатов печени.

В **Ia** подгруппе морфологическое исследование в динамике было проведено 10 (33%) пациентам.

Для определения степени активности и стадии процесса в динамике также использовался ИГА по **Knodell**, оцениваемый в баллах. ИГА у данных пациентов до лечения укладывался в пределы 9 – 12 баллов, что соответствует умеренной степени активности процесса.

Курсовая терапия максаром оказала положительное воздействие на морфологическую картину печени всех больных, обследованных в ди-

намике. У больных вирусным гепатитом отмечалось уменьшение **моноцеллюлярных** некрозов, отсутствие ступенчатых некрозов; снижалась выраженность гидропической дистрофии (у больных HBV) и жировой дистрофии (у больных HCV). Существенно уменьшалась воспалительная инфильтрация в портальных трактах и **перипортальной** зоне. Значительно реже обнаруживались **лимфоидные** фолликулы как внутри долек, так и в портальных трактах. Все же нередко наблюдались изменения синусоидов с наличием гиперплазии звездчатых **ретикулоэндотелиоцитов** и цепочек лимфоцитов. Пораженные желчные протоки, исходно наблюдаемые у пациентов с HCV-инфекцией, встречались реже. Отдельные гистологические признаки HBV-инфекции («матово-стекловидные» гепатоциты, «песочные» ядра, тельца **Каунсильмена**) не переносили существенных изменений. В случае с HCV-инфекцией реже встречалась полиморфность гепатоцитов. Таким образом, **максар** положительно влиял на динамику гистологической активности у пациентов хроническим вирусным гепатитом, снижая ИГА в сумме до 4 - 8 баллов.

Однако необходимо отметить, что у пациентов с HCV-гепатитом в 2 биоптатах ИГА снизился лишь до 8 - 9 баллов (на 2 - 3 балла). Столь незначительное снижение ИГА у данных пациентов можно объяснить не только небольшим сроком лечения (30 дней), но и наличием антигенемии. А в случае с HCV-гепатитом и, возможно, с продолжающейся репликацией вируса.

У пациентов с алкогольной этиологией гепатита (в **Ia** подгруппе) максар уменьшал не только количество **некротизированных** гепатоцитов, но и жировую дистрофию печени, ослабляя при этом выраженность воспалительной инфильтрации. Наличие алкогольного **гиалина** не подвергалось сколь-либо значительным изменениям, в то же время признаки **внутрипеченочного** холестаза (гранулы желчного пигмента в РЭЦ и между гепатоцитами в виде тромбов) проявлялись в меньшей степени. В итоге ИГА не превышал 4 - 6 баллов.

Морфологическое исследование в динамике, проведенное пациентам **Ib** подгруппы, выявило ту же тенденцию в динамике гистологической активности, что и в **Ia** подгруппе. Так, во всех биоптатах отмечено ослабление воспалительной инфильтрации (более существенно - в биоптатах больных с алкогольным поражением печени) и уменьшение дистрофии гепатоцитов. Уменьшалось и количество некротизированных гепатоцитов как внутри долек, так и вокруг пограничной пластинки. Дифференциально-гистологические признаки гепатита в отдельных

случаях встречались в меньшей степени. Так, у пациентов с HBV-инфекцией «матово-стекловидные» гепатоциты и «песочные» ядра наряду с тельцами **Каунсильмена** обнаруживались в 4 (9%) случаях. «Цепочки» лимфоцитов и **купферовских** клеток в синусоидах у пациентов с HCV-инфекцией обнаружены в 2 (5%) случаях, а поражение желчных протоков - в одном.

У пациентов с алкогольным поражением печени в биоптатах, наряду с ослаблением воспалительной инфильтрации и степени жировой дистрофии гепатоцитов, наличие алкогольного гиалина сохранялось неизменным. Параметры ИГА в биоптатах печени пациентов, прошедших курс лечения максаром, не превышали 3 балла, что соответствует минимальной степени активности.

Таким образом, вышеизложенные результаты работы позволили сделать вывод, что максар достоверно обладает **гепатопротективным** действием, превосходящим терапевтическую эффективность **карсила** при лечении больных хроническим гепатитом различной этиологии (вирусной и алкогольной) и степени активности процесса в печени. Каких-либо побочных эффектов в процессе применения максара не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аллаяров И.* Растительность и растительные ресурсы Северо-Западного Узбекистана // Распространение и природные запасы полезных растений Узбекистана. - Ташкент, 1976. - Вып.2. - С. 77 - 350.
2. *Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А.* Модификация метода определения перекисного окисления липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. - 1988. - № 11. - С. 41 - 44.
3. *Антиоксидантные* свойства проантоцианида из янтка ложного / Башкирова Н.С., Хушбактова З.А., Шадиева З.Х. и др. // Мед. журн. Узбекистана. - 1989. - № 4. - С. 57 - 58.
4. *Апросина З.Г.* Распознавание и лечение хронического активного гепатита // Клинич. мед. - 1984. - № 9. - С. 27 - 32.
5. *Апросина З.Г., Серов В.В.* Хронические вирусные заболевания печени: пато- и морфогенез, клиническая характеристика // Тер. архив. - 1995. - № 5. - С. 77-80.
6. *Апросина З.Г.* Хронические диффузные заболевания печени (современные тенденции) // Клинич. фармакология и терапия. - 1996. - № 1. - С. 14-17.
7. *Байбекова Э.М., Султанова Л.И.* Особенности структуры ткани печени при хроническом гепатите и его медикаментозная коррекция // Мед. журн. Узбекистана. - 1989. - № 4. - С. 50 - 53
8. *Батурина О.Н.* Влияние гепатопротекторов на течение хронического поражения печени тетрахлорметаном: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Томск, 1995 - С. 4 - 96.
9. *Бахадыров К.Б., Калиш И.В.* Биохимическое исследование желчи при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы // Клинич. мед. - 1981. - № 4. - С. 42 - 47.
10. *Беляков М.А.* Изучение обратимости патологических изменений в паренхиме печени крыс под влиянием отвара из лекарственных растений // Заболевания печени и желчных путей. - Горький, 1984. - С. 134- 137.
11. *Белянин И.И., Шмелев Е.И.* Использование озонированного сорбента в лечении больных прогрессирующим туберкулезом легких в сочетании с гепатитом // Тер. архив. - 1994. - № 2. - С. 29 - 32.
12. *Биофлавоноиды* и производные коричной кислоты перспективные гепатопротекторы / Сальникова С.И., Слышков В.В., Карамышев А.А. и др. // Актуальные проблемы гепатологии: Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989 - С. 27-30.

13. *Биохимия* желчи при хронических заболеваниях печени / Линчевская А.А., Пологутина Л.Г., Дик Э.А. и др. // Тер. архив. - 1979. - № 3. - С. 47 - 48.
14. *Блинков И.Л., Чехмакина О.В.* Опыт клинического применения гепатопротективного средства - легалона // Материалы симпози. «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 53 - 57.
15. *Блюгер А.Ф., Майоре А.Я., Залцмане В.К.* II Биомембраны: структура, функция, медицинские аспекты. - Рига, 1981. - С. 185 - 195.
16. *Блюгер А.Ф., Осна Н.А., Черная Р.Г.* Вирусные гепатиты. - М.: Медицина. - С. 39 - 43.
17. *Блюгер А. Ф.* Клинические проблемы хронического гепатита // Клинич. мед. - 1980. - № 9. - С. 16-23.
18. *Блюгер А.Ф., Крупникова Э.З.* О сущности и номенклатуре хронических гепатитов // Сов. мед. - 1976. - № 7. - С. 57 - 59.
19. *Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н.* Практическая гепатология. - Рига: Звайзгне, 1984. - 405с.
20. *Блюгер А.Ф.* Руководство по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 1986 - С.93 - 120.
21. *Бобырев В.Н., Воскресенский О.Н.* Антиоксиданты в клинической практике // Тер. архив. - 1989. - № 3. - С. 122 - 125.
22. *Бондаренко И.П., Харламбиева В.А., Шкляревская В.Л.* Айка-фосфат в терапии больных хроническими заболеваниями печени // Актуальные вопросы гепатологии: Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989. - С. 48 - 50.
23. *Бондарь З.А.* Клиническая гепатология. - М.: Медицина, 1970. - 216 с.
24. *Бочарова Л.В., Цодиков Г.В., Баранов С.А.* Идентификация хронических гепатитов вирусной этиологии // Спорные, противоречивые и нерешенные вопросы в гастроэнтерологии. Обоснование клинического использования препарата нормазе: Труды конференции / Под ред. Е.И. Зайцевой. - Смоленск, 1993. - С. 46 - 49.
25. *Браатц Р.* Фармакодинамика и фармакокинетика силимарина // Материалы симпози. «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 53 - 57.
26. *Брекле А.* Фармакологические аспекты эссенциальных фосфолипидов при заболеваниях печени. - Л., 1982. - С. 23 - 28.
27. *Броданова М.* Легалон в лечении хронических заболеваний печени // Материалы симпози. «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 83 - 94.
28. *Бурлакова Е.В., Алесеев А.В., Молочкина Е.М.* Биоантиоксиданты при лучевом поражении и злокачественном росте. - М.: Медицина, 1975. - 89с.

