

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ФИБРОЗОВ ПЕЧЕНИ.

Орлов Ю.В., Синячкин Д.А., Халимов Ю.Ш., Антушевич А.Е.

ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, кафедра военно-полевой терапии, 194175 Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17, тел. 89117457103; E-mail: orlov21021975@mail.ru.

Резюме.

Фиброз печени – это процесс образования соединительной ткани в печени вследствие ее повреждения. Являясь субстратом для развития основных осложнений цирроза печени (портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности) и, имея важное значение для формирования клинических проявлений болезни, фиброз не представляет собой самостоятельный патологический процесс, а входит в комплекс морфологических изменений при большинстве хронических заболеваний печени.

В настоящее время в экономически развитых странах ежегодно от хронических заболеваний печени, в том числе и от цирроза, погибают 350 тыс. человек. Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем и на фоне вирусных гепатитов В, С и D. Более редкие причины цирроза — болезни желчевыводящих путей, различные химические и лекарственные интоксикации. В лечении больных циррозом печени большая роль отводится базисной терапии, направленной на лечение заболеваний, которые привели к развитию цирроза, а также на купирование симптомов болезни и предупреждение осложнений. В то же время специфической терапии и эффективной профилактики развития хронических заболеваний печени в настоящее время не разработано. Существующие средства и схемы терапии не всегда оказываются эффективными и характеризуются большим количеством противопоказаний и побочных эффектов. Все эти обстоятельства определяют актуальность поиска новых гепатопротекторов имеющих различные формы введения (инъекционный и пероральный), которые позволят уменьшить продолжительность приема препарата и достичь эффекта за менее продолжительный период, воздействуя на патогенетические механизмы. На данный момент наиболее подходящими препаратами являются адеметионин (гептрал) и инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (моликсан).

Ключевые слова: токсический гепатит, фиброз печени, гепатопротекторы, гептрал, моликсан.

MODERN CONDITION OF TREATMENT PROBLEMS
TOXIC HEPATITIS AND FIBROSIS OF LIVER.

Orlov Yu.V., Sinyachkin D.A., Khalimov Yu.Sh., Antushevich A.E.

Summary.

Fibrosis of the liver is the process of formation of connective tissue in the liver due to its damage. Fibrosis being a substratum for the development of major complications of liver cirrhosis (portal hypertension and hepatic-cell insufficiency) and having great importance for the formation of clinical manifestations of the disease, is not an independent pathological process but enters into a complex of morphological changes in the majority of chronic liver diseases.

At present, in economically developed countries, 350 000 people die from chronic liver diseases, including cirrhosis. More often, cirrhosis develops against the background of prolonged alcohol intoxication and viral hepatitis B, C and D. The more rare causes of cirrhosis are biliary tract diseases, various chemical and drug intoxications. In the treatment of patients with liver cirrhosis, a major role is played by basic therapy of diseases that have led to the development of cirrhosis, as well as measures for relief of the disease symptoms and prevention of complications. At the same time, specific therapy and effective prevention of chronic liver diseases are not currently developed. Existing schemes of therapy are not always effective and are characterized by a large number of contraindications and side effects. All these circumstances determine the relevance of the searching for new hepatoprotectors with various forms of administration (injectable and oral), which may reduce the duration of drug administration and achieve the effect in a shorter period, by affecting pathogenetic mechanisms. At the moment, the most suitable drugs are ademethionine (heptral) and inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium (molixane).

Key words: toxic hepatitis, liver fibrosis, hepatoprotectors, heptral, molixane.

Ведение.

Фиброз печени – это процесс образования соединительной ткани в печени вследствие ее повреждения [Калиаскарова К.С., Баймагамбетова Ж.Б., Умурзакова Р.С., Сейдгапарова М.У., Жусупбек С.Ж., Шевченко С.А., Васильева В.В., Вишневская В.Н. Современные аспекты патогенеза вирусного фиброза печени. // Клиническая медицина Казахстана №2 (25) 2012 С.89-92.]. Аналогично процессу заживления повреждений кожи печень восстанавливается за счет депонирования коллагена и других компонентов матрикса, а также ремоделирования ткани. С течением времени этот процесс может привести к циррозу, при

котором нарушаются функции печени, возникает портальная гипертензия, печеночная недостаточность и рак печени.

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов воздействия на печень, развитие и хронизация процесса ее повреждения сопровождаются системными, во многом однотипными, эволюционно устоявшимися, однонаправленными структурными изменениями ткани органа. Триггерные механизмы, запускаемые различными этиологическими факторами, приводят к развитию некрвоспалительной реакции различной степени выраженности [Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. - М.:М- Вести, 2002. - 279 с., Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. и др. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005.- №2.- С.13-20.].

