

ЛЕГАЛОН в терапии хронических заболеваний печени

Ю.М. Степанов, В.И. Залевский.

УДК 616.36-0022.2-022-085

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: хронические заболевания печени, лечение, Легалон.

Хронические прогрессирующие заболевания печени, которыми страдает около 1/3 взрослого населения мира, являются одной из глобальных проблем человечества. Их распространенность растет из года в год, при этом данные заболевания являются одной из причин не только ухудшения качества жизни, снижения трудоспособности, но и всевозрастающей летальности [10, 13, 17]. По данным ВОЗ, с 1961 г. в США и странах Западной Европы, согласно данным статистики, хронические гепатиты и цирроз печени как причина смерти переместились с 10-го на 5-е место [9]. Несмотря на разнообразие нозологических форм хронических гепатитов (вирусный, алкогольный, токсический, «жировая болезнь печени» и др.), структурные и функциональные нарушения в печени очень схожи при различной патологии, и их прогрессирование обычно заканчивается циррозом печени (ЦП) и печеночной недостаточностью, а у некоторых больных — даже гепатомой [3, 12, 15, 16]. Они представляют сложность не только в диагностическом плане, но и в лечении, что обусловлено ведущей ролью печени в метаболизме организма. Алкогольная болезнь является одной из наиболее частых причин поражения печени и занимает 10-е место по распространенности в Европе. Согласно данным ВОЗ, 80% случаев цирроза печени в нетропических странах имеют алкогольную природу. В Украине смертность от ЦП у мужчин всех возрастов за 10 лет (1991—2002 гг.) увеличилась вдвое, а в молодом возрасте (30—44 года) — в 3 раза [3, 12, 17]. В патогенезе алкогольной болезни печени ведущая роль отведена ацетальдегиду (АА) как наиболее агрессивному метаболиту алкоголя, образующемуся вследствие усиления активности алкогольдегидрогеназы. Он оказывает токсическое воздействие на многие функции в организме, прежде всего на печень, подавляя репарацию ДНК и синтез белка. Одновременное усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к повреждению клеточных мембран и повышению их проницаемости. Возникшее нарушение образования и транспорта белка ведет к формированию баллонной дистрофии печени.

Активация ПОЛ при одновременной стимуляции выброса воспалительных цитокинов формирует механизм этанолиндуцированного фиброгенеза и цирроза печени как его следствия. В развитии ЦП заметное место отводится изменениям клеточного и гуморального иммунитета вследствие стимуляции иммунокомпетентных клеток повышенной активностью воспалительных цитокинов (ИЛ₁, ИЛ₂, ИЛ₆, фактор некроза опухолей α (ФНО _{α})). В результате продуцируются антитела к компонентам ядра гепатоцита и гладким мышцам, а также к продуктам взаимодействия метаболитов алкоголя и клеточных структур (алкогольный гиалин, ацетальдегид белковый и другие комплексы). Запущенный иммунный механизм ускоряет и усиливает необратимые морфологические изменения в печени, характерные для ЦП.

Определенное место в структуре хронических диффузных поражений печени занимает жировой гепатоз, который встречается в среднем у 20% взрослого населения [14, 15]. Являясь одним из начальных этапов «жировой болезни», стеатоз у части больных трансформируется в стеатогепатит вплоть до цирроза печени [5, 10, 15]. И хотя связь между стеатозом, стеатогепатитом и развитием фиброза до сих пор полностью не изучена, считают, что процесс развития стеатогепатита проходит как минимум в два этапа (теория «двух толчков»). Первый — накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах, чаще алиментарного генеза, с формированием стеатоза печени («первый толчок»). А затем у части пациентов развивается стеатогепатит. К нему приводит «второй толчок», в котором

заметное место отводится ПОЛ с образованием токсических продуктов, которые и вызывают воспалительный процесс в печени [5, 19, 22].

Среди продуктов ПОЛ основная роль отводится альдегидам, способным активировать звездчатые клетки печени, которые исполняют роль основных продуцентов коллагена, а также перекрестному связыванию цитокератинов с формированием телец Маллори и стимуляцией хемотаксиса нейтрофилов [5, 19].

Причиной активности ПОЛ с повреждением нормальной клеточной защиты и появлением вторичных некрозов также может быть повышение экспрессии цитохрома P450 (CYP 2E1), способного генерировать свободные радикалы из эндогенно вырабатываемых кетонов, альдегидов и пищевых N-нитрозаминов.

Возможными медиаторами, индуцирующими цитохром CYP 2E1, могут быть различные эндо и экзотоксины на фоне диеты с высоким содержанием жиров или углеводов. Под их влиянием включается ФНО- α , а также другие провоспалительные интерлейкины (ИЛ₆, ИЛ₈) [7, 8, 15].

Одним из звеньев, способствующих развитию неалкогольного стеатоза, могут быть генетические дефекты β -окисления жирных кислот, приводящие к ингибированию поступления жирных кислот в митохондрии с нарушением структуры митохондриальной ДНК. Таким образом, различные механизмы нарушений метаболизма жиров способствуют инфильтрации печени жирными кислотами с последующим развитием фиброза в ткани печени.