29. *Бутенко А. Т.* **Реография** при холециститах и другой **гепатобилиарной** патологии // *Здравоохранение Казахстана*. - 1980. - № 8. - С. 65 - 68.
30. *Василенко Ю.К., Богданов А.Н., Фролова Л.М.* **Гепатозащитные** свойства препаратов из бархатцев распростертых // *Химико-фармацевтический журнал*. — 1990. - № 1. - С. 53 - 56.
31. *Василенко Ю.К., Фролова Л.М.* **Гепатопротективные** свойства хны // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 30 - 31.
32. *Василенко Ю.К., Фролова Л.М., Сбежнева В.Г.* Изучение **гепатопротективных** свойств володушки круглолистной // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 31 - 32.
33. *Васильева В.И., Марданлы С.Г., Рыбалкина Т.М.* Вирусные гепатиты. Нерешенные вопросы. - М.: Медицина, 1984. - С. 3642.
34. *Ватутин Н.Т., Тверская Ш.Н.* Анафилактический шок от сирепара // *Клинич. медицина*. - 1973. - № 12. - С. 112 - 113.
35. *Венгеровский А.И., Чучалин В.С., Саратиков А.С.* Гепатозащитные свойства экстракта из наземной части *Salsola collina Pallidum* // *Растительные ресурсы*. - Вып.4. - С. 575 - 579.
36. *Венгеровский А.И., Саратиков А.С.* Механизм действия гепатопротекторов при токсическом поражении **печени** // *Фармакология и токсикология*. - 1981. - № 1. - С. 89-94.
37. *Венгеровский А.И.* Эффективность и механизм действия **гепатопротекторов** при экспериментальном токсическом поражении печени: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1991. - 40 с.
38. *Вирусный гепатит А: Метод. рекомендации / Блюгер А.Ф., Низгольд Е.В. Новицкий И.Н.* - Рига, 1987. - 270 с.
39. *Вирусы* гепатитов В и С: эпидемиология, роль в патогенезе острых и хронических заболеваний печени / Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Ивлев А.С. и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 1994. - № 2. - С. 12 - 15.
40. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Медицина, 1972. - 121 с.
41. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И.* Свободные радикалы в живых системах. - М.: Медицина, 1991. - 117 с.
42. *Власова Т.В.* **Полифенольный** комплекс маакии амурской - потенциальный гепатопротектор // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 36 - 37.

43. *Влияние гепатопротекторов* на течение алкогольного цирроза печени/ Хворостинка В.Н., Клименко Н.И., Хименко П.Л. и др. // Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989. - С. 33 - 35.
44. *Влияние* фармакологических препаратов на кровоток в печени по данным **тетраполярной реографии** / Геллер Л.И., Петренко В.Ф., Грязнова М.В. и др. // *Тер. архив*. - № 8. - С. 13 - 15.
45. *Влияние флавоноидных* препаратов на желчеобразование и **перекисное** окисление липидов при поражении печени / Скакун Н.П., Ковальчук И.А., Мосейчук И.П. / *Деп. в ВИНТИ* 24.02.88, № 1509. - М., 1988. - С. 23 - 26.
46. *Влияние эссенциале* в сочетании с лиобилом на состояние холатообразующей функции печени у больных хроническим энтероколитом / Нестерцова И.А., Хвсюк С.С., Москаленко О.И. и др. // *Актуальные проблемы гепатологии: Сб. науч. трудов*. - Харьков, 1989. - С. 15 - 19.
47. *Воробьев Л.П., Маев И.В.* Болезни печени и кровообращение // *Известия АН СССР. Сер. Новое в науке и технике*. - М.: Медицина, 1990. - № 4. - С. 20-21.
48. *Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Ф., Мажуль Л.М.* Анализ методов определения ПОЛ в сыворотке крови по тесту с **тиобарбитуровой** кислотой // *Вопросы медицинской химии*. - 1987. - № 2. - С. 118 - 121.
49. *Гаммерман А.Ф., Семичев Б.В.* Словарь тибетско-латино-русских названий лекарственного сырья, применяемого в тибетской медицине. - Улан-Удэ, 1963. - 80.
50. *Ганиткевич Л.В.* Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма. - Киев: *Наук. думка*, 1980. - 177 с.
51. *Гаскина Т.Г., Горчаков В.Н., Курилович С.А.* **Ангиопротективный** эффект катергена при экспериментальном поражении печени // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 1989. - № 7. - С. 36 - 39.
52. *Геллер Л.И.* Антивирусные препараты в терапии хронических вирусных гепатитов // *Тер. архив*. - 1990. - № 11. - С. 15 - 19.
53. *Гепатопротективное* и антивирусное действие прополиса / Тихонов А.И., Бодня Е.И., Ярных Т.Г. и др. // *Казанский мед. журнал*. — 1995. - № 3. - С. 213-214.
54. *Гневашева Г.И.* Использование легалона для лечения больных вирусным гепатитом // Всесоюз. съезд гастроэнтерологов: Тез. докл. - М., 1984. - С. 235 - 236.
55. *Голованова Е.С.* Клинический эффект применения силибана при некоторых заболеваниях гепатобилиарной системы // *Современные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения*. - Пермь, 1980. - Вып.2. - С. 66-71.

56. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение хронического гепатита и цирроза печени // Сов. медицина. - 1985. - № 12. - С. 61 - 67.
57. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Захаров В.Н. Клиника и диагностика хронического вирусного гепатита В // Клинич. мед. - 1984. - № 2. - С. 5-10.
58. Григорьев П.Я., Харьковский Н.Н., Яковенко Э.П. Об эффективности препарата легалон при хронических заболеваниях печени // Материалы симпозиума «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 124 - 128.
59. Григорьев П.Я., Колесников Г.И., Яковенко Э.П. Перекисное окисление липидов мембран гепатоцитов при хронических заболеваниях печени // Третий Всесоюз. съезд гастроэнтерологов: Тез. докл. - М., 1984. - С. 288 - 289.
60. Громашевская Л.А., Неборачко В.С., Счастливец В.Н. Флюорометрическое определение желчных кислот в сыворотке крови с использованием хроматографии // Лаб. дело. - 1971. - № 4. - С. 195 - 202.
61. Дейнеко Н.Ф., Чернобай А.И. Сравнительная оценка действия силибора и легалона на холатообразовательную функцию у больных хроническими заболеваниями печени // Актуальные вопросы гепатологии: Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989. - С. 41 - 44.
62. Деречинская Е.Л., Блинова Т.В., Ватолина Л.Ю. Клинико-патогенетическое значение цитотоксических реакций лимфоцитов при гепатите В / Под ред. С.Н. Соринсона. - Горький, 1988. - С. 35 - 40.
63. Диагностика и лечение хронического персистирующего гепатита при сахарном диабете: Метод. рекомендации. - Харьков, 1984. - 12 с.
64. Донгак Л.Г. Клиническое значение исследования иммуноглобулина Е при хронических заболеваниях печени / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1992. - 92 с.
65. Дрободько В.Г., Айземан Б.Е., Швайгер М.О. Антимикробные вещества высших растений. - Киев, 1958. - 335 с.
66. Дрогвоз С.М., Филиппова Л.И. К фармакодинамике фламидина // Врачебное дело. - 1984. - № 4. - С. 99 - 101.
67. Дрогвоз С.М., Яковлева Л.В. О гепатотропных свойствах нестероидных противовоспалительных средств // Фармакология и токсикология. - 1989. - С. 76 - 79.
68. Дуданова О.П. Сравнительная оценка эффективности лечения активной фазы хронических диффузных заболеваний печени гепатопротекторами и иммуномодуляторами // Вопросы специализированной медицинской помощи: Сб. науч. трудов. - Петрозаводск, 1987. - С. 139 - 146.