На определенной стадии развития воспаления к процессам клеточной инфильтрации и дистрофии присоединяется активация печеночных фибробластов (клеток Ито), которые начинают синтезировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Активация процессов фиброгенеза сопровождается, как правило, уменьшением признаков воспаления и приводит к нарушению структуры соединительнотканного каркаса печени, что во многом определяет функциональную несостоятельность последующих процессов регенерации паренхимы печени с развитием ложных долек и, в конечном счете, цирроза печени [Geller S.A. Hepatitis B and C // Clin. Liver. Dis. - 2002. - №6. - P.317-334.].

Фиброз печени долгое время считался пассивным и необратимым процессом, возникающим вследствие коллапса паренхимы и замещения ее соединительной тканью богатой коллагеном при хроническом повреждении. Являясь субстратом для развития основных осложнений цирроза печени (портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности) и, имея важное значение для формирования клинических проявлений болезни, фиброз не представляет собой самостоятельный патологический процесс, а входит в комплекс морфологических изменений при большинстве хронических заболеваний печени. Фиброз является результатом избыточного накопления внеклеточного матрикса (ВКМ), который присутствует в соединительной ткани всех многоклеточных организмах. Молекулы ВКМ могут быть сгруппированы в несколько классов, основными из которых являются коллаген, неколлагеновые гликопротеины, гликозаминогликаны, протеогликианы и эластин [Albanis E., Friedman S.L. Hepatic fibrosis Pathogenesis and principles of therapy // Clin. Liver. Disease - 2001. - №5. - P.315-334.].

В большинстве органов основу ВКМ составляют коллагены, особенно I и III типов, а также коллаген базальной мембраны IV типа. При циррозе их относительная концентрация в ткани печени может увеличиваться десятикратно, что ведет к нарушению обмена между синусоидами и гепатоцитами, вследствие развития склероза (капилляризации) синусоидов, и формированию порто-венозных шунтов. Эти изменения лежат в основе портальной гипертензии, обуславливающей развитие варикозного расширения вен пищевода и желудка, а также асцита. Кроме того, длительная стимуляция пролиферации гепатоцитов, в сочетании с измененным микроокружением ВКМ, предрасполагает к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [].

В качестве триггерных механизмов печеночного фиброгенеза, то есть, избыточного синтеза и накопления ВКМ, могут выступать различные стимулы, такие как гепатотропные вирусы, гепатотоксины, гипоксия, иммунные механизмы, дефекты метаболизма, холестаза и даже просто механический стресс. При острых заболеваниях печени, таких как саморазрешившийся вирусный гепатит, процессы фиброгенеза уравновешены процессами фибролиза, то есть, удаления избытка ВКМ при помощи протеолитических ферментов, наиболее важное значение среди которых имеют матриксные металлопротеиназы (ММП). При повторных повреждениях, наблюдающихся при хронических заболеваниях печени, данный баланс нарушается в пользу фиброгенеза, приводящего в итоге к фиброзу и циррозу [Marra F., Efsen E., Romanelli R.G. et al. Ligands of peroxisom proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells // Gastroenterology. - 2000.-№.119. - P. 466-478.].

Основную роль в продукции соединительной ткани в печени (ВКМ) играют звездчатые клетки (ЗК), расположенные в перисинусоидальном пространстве. Звездчатые клетки (клетки Ито, или ретиноидзапасающие клетки) находятся в тесной функциональной связи с гепатоцитами и макрофагами печени (клетками Купфера). В физиологических условиях клетки Ито (КИ) пребывают в состоянии покоя и представляют собой депо ретиноидов, в отсутствие повреждения печени они секретируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-10, который понижает уровень активности клеток Купфера (КК) [Gressner A.M., Weiskerhen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-(B as major players and therapeutic targets // J. Cell. Mol. Med. - 2006. - №10. - P.76-79.].

В результате повреждения гепатоцитов при различных патологических воздействиях, из разрушенных гепатоцитов выделяются различные биологически

активные вещества (БАВ), включающие перекиси и протеазы. Эти вещества активируют макрофаги печени, а также эндотелий синусоидов.