Наиболее сложную проблему гепатологии представляют вирусные гепатиты. Более 5% населения планеты, то есть 400 млн. человек, являются носителями HbsAg, а вирусным гепатитом С болеют 170 млн. Вирусные гепатиты В и С, занимая второе место после гриппа по распространению вирусных инфекций среди населения Украины, характеризуются значительной сложностью диагностики и лечения.

Вирусы гепатита, попадая в организм человека в основном парентеральным путем, поражают гепатоциты, где происходит транскрипция и репликация вирусной ДНК и в дальнейшем, в результате сложного пути синтеза РНК (прегеном) с участием ДНК-полимеразы, формируются новые вирусные частицы.

Часть из них попадает в циркулирующую кровь, а вторая часть поражает другие гепатоциты, разрушение которых сопровождается новой волной вирусемии и генерализацией процесса.

Частые мутации позволяют вирусам гепатита (в особенности В и С) ускользать от воздействия иммунной системы. Этому в значительной степени способствует возможность репликации вирусов вне печени, особенно в лимфоидной ткани, а также в клетках костного мозга, где он малодоступен иммунным воздействиям.

Поэтому вирусные поражения печени устойчивы к проводимой терапии, включающей современные препараты интерферона. В связи с этим проблема стимуляции репарации клеток печени, восстановления их функции, активации собственных механизмов устойчивости печени к воздействию вирусов сохраняет свою актуальность. Это обуславливает поиск новых, более эффективных гепатопротекторов.

Несмотря на различную этиологию, хронические гепатиты характеризуются схожими морфологическими изменениями в виде диффузного воспалительно-дистрофического поражения печени с гистиолимфоплазматической инфильтрацией портальных полей, гиперплазией купферовских клеток, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией печеночных клеток при сохранении дольковой структуры. Гистологические изменения, как правило, зависят от тяжести поражения печени. Они также неспецифичны для различных этиологических факторов (алкогольного, вирусного, токсического и др.). Прогрессирование хронического гепатита ведет к усилению фиброза и перестройке архитектоники печени с развитием узлов. Это формирует цирроз печени с портальной гипертензией, нарастающей печеночной недостаточностью и другими нарушениями [15, 18, 21].

Одним из универсальных механизмов клеточного повреждения являются свободнорадикальные процессы. Под влиянием различных этиологических факторов, вызывающих хроническую патологию печени, происходит усиление процессов ПОЛ. Нарушается проницаемость мембран гепатоцитов, возникает инфильтрация портальных трактов, отек синусоидов, что вызывает нарушение внутripеченочного кровообращения и приводит к циркуляторной гипоксии, что, в свою очередь, способствует активации ПОЛ, замыкая «порочный круг» [7, 15, 18, 23].

Как показали исследования, у молодых мужчин [4] клинические симптомы хронических заболеваний печени в большинстве случаев немногочисленны, а у половины пациентов — отсутствуют. На наличие гепатита указывают повышенные показатели аланинаминотрансферазы (АлАТ), но и нормальные показатели ее не гарантируют отсутствие изменений в печени. При вирусных гепатитах В и С, протекающих латентно, наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеет определение ДНК вирусов, идентифицированное методом ПЦР.

Клинические и биохимические проявления хронического гепатита имеют общий характер, неспецифичны для отдельных нозологических форм, обычно отражают тяжесть и активность поражения печени [8, 12, 18] и косвенно — других органов.

Специфика лечения хронических гепатитов, кроме вирусных (интерферонотерапия), мало отличается для различных нозологических форм. Лечебные мероприятия в основном направлены на коррекцию метаболических нарушений и восстановление функции печени. Поэтому гепатопротекторы занимают важное место в лечении хронических заболеваний печени.

К гепатопротекторным препаратам относят группу лекарственных средств с различными механизмами действия, направленными на нормализацию функциональной активности печени, потенцирование репаративно-регенеративных процессов, восстановление гомеостаза и повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов [6].

К таким лекарственным средствам относятся биофлавоноидные препараты природного происхождения. Более 200 лет с этой целью применяют различные препараты, изготовленные из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*). В последние годы из нее выделено много компонентов, из которых гепатопротекторными свойствами обладают силибинин, силиданин и силикристин. На рынке Украины имеется много лекарственных форм, содержащих силимарин, в состав которого входят все 3 указанных компонента, но среди них только препарат «Легалон» компании «Madaus» содержит наибольшее количество силибинина (до 80%) с наибольшей гепатопротекторной активностью.

Клиническая эффективность препарата объясняется наличием ряда специфических механизмов (рис. 1). «Легалон», содержащий в своем составе наибольшее количество силибинина, считается более эффективным гепатопротектором, имеющим широкий спектр воздействия на большую часть патогенетических механизмов хронических заболеваний печени. Как показали недавние исследования [7], в основе действия препарата лежит активация преимущественно сопряженного окисления (энерготропное и антигипоксическое действие), что обеспечивает антиоксидантный эффект. Однако высокие концентрации биофлавоноидов могут, наоборот, усиливать свободнорадикальное окисление.

Учитывая указанные цитопротективные свойства силимарина, нами была поставлена цель изучить сравнительную клиническую эффективность «Легалона» при включении его в стандартные комплексы лечения различных патологий печени (стеатогепатит, алкогольный, токсический и вирусные гепатиты, а также цирроз печени).