69. Епишин А.В., Рудяк Г.И. Применение антиоксидантов у больных хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы // Врачебное дело. - 1990. - № 4. - С. 24 - 27.
70. Ершов Ф.И. Противовирусные средства // Клинич. фармакология и терапия. - 1995. - № 4. - С. 72 - 75.
71. Ершов Ф.И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций // Клинич. фармакология и терапия. - 1995. - № 4. - С. 75 - 78.
72. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаканова В.М. Вирусные гепатиты. - М.: Медицина, 1986. - 255 с.
73. Желчнокаменная болезнь и вирус гепатита В / Максимов В.А., Чернышев А.Л., Михайлов М.И. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 1993. - № 2. - С. 89 - 91.
74. Журавлева Л.В. Влияние эссенциале в сочетании с унитиолом на функциональное состояние печени при хроническом алкоголизме // Актуальные проблемы гепатологии: Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989. - С. 38 - 40.
75. Зейналлы Э.М., Абдулаев Г.М. Перекисное окисление липидов в крови больных циррозом печени и железодефицитной анемией // Гематология и трансфузиология. - 1985. - № 9. - С. 15 - 18.
76. Зотина М.М. Иммунные комплексы при заболеваниях печени // Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения / Под ред. А.С. Логинова. - М.: Медицина, 1983. - С. 25 - 28.
77. Иванов А.И., Радченко В.Г. Биохимическое исследование желчи при хронических гепатитах и циррозах печени // Тер. архив. 1977. - № 2. - С. 60 - 63.
78. Ивашкин В.Т. Эпидемиология и профилактика вирусных гепатитов // Русский медицинский журнал. - 1995. - № 4. - С. 9 - 10.
79. Изучение действия препарата легалон при хронических заболеваниях печени / Малеев А., Коларски В., Крыстев З. и др. // Материалы симпозиума «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 108 - 112.
80. Ильинский Ю.А., Лучшее В.И., Поверенный А.М. Иммунологические аспекты вирусного гепатита // Успехи гепатологии. - Рига, 1982. - С. 207-216.
81. Ильченко Л.Ю. Реогепатография в сочетании с велоэргометрией в диагностике малоактивных форм хронических заболеваний печени алкогольной этиологии // Применение достижений фундаментальных наук в клинической гастроэнтерологии: Сб. науч. трудов ЦНИИ гастроэнтерологии. - М., 1987. - С. 51 - 56.
82. Иммунодиагностика хронического гепатита / Логинов А.С., Царегородцев Т.М., Серова Т.И. и др. // Хронический гепатит. - М., 1988. - С. 29 - 34.

83. *Иммунологическая диагностика хронических вирусных гепатитов* / Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зоги́на Т.М. и др. // Тер. архив. - 1995. - № 11. - С. 5 - 7.
84. *Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы* / Под ред. Т.С. Виноградовой. - М.: Медицина, 1986. - С. 340 - 357.
85. *Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л.* Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. - М.: Медицина, 1986. - С. 30-34.
86. *Касымов И.Ю., Закирходжаев Ш.Я., Таишулатов Х.А.* Лазерно-проточная **цитометрия** в диагностике хронических гепатитов // Тер. архив. - 1992. - № 2. - С. 22 - 24.
87. *Катерген* в терапии хронических заболеваний печени/ Семендяева М.Е., Еремеева Е.П., Кадрян А.А. и др. // Сов. медицина. - 1986. - № 9. - С. 47 - 50.
88. *Кашкова Э.К., Аскамов Б.М., Хакимов З.З.* Фармакологическая коррекция нарушений **желчевыделительной** функции печени при хроническом гепатите // Функционально-метаболические аспекты патологии внутренних органов: Сб. науч. трудов. - Ташкент, 1989. - С. 72 - 74.
89. *Кашулина А.П., Сотникова Е.Н.* Роль перекисного **свободнорадикального** окисления и методы его изучения // Медицинская консультация. - 1996. - С. 20 - 24.
90. *Классификация хронических гепатитов: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения*/ Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 1995. - № 2. - С. 38 - 45.
91. *Клинико-диагностическое значение исследования основных компонентов желчи у больных хроническим гепатитом* / Бахадыров К.Б., Мурадкасымов Х.М., Калиш И.В. и др. // Тер. архив. - 1982. - № 2. - С. 69-73.
92. *Клинико-морфологические особенности хронического персистирующего гепатита* / Логинов А.С., Аруин Л.И., Шепелева С.Д. и др. // Тер. архив. - 1984. - № 2. - С. 63 - 67.
93. *Клиническая реография* / Под ред. Л.Н. Шершнева. - Киев, 1977. - 167 с.
94. *Клиническая эффективность и биохимический механизм действия легалона у больных хроническими активными заболеваниями печени*/ Логинов А.С., Приваленко Н.М., Сухарева В.И. и др. // Материалы симпозиума. «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 69-82.

95. *Кокорева Л.Н., Змызгова А.В., Шалыгина Н.Б.* Интерферонотерапия больных хроническим вирусным гепатитом: факторы, влияющие на результаты лечения // Тер. архив. - 1996. - № 1. - С. 10 - 14.
96. *Комплексное лечение затяжных форм вирусного гепатита легалонам и преднизолоном* / Алятиню С., Никифоров В.Н., Ахизарова Т.Н. и др. // 2-й Всероссийский съезд инфекционистов: Тез. докл. — Кемерово, 1983. - С. 156 - 166.
97. *Краснюк Г.П., Пустыльник Е.Д.* Эффективность нового **гепатопротектора «Антраль»** в лечении больных с хроническим токсическим поражением печени // Врач. дело. - 1994. - № 5 - 6. - С. 40 - 43.
98. *Крутских Е.В.* Дифференциальная диагностика хронических заболеваний печени. - Л., 1980. - 115 с.
99. *Крюкова Л.В.* Секреция и обмен желчных кислот при различных формах нарушения их печеночно-кишечной циркуляции и хронических заболеваниях печени / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1982. - 43 с.
100. *Куваев Б.В., Блинова К.Ф.* Предварительная химическая оценка лекарственных растений тибетской медицины, произрастающих в Забайкалье // Вопросы фармакогнозии. - 1961. - С. 213 - 262.
101. *Куц Э., Гундерманн К.Й., Шнайдер Э.* «Эссенциальные» фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) // Тер. архив. - 1994. - № 2. - С. 20 - 22.
102. *Курдыбайло Ф.В.* Современные методы лечения хронического гепатита и цирроза печени // Врач. дело. - 1982. - № 7. - С. 51 - 56.
103. *Левина Л.Д., Пройдаков М.А., Амбалов Ю.М.* Белковый спектр сыворотки крови у хронических субклинических носителей HBs Ag // Клинич. медицина. - 1984. - № 2. - С. 44 - 48.
104. *Левина Л.Д., Мхитарян Л.М.* Лечение острого вирусного гепатита В цитохромом С // Сов. медицина. - 1988. - № 2. - С. 92 - 94.
105. *Лечение больных хроническим гепатитом катергеном* / Каркищенко Н.Н., Окороков А.Н., Федоров Н.Е. и др. // Тер. архив. - 1986. - № 2. - С. 76-79.
106. *Лечение хронических заболеваний печени катергеном*/ Логинов А.С., Джалалов К.Д., Блок Ю.Е. и др. // Тер. архив. - 1986. - № 2. - С. 73 - 76.
107. *Логинов А.С.* Алкогольная болезнь печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 1993. - № 2. - С. 6 - 10.
108. *Логинов А.С., Матюшин Б.Н.* Антиоксидантная активность гепатотропных препаратов при лечении хронических болезней печени // Тер. архив. - 1988. - № 8. - С. 74 - 77.