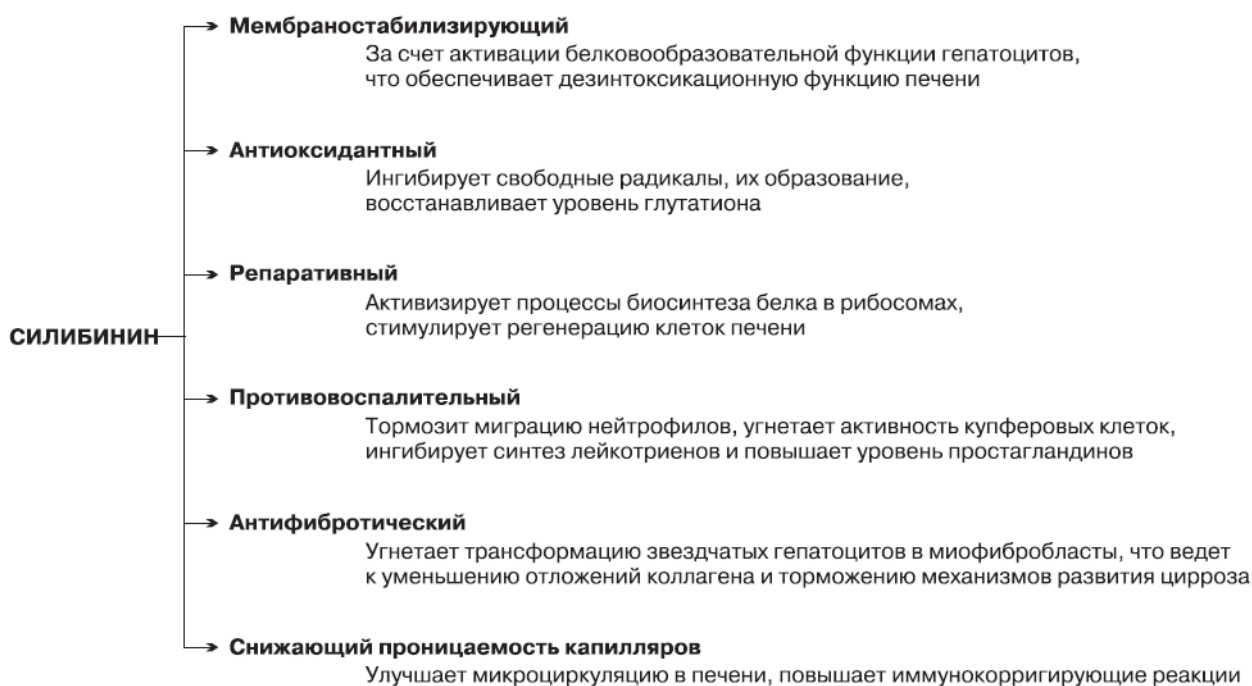


Рис.1. Механизмы действия «Легалон» (Madaus D-r Mengs, 2006)

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 103 больных в возрасте от 27 до 69 лет. Более половины (68 человек) составляли лица старше 50 лет. Среди них было 67 мужчин, 36 женщин. Все больные были разделены на 4 группы: страдающие неалкогольным стеатогепатитом — 31, алкогольным и токсическим гепатитами — 27, вирусными гепатитами — 28, циррозом печени — 17. Каждая группа, в свою очередь, была разделена на две подгруппы: основную и контрольную. Контрольная подгруппа получала стандартное лечение в виде диеты со стандартным набором фармацевтических средств, соответствующих нозологической форме заболевания печени. Основная группа на фоне стандартного лечения получала дополнительно «Легалон» в дозе 140 мг 3 раза в день в течение трех недель.

Больным стеатогепатитом назначали стандартное комплексное лечение — прием препаратов эссенциальных фосфолипидов α -липоевой кислоты и цитраргинина. Лица, страдающие токсическим и алкогольным гепатитами, получали эссенциальные фосфолипиды, цитраргинин, лактулозу, дезинтоксикационную терапию. Больные хроническими вирусными гепатитами, которым не проводилась противовирусная терапия, стандартно получали эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту, цитраргинин, витамин E.

Группе пациентов с циррозом печени назначали стандартную терапию в виде комплекса эссенциальных фосфолипидов, мочегонных (фуросемид, спиронолактон), лактулозы, энтеросорбента, α -липоевой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты. При поступлении всем больным проведено клиническое исследование, анализ крови (как общий, так и на печеночный комплекс с определением трансфераз, билирубина, щелочной фосфатазы и общего белка), ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы. Исследована кровь на маркеры вирусов гепатита В и С, а у больных вирусным гепатитом также определяли ДНК и РНК вирусов. Эти исследования, кроме показателей вирусной инфекции, повторены на 21-е сутки лечения с целью оценки его эффективности.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов клинического обследования больных в первые дни поступления показал, что наиболее частым синдромом при различных поражениях печени был астено-вегетативный (рис. 2). Он отмечен у 91 пациента (88,1%) в большей (47,5%) или менее выраженной степени (40,6%). Наиболее ярко (жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, раздражительность, нарушение сна) он проявлялся у больных алкогольным и токсическим гепатитом. С меньшими проявлениями и значительно реже (54,1%) астено-вегетативный синдром встречался у лиц со стеатогепатитом. В группах больных вирусными гепатитами и циррозом печени он отмечен у 85,6 и 82,3% соответственно. Синдром абдоминальной боли в виде жалоб на боли в правом подреберье (60%) или в эпигастрии (30%) встречался у 75 наблюдаемых нами больных (72,8%). Он почти с одинаковой частотой отмечен в группах больных алкогольным и токсическим гепатитом (77,7%), вирусным гепатитом (71,4%), а также при циррозе печени (76,4%) и значительно реже — у больных стеатогепатитом (18,9%). Более заметная интенсивность абдоминальной боли характерна для цирроза печени, при котором выраженные боли отмечены у 13 (76,4%) пациентов и умеренные — у 4 (1%). Довольно часто (у 84 больных, или 81,5%) отмечалось более или менее выраженное чувство тяжести в правом подреберье и в эпигастрии. Эти ощущения нередко сочетались с диспепсическими расстройствами в виде тошноты (27%), метеоризма (26,1%), чувства горечи во рту (22,3%).

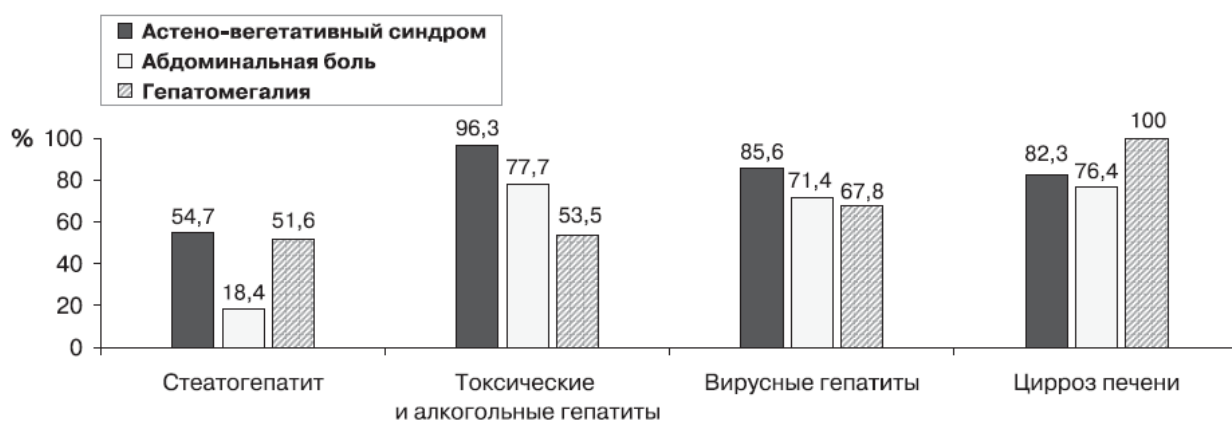


Рис.2. Основные клинические проявления при различных поражениях печени.

При пальпаторном обследовании живота у 62 (60,2%) пациентов отмечена болезненность в правом подреберье. У большинства из них она была умеренно выраженной. У 24 (23,3%) больных болезненность определялась в эпигастриальной области. Гепатомегалия выявлена у 65 (62,8%) пациентов, причем у большинства из них (31 человек, или 30,9%) нижний край печени находился у края реберной дуги, а у 12 (11,5%), он был еще ниже. Обращает на себя внимание тот факт, что среди больных стеатогепатитом 16 человек (51,6%) имели ожирение, а у 12 (38,7%) была избыточная масса тела. Индекс массы тела у этих лиц колебался от 28,5 до 32,5 кг/м², составляя в среднем (30,5 ± 2,2) кг/м². В то же время среди больных вирусным гепатитом и циррозом печени ожирение встречалось значительно реже (10,7 и 17,6% соответственно).

У 31 из 103 (30,1%) пациентов течение болезни было малосимптомным, в связи с чем они не обращались к врачу и соответственно не подвергались лабораторно-инструментальному обследованию.

Преимущественно это относится к больным неалкогольным стеатогепатитом. Даже такой диагноз, как хронический вирусный гепатит С, у 5 из 28 больных был установлен только на основании лабораторных исследований при отсутствии других жалоб, кроме

умеренного проявления астено-вегетативного синдрома. В связи с этим именно лабораторно-инструментальным методам исследования отводится ключевая роль в идентификации различных патологических состояний печени. Среди них выделяется ультразвуковой метод исследования (УЗИ). Простота и доступность УЗИ, привлекающая многих пациентов, позволили обнаружить у всех наблюдаемых больных изменения в печени и установить предварительный диагноз. Однако даже опытным специалистам по данным УЗИ печени не удается отличить стеатоз от стеатогепатита, когда к признакам жировой инфильтрации печени (увеличению печени, особенно ее левой доли, повышение эхогенности с затуханием сигнала, увеличение угла между передней и вентральной поверхностью больше 45°) присоединяется неоднородность структуры печени, уплотнение ее капсулы и стенок сосудов.

Решающее значение имели лабораторные показатели цитолитического синдрома, проявлявшегося повышением активности трансаминаз крови (табл. 1).