109. *Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М.* Иммуная система и болезни органов пищеварения. - М.: Медицина, 1986. - С. 46 - 49.
- НО. *Логинов А.С.* Классификация и номенклатура хронических болезней печени // Российский гастроэнтерологический журнал. - 1995. - № 2. - С. 3-8.
111. *Логинов А.С., Блок Ю.Е., Шепелева С.Д.* Клинико-морфологическая динамика хронических диффузных заболеваний печени // Тер. архив. - 1981. - № 11 - С. 50 - 59.
112. *Логинов А.С., Аруин Л.И.* Клиническая морфология печени. - М.: Медицина, 1985. - 237 с.
113. *Логинов А.С., Матюшин Б.Н.* Клиническое значение ферментной системы утилизации активных форм кислорода при хронических заболеваниях печени // Тер. архив. - 1994. - № 4. - С. 65 - 68.
114. *Логинов А.С.* Лечение хронических заболеваний печени // Тер. архив. - 1977 - № 1. - С. 3-9.
115. *Логинов А.С.* Передовые рубежи гепатологии // Тер. архив. - 1994. - № 2. - С. 3-6.
116. *Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Ткачев В.Д.* Перекисное окисление липидов печени при ее патологии // Тер. архив. - 1985. - № 2. - С. 63 - 67.
117. *Логинов А.С., Ткачев В.Д., Сухарева Г.В.* Применение новых гепатопротективных препаратов при хронических заболеваниях печени // Актуальные вопросы гепатологии: Сб. трудов ЦНИИГЭ. - М., 1981. - № 13. - С. 5-10.
118. *Логинов А.С.* Проблемы современной клинической гепатологии // Тер. архив. - 1992. - № 2. - С. 4 - 6.
119. *Логинов А.С.* Современные проблемы клинической гастроэнтерологии // Тер. архив. - 1991. - № 2. - С. 4 - 9.
120. *Логинов А.С., Ульянова В.В.* Состояние межклеточных контактов гепатоцитов при алкогольном поражении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 1994. - № 2. - С. 77-79.
121. *Логинов А.С., Радбиль О.С., Алексеев В.Ф.* Фармакотерапия в клинической гастроэнтерологии // Обзорная информация: медицина и здравоохранение. Сер. Терапия. - 1981. - № 3. - С. 312.
122. *Логинов А.С., Блок Ю.Е.* Хронические гепатиты вирусной этиологии // Тер. архив. - 1988. - № 2. - С. 3 - 7.
123. *Логинов А.С., Блок Ю.Е.* Хронические гепатиты и циррозы печени. - М.: Медицина, 1987. - 272 с.
124. *Логинов А.С., Аруин Л.И., Шепелева С.Д.* HBsAg в гепатоцитах при хронических заболеваниях печени // Тер. архив. - 1986. - № 3. - С. 71 - 73.

125. *Логинов А.С., Аруин Л.И., Шаталова О.Л.* HBs- и δ -антигены в ткани печени у больных хроническим активным гепатитом // Клинич. мед. - 1991. - № 4. - С. 61 - 66.
126. *Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Якимчук Г.Н.* Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты // Тер. архив. - 1995. - № 2. - С. 3 - 6.
127. *Лоллини В.А., Соболев С.М.* Внутривенная гемодинамика у больных хроническим гепатитом по данным компьютерной спектральной реогеографии // Здравоохранение Туркменистана. - 1988. - № 9. - С. 13 - 15.
128. *Лоншакова К.С., Убашиев И.О., Струбинова В.Н.* Влияние фитопрепаратов на структурную организацию гепатобилиарной системы при ее повреждении // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1986. - С. 93 - 94.
129. *Мазырко З.Г., Клиновенко Н.Г., Старцева Г.Г.* Опыт применения легалона при вирусном гепатите // 2-й Всероссийский съезд инфекционистов: Тез. докл. - Кемерово, 1983. - С. 218 - 219.
130. *Максимов В.А., Чернышов А.Л., Тарасов К.М.* Опыт применения эссенциальных фосфолипидов у больных, перенесших холецистэктомию // «Горячие точки» в гастроэнтерологии: Труды 23-й конф. - Смоленск, 1995. - С. 152 - 157.
131. *Мансуров Х.Х., Асфандиярова Н.С., Николаева О.С.* Иммунокорригирующая терапия больных хроническими заболеваниями печени вирусной природы // Тер. архив. - 1987. - № 2. - С. 114 - 117.
132. *Матвейков Г.П., Пишоник С.С.* Клиническая реография. - Минск, 1976. - С. 125 - 144.
133. *Матханов Э.И.* Особенности индуцирующего действия растительных препаратов на цитохром Р-450 // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1986. - С. 96 - 97.
134. *Матюшин Б.Н., Ткачев В.Д.* Активность энзимов микросомального гидроксилирования и перекисное окисление липидов при хроническом гепатите // Хронический гепатит. - М., 1988. - С. 146 - 147.
135. *Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д.* Активность ферментов микросомального гидроксилирования при хронических заболеваниях печени // Патологическая физиология. - 1987. - № 3. - С. 73 - 76.
136. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. - Вильнюс, 1993. - 526 с.
137. *Мембраностабилизирующее и желчегонное действие экстракта толочнянки обыкновенной* / Ажунова Т.А., Матханов Т.И., Самбуева З.Г. и

- др. // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1986. - С. 10 - 11.
138. *Милованова Э.П.* Актуальные вопросы экспериментального моделирования патологических процессов и методы их лечения. - М., 1979. - С. 9-12.
139. *Мосейчук И.П.* Эффективность конвафлавина при поражении печени ксенобиотиками // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 114 - 115.
140. *Мухин А.С., Потекаева М.А.* Значение пункционной биопсии печени в диагностике хронических токсических (профессиональных) поражений печени // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1964. - № 1. - С. 42-47.
141. *Назарко Ю.А.* Печеночный кровоток при хирургическом лечении холециститов и некоторых очаговых поражениях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Барнаул, 1977. - 20 с.
142. *Недогода В.В.* Реогепатография при хронических гепатитах и циррозах печени // Актуальные вопросы хирургической гепатологии и гастроэнтерологии: Сб. науч. трудов. - Волгоград, 1975. - С. 63 - 66.
143. *Николаев С.М.* Стабилизация биологических мембран в механизме действия новых гепатозащитных фитопрепаратов // Новые лекарственные средства из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 123 - 124.
144. *Николаева А.П.* Влияние трофопара, айкафосфата и эссенциале на функциональное состояние печени / Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - 1991. - 28с.
145. *Новое гепатозащитное средство салсоколлин* / Венгеровский А.И., Чучалин С.В., Седых И.М. и др. // Новые лекарственные средства из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 32 - 33.
146. *Огороков А.Н.* Перекисное окисление липидов, метаболизм коллагена и показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Тер. архив. - 1988. - № 2. - С. 52 - 54.
147. *О применении* препарата легалон при хронических заболеваниях печени / Гребенев А.Л., Голочевская А.С., Кузнецов А.С. и др. // Материалы симпозиума «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 104 - 107.
148. *Опыт* лечения хронического гепатита С интерфероном $\alpha 2b$, человеческим лейкоцитарным интерфероном и комплексом цитокинов / Крель П.Е., Игнатова Т.М., Апросина З.Г. и др. // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - № 1. - С. 24 - 27.

149. *Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А.* Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биологической химии. - 1990. - Т.31. - С. 180-209.
150. *Пархоменко Л.К., Страшок Л.А.* Перекисное окисление липидов и обмен простаноидов при заболеваниях гепатобилиарной системы у подростков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 1994. - № 2. - С. 74-76.
151. *Пасиешвили Л.М., Хименко П.Л., Дьяконова И.Г.* Опыт применения новой лекарственной формы препарата карсил при хронических заболеваниях печени // Актуальные проблемы гепатологии: Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989. - С. 35 - 38.
152. *Перспективность* научного изучения лекарственных растений Восточной Сибири / Семенов А.А., Чупин С.П., Кузнецова Э.Э. и др. // Бюл. СО АМН СССР. - 1982. - № 4. - С. 119 - 121.
153. *Пирс Э.* Гистохимия. - М., 1962. - 962 с.
154. *Подымова С.Д., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени: связь с другой аутоиммунной патологией // Тер. архив. - 1993. - № 2. - С. 36-41.
155. *Подымова С.Д.* Болезни печени. - М.: Медицина, 1993. - 539 с.
156. *Подымова С.Д.* Легалон в лечении хронических диффузных заболеваний печени // Медикал маркет. - 1995. - № 4. - С. 36 - 39.
157. *Подымова С.Д.* Современная лабораторная диагностика заболеваний печени // Клинич. медицина. - 1981. - № 4. - С. 104- 109.
158. *Подымова С.Д., Буеверов А.О.* Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С // Клинич. фармакология и терапия. - 1996 - № 1. - С. 28-31.
159. *Подымова С.Д., Шкитин В.А.* Состояние внутривенной и центральной гемодинамики при хронических диффузных заболеваниях печени // Российский журнал гастроэнтерологии. - 1995. - № 2. - С. 17 - 20.
160. *Подымова С.Д.* Эффективность легалона при хронических заболеваниях печени // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - № 1. - С. 40-43.
161. *Полищук В.И., Терехова Л.Г.* Техника и методика реографии и реоплетизмографии. - М., 1983. - 167 с.
162. *Полунина Т.Е.* Диагностика лекарственных гепатитов // Тер. архив. - 1988. - № 2. - С. 119 - 121.
163. *Поченцов В.Г., Скачкова Р.И., Ихтенко Р.И.* Применение антиоксиданта витамина Е при заболеваниях печени // Третий Всесоюз. съезд гастроэнтерологов: Тез. докл. - М., 1984. - С. 233 - 234.
164. *Починюк Т.В., Тараховский М.Л.* Антиоксидантные свойства унитиола и возможности их использования в терапии заболеваний гепатобили-

- арной системы у детей // Фармакология и токсикология. - 1985. - № 2. - С. 92 - 98.
165. *Применение* высокочувствительных диагностикумов для иммуноферментного анализа в системе клинико-диагностических и профилактических мероприятий при гепатите В / Михайлов М.И., Сычев С.А., Павлова И.П. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 1994. - № 2. - С. 25 - 29.
166. *Проблема* гепатита С в многопрофильном стационаре / Ивлев А.С., Крылов А.Б., Хазанов А.И. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 1994. - № 2. - С. 21 - 24.
167. *Пункционная* биопсия в диагностике хронических заболеваний печени / Логинов А.С., Аруин Л.И., Шепелева С.Д. и др. // Тер. архив. - 1996. - № 2. - С. 5 - 7.
168. *Распространенность* вирусов В и С среди доноров крови, больных и медицинского персонала / Ивашкин В.Т., Калинин А.В., Ивлев А.В. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 1993. - № 2. - С. 34 - 38.
169. *Растения*, применяемые в индо-тибетской медицине / Чупин С.П., Семенов А.А., Кузнецова Э.Э. и др. // Науч. труды Иркутск. ин-та органич. химии СО АМН СССР. - Иркутск, 1982. - С. 101 - 103.
170. *Седых ИМ.* Влияние гепатопротекторов на антиоксидантную функцию печени при экспериментальном гепатите / Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Томск, 1989. - 31 с.
171. *Серое В.В., Лапиш К.* Морфологическая диагностика заболеваний печени. - М.: Медицина, 1989. - 336 с.
172. *Серое В.В., Севергина Л.О.* Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С // Архив патологии. - 1996. - № 4. - С. 61 - 64.
173. *Серое В.В.* Современная классификация хронических гепатитов // Русский медицинский журнал. - 1996. - № 3. - С. 179 - 182.
174. *Серое В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань. - М.: Медицина, 1981. - 312 с.
175. *Серова Т.И., Савельева Т.Ф.* Иммуноглобулин Е при хроническом активном гепатите // Хронический гепатит. - М., 1988. - С. 29 - 34.
176. *Система* гемостаза у больных вирусным гепатитом С / Новожинова Е.Б., Кузнецова Е.Н., Полякова А.М. и др. // Клинич. медицина. - 1996. - № 1. - С. 38-40.
177. *Скакун Н.П., Любецкий А. С., Несторович ЯМ.* Влияние витамина Е на желчеобразование у больных хроническим гепатитом // Актуальные вопросы заболеваний печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. - Днепропетровск, 1979. - С. 76 - 77.

178. *Смирнова О.В.* Влияние некоторых лекарственных препаратов на содержание продуктов перекисного окисления липидов и неферментативных антиоксидантов у больных хроническими заболеваниями печени // Современные аспекты патогенеза и лечения заболеваний органов пищеварения. - Ставрополь, 1988. - С. 232 - 233.
179. *Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. Н.Н. Ореховича. - М., 1994. - С. 57 - 59.
180. *Терапевтическая* эффективность и переносимость препарата легалон / Давчев П., Вановски Б., Стоянова Д. и др. // Материалы симпозиума «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 76 - 82.
181. *Течение* экспериментального гепатита в условиях применения полифенольных соединений кровохлебки лекарственной / Зыков А.А., Юрьев В.А., Валеева Л.Б. и др. // Новые лекарственные средства из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 123 - 124.
182. *Тихонов А.И., Будашкова Т.И., Порожня Л.А.* Применение полифенолов прополиса в терапии гепатобилиарной системы // Актуальные проблемы гастроэнтерологии. - Днепропетровск, 1989. - С. 297 - 298.
183. *Ткаченко Е.И., Бацков С.С.* Возможности использования в амбулаторно-поликлинической практике ультразвукового метода исследования для диагностики заболеваний гепатобилиарной системы // Тер. архив. - 1992. - № 1 - С. 78 - 83.
184. *Трансформация* острого вирусного гепатита В в хронический / Соринсон С.М., Корочкина О.В., Фролов А.В. и др. // Клинич. мед. - 1996. - № 2. - С. 37 - 40.
185. *Убеева И.П., Даргаева Т.Д., Российская Г.И.* Влияние антигепатотоксического чая на сочетанное поражение печени // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1986. - С. 150 - 151.
186. *Убеева И.П., Назаров-Рыгдылон В.Э.* Оценка фармакотерапевтической активности полифитохола // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. - Томск, 1986. - С. 151 - 152.
187. *Узбекова Н.Р., Габидулина Ф.А.* Лечение хронических заболеваний печени препаратом легалон // Актуальные проблемы желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой и урологической патологии. - Ташкент, 1983. - С. 131 - 132.
188. *Фаворов И.О., Бугаева Н.П., Кетиладзе Е.С.* Клиническая картина и исходы посттрансфузионного вирусного гепатита А и В // Сов. мед. - № 6. - С. 97 - 100.

189. Федорченко С.В. Комбинированная терапия рекомбинантным $\alpha 2$ - и у-интерфероном больных с хронической 9-вирусной инфекцией // Клиническая медицина. - 1996. - № 2. - С. 34 - 37.
190. Федорченко С.В., Вовк А.Д., Рыбалко С.Л. Комбинированное лечение преднизолоном и рекомбинантным $\alpha 2$ -интерфероном пациентов с хроническим гепатитом В: факторы, влияющие на иммунный ответ // Тер. архив. - 1994. - № 2. - С. 24 - 29.
191. Финтельман В. Клинический опыт применения силимарина // Материалы симпозиума. «Клиническое значение препарата легалон». - М., 1981. - С. 94 - 103.
192. Хазанов А.И., Ивлев А.П., Васильев А.П. Связь циррозов печени с инфицированностью вирусами гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 1994. - № 2. - С. 16-20.
193. Хазанов А.И. Современные проблемы хронических вирусных заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 1993. - № 2. - С. 11 - 15.
194. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. - 304 с.
195. Характеристика нарушений целостности мембран клеток печени при некоторых видах поражения органа / Блюгер А.Ф., Майоре А.Я., Горнштейн Э.С. и др. // Успехи гепатологии. - Рига, 1981. - С. 5 - 25.
196. Хвсюк С.С., Александрова Н.К., Базарон Э.Г. Роль некоторых факторов риска в развитии хронических заболеваний печени // Актуальные проблемы гепатологии: Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989. - С. 8 - 11.
197. Хворостинка В.Н., Моисеенко Т.А. Антиоксиданты в экспериментальной и клинической гепатологии // Врач. дело. - 1991. - № 7. - С. 17 - 22.
198. Хворостинка В.Н., Александрова Н.К., Клименко Н.И. Состояние микроциркуляции и некоторых показателей реологических свойств крови у больных алкогольным гепатитом // Актуальные проблемы гепатологии: Сб. науч. трудов. - Харьков, 1989. - С. 11 - 13.
199. Храпова И.Г. О взаимозаменяемости природных и синтетических антиоксидантов // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. - М., 1982. - 273 с.
200. Хронический вирусный гепатит С / Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Злобина Т.М. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 1994. - № 2. - С. 63 - 65.
201. Хунданов Л.Л., Хунданова Л.А., Базарон Э.Г. Слово о тибетской медицине. - Улан-Удэ, 1979. - 112 с.