Уровень их в крови, свидетельствующий об активности воспалительного процесса в печени, был наиболее высоким у больных вирусным гепатитом. Так, концентрация АлАТ в сыворотке крови составляла в среднем $(2,1 \pm 0,19)$ МЕ/л, то есть в 3 раза превышала норму с колебаниями у отдельных лиц от 0,76 до 6,1 МЕ/л. Повышение активности аспартатамино-трансферазы (АсАТ) в крови также было более заметным у больных вирусными гепатитами (см. табл. 1).

При циррозах печени средний уровень АлАТ составлял $(0,72 \pm 0,09)$ МЕ/л с колебаниями у отдельных лиц от 0,54 до 97 МЕ/л, что указывало на снижение активности воспалительного процесса, несмотря на более высокую степень поражения печени. Аналогичная картина наблюдалась в отношении показателей АсАТ и щелочной фосфатазы.

Что касается уровня билирубина в крови, как важнейшего индикатора и показателя холестаза, то содержание общего билирубина было наиболее высоким у больных циррозом печени — в среднем $(28,5 \pm 3,9)$ мкмоль/л, а менее заметным его повышение было у лиц с вирусным гепатитом ($(25,6 \pm 2,4)$ мкмоль/л).

Однако уровень прямого билирубина был выше у больных вирусным гепатитом и стеатогепатитом (соответственно $(6,3 \pm 0,17)$ и $(4,2 \pm 0,09)$ мкмоль/л), нежели у лиц с циррозом печени ($(1,3 \pm 0,15)$ мкмоль/л). Таким образом, клинические, инструментальные и лабораторные исследования показали, что только комплексная оценка их результатов позволяет провести дифференциальный диагноз между различными поражениями печени. Они также могут быть использованы как критерии оценки эффективности лечения гепатопротектором «Легалон», включенным в комплекс лечения упомянутых заболеваний.

Таблица 1. Биохимические показатели крови у больных хроническим диффузным заболеванием печени, получавших в комплексе лечения «Легалон».

Группа	День исследования	АлАТ, МЕ/л	АсАТ, МЕ/л	ЩФ, МЕ/л	Билирубин, мкмоль/л		Общий белок, г/л
					общий	прямой	
Неалкогольный стеатогепатит (n = 20)	1-й	1,31 ± 0,12	0,55 ± 0,08	1,37 ± 0,14	16,3 ± 1,1	4,2 ± 0,09	69,3 ± 2,5
	21-й	0,43 ± 0,09	0,34 ± 0,06	0,85 ± 0,07	12,6 ± 1,4	2,3 ± 0,03	78,8 ± 2,1
Контроль (n = 11)	21-й	0,69 ± 0,11	0,50 ± 0,08	0,86 ± 0,12	13,3 ± 1,03	2,3 ± 0,02	70,8 ± 2,9
Алкогольный и токсический гепатиты (n = 18)	1-й	1,43 ± 0,07	0,58 ± 0,09	1,33 ± 0,11	14,9 ± 1,8	1,5 ± 0,03	71,6 ± 3,7
	21-й	0,67 ± 0,11	0,35 ± 0,08	0,8 ± 0,08	9,93 ± 1,3	0,5 ± 0,02	70,6 ± 2,9
Контроль (n = 9)	21-й	1,01 ± 0,13	0,41 ± 0,07	1,14 ± 0,09	10,8 ± 1,1	1,0 ± 0,01	70,4 ± 3,1
Вирусный гепатит (n = 19)	1-й	2,1 ± 0,19	0,94 ± 0,11	1,93 ± 0,09	25,6 ± 2,4	6,3 ± 0,13	69,4 ± 2,7
	21-й	1,55 ± 0,14	0,81 ± 0,09	1,94 ± 0,11	21,3 ± 2,0	4,1 ± 0,08	70,5 ± 3,1
Контроль (n = 9)	21-й	2,0 ± 0,15	0,90 ± 0,07	1,96 ± 0,08	24,5 ± 1,0	6,0 ± 0,11	69,6 ± 2,5
Цирроз печени (n = 11)	1-й	0,72 ± 0,09	1,61 ± 0,12	0,76 ± 0,07	28,5 ± 3,9	1,3 ± 0,15	68,4 ± 4,1
	21-й	0,67 ± 0,07	1,22 ± 0,13	1,04 ± 0,14	13,5 ± 2,7	2,0 ± 0,07	70,5 ± 5,0
Контроль (n = 6)	21-й	0,69 ± 0,09	1,40 ± 0,1	0,94 ± 0,09	26,3 ± 2,5	2,1 ± 0,07	58,4 ± 4,2