202. Цыркунов В.М. Липостабил в лечении вирусного гепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем // Клинич. мед. - 1992. - № 1. - С. 75 - 78.
203. Чернышев А.Л. Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени при заболеваниях органов пищеварения / Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1993. - 42 с.
204. Чомос Г. Возможности и пределы современного лечения заболеваний печени // Материалы симпозиума. «Клиническое значение препарата легалон». - 1981. - С. 40-48.
205. Чупин С.П. Новые подходы к ранней диагностике, патогенезу и лечению холестерина холелитиаза / Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Томск, 1988. - 43 с.
206. Чучалин В.С. Гепатозащитный препарат из солянки холмовой. Дис. канд. биол. наук. - Томск, 1989. - 168 с.
207. Шигабутдинова Ф.Г. Биохимический состав желчи при некоторых заболеваниях печени и желчевыводящих путей // Казанский медицинский журнал. - 1975. - № 3. - С. 71 - 73.
208. Шманько В.В. Эссенциале и легалон как гепатопротекторы при поражении печени изониазидом // Фармакология и токсикология. - 1987. - № 2. - С. 55 - 63.
209. Шманько В.В. Эффективность антиоксидантов при экспериментальном поражении печени изониазидом // Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки: Тез. докл. науч. конф. - Харьков, 1986. - С. 275 - 276.
210. Шмелева В.С., Маланьина Н.Е., Андреева З.Г. Регенерация печени. - Горький, 1985. - С.76 - 80.
211. Шретер А.И. Лекарственная флора Советского Дальнего Востока. - М., 1975. - 327 с.
212. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. - СПб., 1993. - 469 с.
213. Энцимологическая оценка эффективности гепатотропного препарата катергена при хронических заболеваниях печени / Тамаркина А.Д., Неверов И.А., Турицына И.Г. и др. // Сов. мед. - 1985. - № 12. - С. 26 - 30.
214. Эффективность терапии больных хроническими гепатитами гепатопротекторами / Яковенко Э.П., Щербатых С.И., Григорьев П.Я. и др. // Вопросы клинич. медицины: Тез. науч.-практ. конф. - М., 1989. - С.228-231.
215. Юрик О.Е. Динамика показателей реоэнцефалографии и реогепатографии при геморрагических инсультах // Врач. дело. - 1978. - № 4. - С. 17 - 19.

216. Ягода А.В., Смирнова О.В., Мосин В.И. Перекисное окисление липидов и некоторые механизмы повреждения и защиты гепатоцитов при хроническом гепатите и циррозе // Тер. архив. - 1988. - № 2. - С. 54 - 58.
217. Ягода А.В. Повреждение клеточных мембран и **циклазные** системы печени при хроническом гепатите и циррозе // Современные аспекты патогенеза и лечения заболеваний органов пищеварения. - Ставрополь, 1988. - С. 5-20.
218. Яхонтова О.И., Дуданова О.П. Клиническое значение **IgE** при хронических заболеваниях печени // Тер. архив. - 1990. - № 2. - С. 87 - 90.
219. Яхонтова О.И., Дуданова О.П. Некоторые вопросы **коллагенообразования** при хронических заболеваниях печени // Тер. архив. - 1994. - № 2. - С. 13 - 17.
220. Яхонтова О.И., Дуданова О.П. Роль иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени и их динамика в процессе лечения // Тер. архив. - 1992. - № 2. - С. 10 - 15.
221. Albrecht M., Frerick H., Streng-Hesse A. Die Therapie toxischer Leberschaden mit Legalon // *Zeitschrift Klin. Med.* - 1992. - No. 2. - S. 87 - 92.
222. *Alcoholics* are at high risk of hepatitis A virus **infection**/ Aparicio T., Driss F., Thepot V., et al. // *Gastroenterologie clinique et biologique.* - 1995. - Vol. 19. - No. 10. - P. 751.
223. Altajay J., Dalmi L., Sari B. In vitro and in vivo demonstration of the **cyto**protective effect of (+) cyanidanol-3 // *Acto physiol. hung.* - 1984. - Vol. 64. - No. 3-4. - P. 471 - 474.
224. Altdorfer S. Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie der **Virushepatiten** // *Internist.* - 1992. - Bd. 33. - No. 9. - S. 602 - 609.
225. A survey of adverse events in **11241** patients with chronic viral hepatitis treated with **alfa** interferon / Fattovich G., Giustina G., Favarato S., et al. // *Journal of Hepatology.* - 1996. - Vol. 24. - No. 1. - P. 38 - 39.
226. Benzoni G.P. *II Amer.* G. Med. - 1983. - Vol. 75. - No. 5A. - P. 85 - 94.
227. Beyeler S., Testa B., Perrison D. The effect of **cyanidanol** on rat hepatic monooxygenase activities // *Arzneim. Forsch.* - 1983. - Bd. 33. - No. 4. - S. 546 - 567.
228. Bianchi F. V. Immunology and **autoimmunology** in hepatitis C // *Immunology and liver: Falk symposium.* - Basel, 1992. - P. 21 - 22.
229. Biscegli A., Shindo M., Fong f. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Hepatology.* - 1992. - Vol. 16. - P. 649 - 654.
230. Biscegli A., Hoofnagle J., Krawczynski K. Changes in hepatitis C virus in liver with antiviral therapy // *Gastroenterology.* - 1993. - Vol. 105. - P. 858 - 862.
231. Boisseau A., Amouretti M., Boisseau C. *II Bordeaux med.* - 1980. - Vol. 13. - No. 8. - P. 299 - 303.