Анализ результатов исследования больных, принимавших «Легалон», показал, что включение его в состав комплексной терапии различных заболеваний печени обеспечивает положительную динамику клинических проявлений заболевания и лабораторных показателей, отражающих функцию печени. Так, в группе лиц, получавших лечение по поводу стеатогепатита, клинические проявления значительно уменьшались уже к концу первой недели лечения: жалобы на абдоминальную боль прошли у 30% больных против 18,2% в контрольной группе и были полностью купированы к концу второй недели (табл. 2). Тяжесть в правом подреберье, беспокоившая до лечения 70% больных, к концу второй недели сохранилась у одного больного (5%), тогда как в контрольной группе — у 11,1%. Проявления диспепсического синдрома значительно уменьшились в течение первой недели лечения. Астено-вегетативные проявления сохранились к концу второй недели лишь у 15% больных против 27,2% в контрольной группе и в конце лечения не обнаруживались. К этому времени лишь у одного больного контрольной группы сохранилась болезненность при пальпации нижнего края печени. Об успешном лечении стеатогепатита свидетельствует нормализация показателей трансаминаз в сыворотке крови (см. табл. 1). К концу второй недели лишь у двух больных уровень АлАТ не нормализовался полностью, составляя соответственно 0,88 и 0,76 МЕ/л при верхней границе нормы 0,72 МЕ/л. В то же время средний показатель АлАТ в контрольной группе больных был на 0,37% выше — (0,69 ± 0,11) против (0,43 ± 0,09) МЕ/л.

У больных алкогольным и токсическим гепатитами также получены положительные результаты комплексного лечения, включающего «Легалон». Абдоминальная боль у больных основной группы прошла к концу второй недели, в то же время у одного больного контрольной группы умеренная боль и чувство тяжести в правом подреберье сохранились к концу лечения, но при этом они проявлялись в меньшей степени. До трех

недель у некоторых больных (16,3%), получавших «Легалон», сохранялось чувство общей слабости, в то время как в контроле — у 33,3% больных. Биохимические показатели цитолитического синдрома у большинства пациентов, получивших «Легалон» (88,8%), нормализовались к концу второй недели, в то время как в контрольной группе они были выше нормы — $(1,01 \pm 0,13)$ против $(0,67 \pm 0,11)$ МЕ/л.

Что касается группы больных хроническими вирусными гепатитами, не получавших специальную противовирусную терапию, но принимавших комплекс гепатопротекторных препаратов («Легалон», «Глутаргин», эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту и витамин Е), то у них наблюдалась также более выраженная положительная динамика (см. табл. 1 и 2). По сравнению с контрольной группой абдоминальный болевой синдром более заметно уменьшился у больных, получавших «Легалон», к концу второй недели лечения (31,5% против 55,5% в контроле). Хотя непостоянная тупая боль в правом подреберье даже через 3 недели лечения беспокоила 10,4% пациентов основной группы и 22,2% — контрольной. Чувство тяжести в правом подреберье сохранилось у 15,8% пациентов основной группы и у 33,3 — контрольной, астено-вегетативный синдром — соответственно у 10,4 и 33,3%, умеренная гепатомегалия — у 15,7 и 33,7%. Нижний край печени у большинства больных контурировался на уровне реберной дуги, у 2 пациентов — выступал ниже ее на 1—2 см.

Таблица 2. Динамика клинических показателей у лиц с различными хроническими диффузными заболеваниями печени, в комплекс лечения которых включали «Легалон».

Группа	Абдоминальная боль				Чувство тяжести в правом подреберье и эпигастрии				Тошнота			Метеоризм			Чувство общей слабости				Гепатомегалия			
	1-й	7-й	14-й	21-й	1-й	7-й	14-й	21-й	1-й	7-й	14-й	1-й	7-й	14-й	1-й	7-й	14-й	21-й	1-й	7-й	14-й	21-й
Алкогольный и токсический гепатиты (n = 18)	10 55,5%	5 24,7%	1 5,5%	—	18 100%	10 55,5%	2 11,1%	1 —	3 16,6%	1 5,5%	—	5 27,7%	4 22,2%	1 5,5%	16 88,8%	8 44,4%	3 16,3%	—	10 55,5%	8 44,4%	3 16,6%	1 —
Контроль (n = 9)	4 44,4%	3 33,3%	1 11,1%	1 11,1%	9 100%	6 66,6%	2 22,2%	1 11,1%	1 11,1%	1 11,1%	—	3 33,3%	3 33,3%	1 11,1%	7 77,7%	6 66,6%	3 33,3%	1 11,1%	5 55,5%	5 55,5%	3 33,3%	1 11,1%
Неалкогольный стеатогепатит (n = 20)	10 50%	4 20%	1 5%	—	14 70%	4 20%	1 5%	—	2 10%	—	—	4 20%	—	—	10 50%	6 30%	3 15%	—	12 60%	8 40%	2 10%	2 10%
Контроль (n = 11)	6 54,5%	4 36,3%	1 9,1%	—	8 72,5%	3 27,2%	1 9,1%	1 9,1%	2 18%	1 9,1%	—	2 18%	1 9,1%	—	6 54,5%	6 54,5%	3 27,2%	1 9,1%	5 45,5%	5 45,5%	3 27,2%	2 18,2%
Вирусный гепатит (n = 19)	15 72,1%	14 73,7%	6 31,5%	2 10,4%	17 89,5%	12 63,1%	6 31,5%	3 15,8%	4 20,1%	1 5,2%	1 5,2%	2 10,4%	—	—	16 84,2%	14 73,7%	5 26,3%	2 10,4%	10 62,5%	8 42,1%	7 36,8%	3 15,7%
Контроль (n = 9)	7 77,7%	7 77,9%	5 55,5%	2 26,2%	7 77,7%	7 77,7%	5 55,5%	3 33,3%	2 22,2%	1 11,1%	1 11,1%	1 11,1%	1 11,1%	—	7 77,7%	7 77,7%	4 44,4%	3 37,7%	7 77,7%	7 77,7%	5 55,5%	3 33,3%
Цирроз печени (n = 11)	10 90,9%	9 81,8%	4 26,3%	3 27,3%	9 86,8%	9 81,8%	5 45,4%	2 18,2%	3 27,7%	2 18,2%	1 9,1%	6 54,5%	4 36,3%	1 9,1%	10 90,9%	9 81,6%	7 63,6%	6 54,5%	7 63,6%	7 63,6%	6 54,5%	5 45,4%
Контроль (n = 6)	5 83,3%	5 83,3%	3 50%	2 33,3%	5 83,3%	5 83,3%	5 83,3%	2 33,3%	2 33,3%	1 16,6%	1 16,6%	3 50%	3 50%	1 16,6%	5 83,3%	5 83,3%	4 66,6%	4 66,6%	4 66,6%	4 66,6%	4 66,6%	3 50%

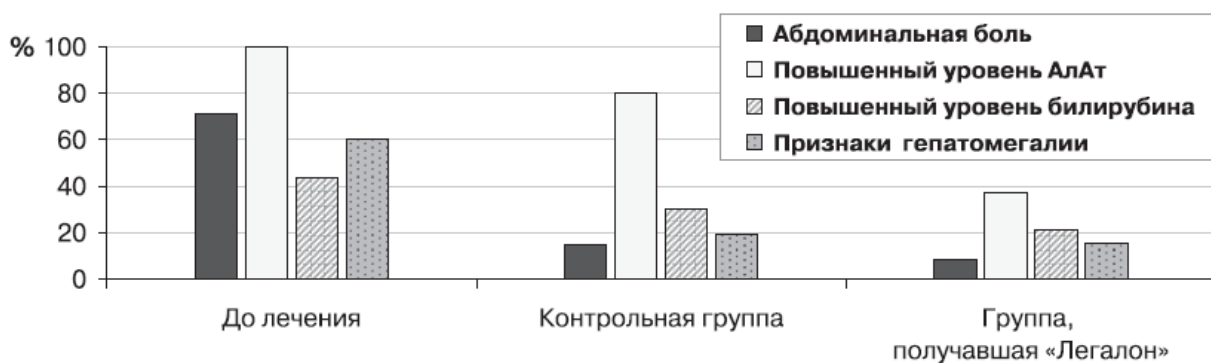


Рис. 3. Динамика основных клинико-лабораторных показателей у больных хроническим гепатитом, получавших «Легалон», в сравнении с контрольной группой.

Уменьшение клинических проявлений сопровождалось улучшением биохимических показателей крови. Уровень общего билирубина снизился в среднем до $(21,3 \pm 2,0)$ против $(24,5 \pm 1,0)$ мкмоль/л в контроле. Средний показатель трансаминаз через 3 недели оставался повышенным: АлАТ — $(1,55 \pm 0,4)$ МЕ/л с колебаниями у отдельных лиц от 0,68 до 5,4 МЕ/л, АсАТ — $(0,81 \pm 0,09)$ МЕ/л. В контрольной группе они были выше — соответственно $(2,0 \pm 0,15)$ и $(0,90 \pm 0,07)$ МЕ/л.

Таким образом, в результате комплексной терапии, включающей «Легалон», получено более заметное улучшение общего состояния и показателей функционального состояния печени больных. Однако у большинства больных этой группы они не достигли нормального уровня. Наиболее сложная ситуация отмечена в группе больных циррозом печени. В комплекс проводимой им терапии кроме «Легалона» входил адеметионин (сначала внутривенно по 800 мг/сут, а затем внутрь по 1200 мг) эссенциальные фосфолипиды, мочегонные, «Глутаргин», лактулоза, урсодезоксихолевая кислота и витамин Е. В результате проводимого лечения все больные отмечали субъективное улучшение в виде снижения интенсивности абдоминальных болей, улучшение сна, уменьшение слабости, метеоризма. Значительно уменьшились патологические проявления при объективном исследовании (см. табл. 2), такие как болезненность при пальпации живота, гепатомегалия и асцит. Следует отметить, что регресс проявлений цирроза печени и улучшение общего состояния больных были более заметными у лиц, принимавших в комплексе лечения дополнительно «Легалон». Однако спленомегалия сохранилась у всех больных, а у 4 — асцит. Нижний край печени у 9 пациентов основной группы и у 5 — контрольной выступал до 2—3 см ниже реберной дуги. Признаки портальной гипертензии сохранились у всех больных этой группы, о чем свидетельствовали результаты повторного УЗИ. Показатели АлАТ находились у большинства в пределах нормы, составляя в среднем в основной группе $(0,67 \pm 0,07)$ МЕ/л против $(0,69 \pm 0,09)$ МЕ/л в контроле. Оставался повышенным уровень АсАТ — $(1,22 \pm 0,13)$ против $(1,40 \pm 0,1)$ МЕ/л. Несколько повысилась концентрация щелочной фосфатазы — $(1,04 \pm 0,14)$ против $(0,94 \pm 0,09)$ МЕ/л. У всех больных, кроме одного пациента контрольной группы, уровень общего билирубина снизился до нормальных показателей, составляя в среднем $(13,5 \pm 2,7)$ против $(26,3 \pm 2,5)$ мкмоль/л. Таким образом, проведенное лечение больных циррозом печени, включающее «Легалон», дало положительный эффект.