232. Brodonova M., Filip J. Zur Behandlung der chronischen Leberkrankungen mit Legalon // *Prakt. Arst.* - 1976. - No. 3. - S. 354 - 367.
233. Brunt P. The liver and alcohol // *G. Hepatology.* - 1988. - Vol. 7. - No. 3. - P. 377 - 383.
234. Campos R., Garrido A., Guiera R. Silybinin dihemisuccinate protects against depletion and **lipid** peroxidation induced by acetaminophen on rat liver // *Planta Medica.* - 1989. - Vol. 55. - P. 417 - 419.
235. Cavalieri S. **Kontrollierte klinische Prüfung** von Legalon // *Gass. Med. Italiana.* - 1974. - Bd. 133. - S. 628 - 635.
236. Changes in **bilirubin** transport across the liver by **flavonoids** (+)-cyanidanol-3 and plasmitoylcatechin / Baldassare V., Longo G., Zaninelli G // *Arzneim. - Forsch.* - 1986. - Bd. 36. - No. 4. - S. 691 - 694.
237. **Clinical** evaluation of a single reaction, **polymerase** chain reaction assay for the detection of hepatitis C virus **RNA** / Gerken G., Pontisso P., Roggendorf M., et al. // *Journal of Hepatology.* - 1996. - Vol. 24. - No. 1. - P. 33 - 34.
238. **Comparative** study of hepatitis virus (HBV, HCV, HDV) markers in patients with chronic liver diseases in **centraleuropean** countries, Hungari and **Romania**/ Pac A., Stancin L., Erdosy U., et al. // *United European gastroenterology Week: Abstracts.* - Barselona, 1993. - P.A297.
239. **Cytoskeletal** Pathology induced by ethanol / French S. V., Katsuma Y., et al. // *Alchol. and cell.* - 1987. - No. 3. - P. 262 - 275.
240. **Detection** of hepatitis B virus DNA by polimerase chain reaction in plasma **ofvolunteer** blood negative for hepatitis B surface antigen // *The Journal of Infection diseases.* - 1991. - Vol. 163. - No. 2. - P. 397 - 399.
241. **Drug-membrane** interactions silymarin, silybin and microsomal membranes // *Cell Biochem. and Function.* - 1984. - Vol. 2. - P. 85 - 88.
242. Fassati P., Fassati M. Silymarin a nektekro problemy soncasne terapie **chronickych** hepatopatii // *Cas. Lec. ceb.* - 1973. - No. 112. - P. 865.
243. Feher J., Cromos G. **Alkoholbedingte Lebererkrankungen.** Bei **Zirrhose** jetzt höhere Überlebenschance // *Arntl. Praxis.* - 1990. - No. 11. - S. 16 - 18.
244. **Flavonoids** and hepatic cyclis monophosphates in liver injury / Scevola D., Barbarini G., Grosso A., et al. // *Boll. Inst. sieroter.* - Milan, 1984. - Vol. 64. - No. 1. - P. 77 - 78.
245. Gerber M.A. Chronic hepatitis C // *Hepatology.* - 1992. - Vol 15 - P 722 - 734.
246. Griingreiff K., Albrecht M., Streng-Hesse A. **Nutzen** der medikamentösen Lebertherapie in der **hausarztlichen** Praxis // *Med. Welt* - 1995 - No 46 - S.222-227.
247. Guadaznino V., De Mercator., Piassa M. **Effecto dal** (+) cyanidanol-3 sell, epatie virale acuta // *Clin. Ter.* - 1977. - Vol. 83. - No. 5. - P. 463 - 468.

248. *Handa S.S., Arupan S., Shakraborti K.K.* Natural products and plants as liver protecting drugs // *Fitoterapia*. - 1986. - Vol. 57. - No. 5. - P. 307 - 351.
249. *HBsAg* positive reactivity in man not due to hepatitis B virus / Coursaget W.F., *Vyonnet B., Bourdil C., et al.* // *Lancet*. - 1987. - Vol. 2. - P. 1354 - 1358.
250. *Hepatitis B* virus infection: Precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutation / Rodriguez Frias F., Buti M., Jardi R., et al. // *Hepatology*. - 1995. - Vol. 22. - No. 6. - P. 1641.
251. *Hepatitis C* virus (HCV) infection in asymptomatic blood donors in the U.K. / *Khakoo S.I., Healey C.T., Grey J., et al.* // Second United European Gastroenterology Week: Abstracts. - Barcelona, 1993. - P. 294.
252. *High-dose* interferon- α (2b) for re-treatment of nonresponders or relapsing patient with chronic hepatitis C: A controlled randomized trial/ *Bonkovsky H.L., Clifford B.D., Smith L., et al.* // *Digestive diseases and Sciences*. - 1996. - Vol.41. - No. 1 - P. 149.
253. *Histologic* changes in liver biopsy specimen produced by recombinant interferon-2b therapy for chronic non-A, non-B viral hepatitis/ *David E., Pucci A., Pallaolin D., et al.* // *Amer. J. Clin. Pathology*. - 1992. - Vol. 98. - P. 32 - 36.
254. *Hyalt* Debra. Hepatitis B: your question answered // *New world health*. - 1994. - P.137 - 138.
255. *Indagine* clinica sull'effetto del trattamento con silimarin in pazienti affetti da epatopatia alcolica / *Galeone F., Scalabrino A., Morini S., et al.* // *Epatologia*. - 1982. - Vol. 28. - No. 4. - P. 215 - 219.
256. *Is hepatic Ultrasonography* a valid alternative tool to Liver Biopsy?/ *Celle G., Savarino V., Picciotto A., et al.* // *Digest. Dis. Sci.* - 1988. - Vol. 33. - No. 4. - P.467 - 471.
257. *Koch H.P., Bachner J., Loffler E.* Silymarin: potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase. // *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* - 1985. - Vol. 7. - P.409 - 413.
258. *Kremsdorf D., Brechot C.* Genetic variability of hepatitis B virus: potential clinical implication // *Immunology and Liver*. - London, 1993. - P. 61 - 82.
259. *Kupcova V., Turesky L., Holoman J.* Therapeutical effect of silymarin in patients with cirrhosis / *Cas. Lek.ces.* - Bratislava, 1987. - No. 45. - P. 1406 - 1409.
260. *Livercell* protection in toxic liver lesion / *Fecher J., Cordines A., Lang I., et al.* // *Acta physiol hung.* - 1989. - Vol. 73. - No. 2 - 3. - P. 285 - 291.
261. *Lokesh B., Mathur S., Spector A.* Effect of fatty acid saturation on NaDPH-dependent lipid peroxidation in rat liver microsomes // *G. Lipid Res.* - 1981. - Vol. 22 - No. 905. - P. 905 - 915.

262. *Milosavljevic Z.* Zur Behandlung der Leberkrankheiten mit Silumarin (Legalon) // *Ther. D. Gegenw.* - 1973. - No. 6. - S. 2 - 8.
263. *Mur U.* Managing patients on interferon therapy // *Int. Symp. Chronic HCV Infection*. - Vienna, 1995. - P. 32 - 33.
264. *Par A., Javor T.* The effect of (+) cyanidanol-3 in chronic active hepatitis // *Lbl. Pharm. pharmakother.* - 1983. - Vol. 122. - No. 7. - P. 768 - 769.
265. *Predictors* of response to alpha-interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. New therapeutic strategies / *Marsellin P., Pontean M., Martinot M., et al.* // *Gastroenterologie clinique et biologique*. - 1995. - Vol. 12. - No. 6. - P.547 - 548.
266. *Prevalence* of hepatitis C virus and hepatitis B virus markers in blood donors, high risk group and patients with liver diseases in Hungary/ *Pac A., Hollos L, Takas M., et al.* // Second United European gastroenterology Week: Abstracts. - Barcelona, 1993 - P.A-297.
267. *Prevention* of thioacetamid-induced hepatotoxicity by bioflavonones of *Garcinia kola* / *Iwu Maurice M., Igboko Ogo A., Elekwa Ogbonnaya K., et al.* // *Phytother. Res.* - 1990. - No. 4. - P. 157 - 159.
268. *Radzyner M., Federec H.R.* Die therapeutische Bedeutung von Silumarin bei Lebererkrankungen // *Therapie woche, Standspital Waid*. - Zurich, 1987. - No.2. - S. 2129 - 2136.
269. *Ramellini G., Meldolesi J.* Stabilisation of isolated rat liver plasma membranes by treatment in vitro with silymarin // *Arzneim. Forsch.* - 1974. - Bd.24. - No. 5. - P.806 - 808.
270. *Randomized* controlled trial of silimarin treatment in patients with cirrhosis of the liver / *Ferrenci P., Dittrich H., et al.* // *J. Hepatology*. - 1989. - Vol. 9. - P.105 - 113.
271. *Rentter F. W.* Klinische Erfahrungen mit Silymarin bei chronischen Leberkrankungen // *Schweis. Rundschau Med.* - 1975. - No. 64. - S. 1145 - 1151.
272. *Rockstroh J.K., Spengler U.* Therapy of viral hepatitis in patients with HIV-infection // *Deutsche medizinische Wochenschrift*. - 1995. - Bd. 120. - No.29. - S.1705.
273. *Shakil A., DiBiceglie A.M., Hoofnagle J.N.* Seizures during alpha interferon therapy // *Journal of Hepatology*. - 1996. - Vol. 24. - No. 1. - P. 48.
274. *Sheur P.* Biopsy interpretation. - London, 1980. - Vol. 2. - P. 38 - 42.
275. *Sonnenbichler S., Zettl L* Biochemical effects of the flavonolignan silybinin on RNA, protein and DNA synthesis in rat liver // *Plant flavonoids in biology and medicine: Biochemical, pharmacological and structure-activity relationships (Symp. Buffalo 1985)*. Alan R. Liss. Inc. - 1986. - S. 319 - 331.