Следует отметить, что применение препарата «Легалон» заметно улучшает как клинические, так и лабораторно-инструментальные показатели функции печени при различной патологии (рис. 3) по сравнению с контрольными группами пациентов. «Легалон» повышает эффективность лечения стеатогепатита, алкогольного и токсического гепатитов. Его гепатопротекторные свойства позволяют применять его в лечении вирусных гепатитов, а также цирроза печени, заметно улучшая течение этих заболеваний.

Выводы

1. Применение «Легалона» в лечении хронических заболеваний печени различного генеза является универсальным, так как позволяет охватить основные звенья патогенеза, оказывая мембраностабилизирующий, антиоксидантный, репаративный, противовоспалительный, антифибротический и другие эффекты.
2. Применение «Легалона» при различных заболеваниях печени заметно улучшает их клиническое течение, нормализует биохимические показатели, характеризующие синдромы цитолиза, холестаза.
3. Использование в лечении стеатогепатита, токсического и алкогольного гепатитов гепатопротекторных комплексов, включающих «Легалон», способствует обратному

развитию клинических и лабораторных показателей гепатита и их нормализации у большинства больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В в патологии человека // Клинич. фармакол. и терапия.— 2002.— № 11 (1).— С. 48—56.
2. Анохіна Г.А., Опанасюк Н.Д., Червак І.М. та ін. Легалон у профілактиці та лікуванні медикаментозних гетатитів // Здоров'я України.— 2007.— № 1 (58).— С. 1—3.
3. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 6.— С. 4—9.
4. Бацких С.Н., Хвостунова И.Н., Исаков В.А. и др. Особенности диагностики хронических заболеваний печени // Журн. гепатол.— 2004.— № 4.— С. 12—19.
5. Буеверов А.О., Маевская М.В. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения.— 2001.— № 1.— С. 16—18.
6. Дегтярџова И.И., Козачок М.М., Бойчак М.П. та ін. Ефективність лікування гепатопротекторами, антиоксидантами різного механізму дії хворих на хронічні токсичні гепатити // Гастроентерологія.— 2002.— вип. 33.— С. 107—114.
7. Игнатов В.А. Профибrogenные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 3.— С. 59—61.
8. Лукьянова Л.Д., Германов Э.Л., Лыско А.И. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов // Вестн. Рос. АМН.— 2007.— № 2.— С. 55—60.
9. Майер К.Т. Гепатит и последствия гепатита.— М.: Гэотар Медицина, 1999.— 432 с.
10. Степанов Ю.М., Доценко М.Я., Мірошніченко В.П. Рациональна гепатологія.— Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005.
11. Степанов Ю.М. Новые аспекты применения биофлавоноидов при заболеваниях печени // Здоров'я України.—2007.— № 7.— С. 69.
12. Харченко Н.В. Расторопша в лечении хронических заболеваний печени // Здоров'я України.— 2006.— № 23_24.— С. 37.
13. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J. et al. The natural history of non_alcoholic fatty liver disease: A population_based cohort study // Gastroenterology.— 2005.— N 129.— P. 113—121.
14. Bunout D., Hirszen S., Peterman M. et al. Estudio cohrtrolago sobre et efecto le la silimarina en la enfermedad hepatea alcolica // Rew. Med. Chil.— 1992.— Vol. 120.— P. 1370—1375.
15. Charles S. Liber (New York) performed an experimental firosis studi over 3 years in monkeys (baboons) // J. Clin. Gastroeterol.— 2003.— Vol. 37.— P. 336—339.
16. Dienl A.M. An update on nonalcoholic steatohepatitis // Annual AGA Spring Posgraduate course.— Session II: Liver. Program and alstracts of Digestive Discase Week.— 2000, May 20—24, San Diego (CA).
17. Funk M.L., Rosenberg D.M., Lok A.S. World_wide epidemiology of HBeAg_negative chronic hepatitis B and associated hrcore and core promoter variants // J. Viral Hepatitis.— 2002.— Vol. 9.— P. 52—61.
18. Khah M.H., Farrell G.C., Byth K. et al. Whien patients with hepatitis C develop liver complications // Hepatology.— 2000.—Vol. 31.— P. 513—520.
19. Leuscher U. Non_alcoholik steatohepatitis // Klinikum der Universitat Frankfurt am Main.— 2002.— S. 32.
20. Madaus A.G. Legolon (silymarin) user information.— Koln, Germany, 2001.
21. Matthews G.V., Nelson M.R. The management of chronic hepatitis B infection // Inf. J. Std AIDS.— 2001.— N 12.— P. 353—357.
22. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. The inapct jf steatosis on disease progression ond sustained treatment response in chronic hepatit C // J. Hepotol.— 2004.— P. 484—490.
23. Pessayre D., Manson A., Fromenty B. Non alcoholic steatohepatitis: ponential canses and pathogenic mechanime // Hepatology.— 2000.— P. 57—76.

24. Saller R., Meier R., Brigndi R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs*.— 2001.— Vol. 61 (14).— P. 235—2063.