276. *Stransky J., Likmendova L., Konig S.* Prevalence of antibodies against different hepatotropic viruses in cirrhosis of the liver and chronic active hepatitis // 5-th International symposium of viral hepatitis. - Madrid, 1992. - P. 5 - 6.
277. *Studio controllato di un gruppo di epatopazienti trattanti con silimarina / Alvisi V., Amrosi A., Tralli M., et al.* // *Epatologia*. - 1980. - Vol. 26. - No. 1. - P. 51 - 55.
278. *Suematsu T., Abe H.* II Lipid Peroxides in Biology and Medicine. - New-York, 1982. - P. 285 - 293.
279. *Sugu O. T., Hirochi O.* Kampo preparatoris as biological response modifiers in the treatment of chronic viral hepatitis // *Med. 10-th Int. Cong. Pharmacol.* - Auckland - Amsterdam, 1988. - P. 369 - 373.
280. *The activity of silymarin on membranebound phospholipid metabolism in brain and liver tissues of the rat / Roberti R., Mozzi R., De Medio G., et al.* // *Pharm. Res. Commun.* - 1973. - Vol. 5. - No. 3. - P. 249 - 257.
281. *Treatment with ribavirin + alpha interferon in HCV chronic active hepatitis non-responders to interferon alone. Preliminary results / Scotto G., Ferrara S., Mangano A., et al.* // *J. Chemother.* - 1995. - No. 1. - P. 58 - 61.
282. *Ulicna O., Batora I., Kubalova J.* Hepatoprotectivity effect silumarinu pritoxickom experimentalnom poscodeni pecene phosmetom // *Ces. Gastroenterol. Vyz.* 1988. - Vol. 42. - No. 7. - P. 445 - 451.
283. *Valenzuela A., Querra R., Qurrido A.* Sylibin dichemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine induced lipid peroxidation and hemolysis // *Planta med.* - 1987. - Vol. 53. - No. 5. - P. 402 - 405.
284. *Vanovski B.* Terapijska djelotvornost Silymarin-A (Leprotek) kod hronicnik oboljenja jetre // *Acta med. medianal.* - 1986. - Vol. 25. - No. 3. - P. 13 - 20.
285. *Visledkyskousek hepatoprotektioniho ucinku silymarini u pokusnych zwirat / Sibicova O., Treka V., Vakocova H., et al.* // *Cas. lek. cesk.* - 1985. - Vol. 124. - S. 165 - 169.
286. *Wang L.L.* Extraction of *Salsola rathencia* and *Salsola collina* // *Chem. Abstracts.* - 1969. - Vol. 6. - No. 3665. - P. 332.
287. *Weiner F., Houghton M., Han J.* Implications for diagnosis, development and control of viral disease // *Hepatology.* - 1991. - Vol. 14. - P. 381 - 388.
288. *Zhang Len-Lun, Wen Qi-Zhen, Liu Chang-Xiao.* Hepatoprotective effects astragalus root // *S. Ethnopharmacol.* - 1990. - Vol. 30. - No. 2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Белобородова Э.И., Шписман М.Н., Гайсаев Р.О., Каблукова И.Б.* Способ оценки функционального состояния печени у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. - Оpubл. в Б.И., № 34, 10.12.2002, стр. 1 - 12. Патент на изобретение № 2194280.
2. *Белобородова Э.И., Шаловой А.А., Саратиков А.С.* Способ лечения хронических гепатитов. - Оpubл. в Б.И., № 16, 10.06.1998, стр. 1 - 12. Патент на изобретение № 2112535.
3. *Белобородова Э.И., Тун М.А., Венгеровский А.И.* Новый гепатопротектор эплир. - Новые направления в гепатологии: Тез. стенд. докл. Фальксимпозиум № 21 - 22. 07.1996, Санкт-Петербург.
4. *Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Саратиков А.С.* Экстракт солянки холмовой - эффективное гепатозащитное средство // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии СО РАМН. - 1997. - № 4. - С. 172 - 174.
5. *Белобородова Э.И., Гайсаев Р.О.* Эффективность применения гепатопротектора растительного происхождения максар при хронических гепатитах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Прилож. № 4. Материалы 3-й Российской гастроэнтер. недели 5-21, XI, 1997, Москва, стр. 139.
6. *Белобородова Э.И., Гайсаев Р.О.* Hepatoprotector Macsar efficiency tu chronic hepatitis treatment. Abstract № 408. - 11th World Congresses of Gastroenterology, September 6-11, 1998, Vienna-Austria.
7. *Белобородова Э.И., Венгеровский А.О., Гайсаев Р.О., Саратиков А.С.* Новое гепатозащитное средство - Максар // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии СО РАМН. - 1999. - № 8. - С. 46 - 48.
8. *Белобородова Э.И., Шаловой А.А., Рачковский М.И. и др.* Эффективность растительного гепатопротектора при хронических вирусных гепатитах // Материалы 3-й Российской научно-практич. конф. с международн. уч., Москва, 1999, С. 18 - 19.
9. *Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Саратиков А.С.* Влияние гепатозащитных средств на антитоксическую функцию печени // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2000. - № 10. - С. 175 - 176.
10. *Белобородова Э.И., Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Шаловой А.А.* Лохеин - новый препарат в лечении заболеваний печени // Клиническая медицина. - 2000. - № 6. - С. 56 - 59.
11. *Белобородова Э.И., Внушинская М.А., Рачковский М.И., Шаловой А.А.* Клиническая эффективность терапии реафероном и йодантипирином при HCV HBV гепатитах // Клинич. медицина. - 2002. - № 4. - С. 52 - 54.

12. *Гайсаев Р.О., Белобородова Э.И., Саратиков А.С.* Способы лечения хронических гепатитов. - Бюллетень изобретений № 30, 27.10.2001, патент на изобретение № 2175237.
13. *Гайсаев Р.О., Белобородова Э.И., Шписман М.Н., Каблукова И.Б.* Влияние гепатопротектора максара на свертывающуюся систему крови у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 1998. - № 7. - С. 314.
14. *Гайсаев Р.О., Белобородова Э.И., Шписман М.Н., Каблукова И.Б.* Метод оценки состояния системы гемостаза у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Сб. науч. трудов обл. клин. б-цы. - Томск, 1999.
15. *Шаловой А.А.* Новый гепатопротектор при лечении хронического активного гепатита // Молодые ученые теории и практики медицины: Сб. трудов. - Томск, 1994. - С. 35.
16. *Шаловой А.А., Белобородова Э.И.* Эффективность лохеина при хронических гепатитах // Развитие идей академика В.В.Василенко в современной гастроэнтерологии: Тез. докл. научн. конф. - Москва, 1993. - С. 41 - 44.
17. *Шаловой А.А., Белобородова Э.И.* Результаты лечения хронических гепатитов гепатопротектором растительного происхождения — лохеином. // Спорные противоречия и нерешенные вопросы в гастроэнтерологии: Труды конференции 20-23 мая 1993, Смоленск, Москва. - С. 37 - 40.
18. *Шаловой А.А., Белобородова Э.И.* Гепатопротектор лохеин у лиц хроническими гепатитами вирусной и алкогольной этиологии // Развитие идей академика В.В.Василенко в современной гастроэнтерологии: Тез. докл. науч.-практ. конф. - Москва, 1994. - С. 263 - 264.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспаратаминотрансфераза
у-ГГТ	- гаммаглутаминтранспептидаза
ГИСА	- гистологический индекс степени активности
ГИСХ	- гистологический индекс стадии хронизации
КФЖ	- концентрационная функция желчного пузыря
МДА	- малановый диальдегид
ОВГ	- острый вирусный гепатит
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПТИ	- протромбиновый индекс
РИ	- реографический индекс
РФП	- радиофармпрепарат
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФГДС	- фиброгастродуоденоскопия
ХАГ	- хронический активный гепатит
ХГ	- хронический гепатит
ХПГ	- хронический персистирующий гепатит
HAV	- вирусный гепатит А
HBV	- вирусный гепатит В
HCV	- вирусный гепатит С
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦП	- цирроз печени
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭФЛ	- эссенциальные фосфолипиды