Активированные клетки в свою очередь, начинают секретировать БАВ, вызывающие активацию звездчатых клеток. К разряду подобных веществ относятся провоспалительные цитокины - интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α , перекиси, оксид азота, эндотелии, но главная роль в активации звездчатых клеток принадлежит тромбоцитарноактивирующему фактору (PDGF), активатору плазминогена, трансформирующему фактору роста (TGF β 1). Под их воздействием звездчатые клетки выходят из состояния покоя и претерпевают ряд превращений [Апросина З.Г. Аутоиммунный гепатит// Практическая гепатология. Под ред. Н.А. Мухина. - М., 2004.- С.101-105.].

Одно из последствий избыточной активации звездчатых клеток - нарастание выраженности портальной гипертензии. Звездчатые клетки расположены по ходу синусоидов. В процессе активации и превращения в миофибробласты, эти клетки накапливаются по ходу синусоидов и приобретают способность к частичному сокращению, что может приводить к нарастанию давления в синусоидах и усилению выраженности портальной гипертензии. Профиброгенный потенциал активированных ЗК и миофибробластов печени связан с их способностью синтезировать белки фиброзного матрикса (коллаген 1 типа, фибронектин, гиалуроновую кислоту) и компоненты, угнетающие распад фиброза [Сюткин В.Е. Современные представления о фиброзе печени // Гепатологический форум. - 2007.- №2. - С.3-7., Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K. et al. Roles of TGF- β in hepatic fibrosis // Front. Biosci.- 2002. - №7. - P. 793-807.].

На первом этапе (этапе инициации), покоящиеся ЗК под действием БАВ макрофагов и эндотелия утрачивают депо ретиноидов и начинают секретировать TGF β 1-фактор, который играет ключевую роль в развитии последующей аутоактивации ЗК. Под его воздействием они не только продолжают «активировать сами себя», но и приобретают способность мигрировать в участки воспаления.

Следующий этап - этап закрепления - сопровождается превращением ЗК в миофибробласты - клетки вытянутой формы, содержащие фибриллы альфа-актина (что придает им некоторую способность к сокращению). Эти клетки продолжают секретировать TGF β 1, а также способны к выработке внеклеточного матрикса печени. Миофибробласты приобретают способность к активному делению в участках воспаления [Асселла Т., Бойер Н., Гимонт М.К. При хроническом вирусном гепатите С фиброз печени ассоциирован с выраженностью некроза и воспаления, но не со стеатозом. // Гепатология.- 2003. -

№6. - С.50-55., Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // Гепатология. - 2005. -№ 1. - С. 4-7.].

По современным представлениям, развитие фиброза печени нельзя объяснить только избыточной продукцией компонентов внеклеточного матрикса, скорее оно связано с нарушением равновесия процессов образования и деградации компонентов внеклеточного матрикса.

Непосредственно ЗК вырабатывают активные вещества разнонаправленного действия, обладающие способностью как стимулировать рассасывание внеклеточного матрикса, так и подавлять этот процесс. Основными ферментами, вызывающими деградацию межклеточного вещества, являются матриксные металлопротеиназы (ММП), главным активатором которых служит белок плазмин [Armstrong G.L. et al. The past incidence of hepatitis virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States // Hepatology. - 2000. - № 38. - P.645-652., Poynard Th. Handbook of liver disease // Churchill Livingstone. - 2004. - P.52-56.].

По данным многих авторов, ЗК печени экспрессируют широкий спектр ММП и их активаторов, которые переводят предшественников ММП в активную форму. Кроме того, ЗК также вырабатывают специфические тканевые внутриклеточные металлопротеиназы (ТИМП). Выработка ММП и ТИМП тонко регулируется в соответствии с состоянием активации ЗК, что отражает перестройку внеклеточного матрикса в процессе хронического повреждения печени. На ранних стадиях ЗК печени вырабатывают ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9 и их активаторы, но не синтезируют ТИМП, что приводит к замене нормального матрикса субэндотелиальных пространств на коллаген. Напротив, полностью активированные ЗК прекращают вырабатывать ММП и переключаются на экспрессию ТИМП, что приводит к значительному снижению коллагенолитической активности в печени. Некоторые цитокины одновременно регулируют несколько функций фиброгенных клеток. Так, трансформирующий фактор роста- β , интерлейкин-1 и лептин поддерживают активацию ЗК, усиливают синтез коллагена и, в значительной степени, индуцируют ТИМП-1. Кроме того, трансформирующий фактор роста- β продлевает жизнь клеток [Абдурахманов Д.Е. Хронический гепатит В // Клиническая гепатология. - 2005. - №2. - С.20-28., Desment V.J. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth // J. Hepatology. - 2004. - №40.- P.860-867.].

Важность диагностики и оценки степени фиброза определяется теми функциональными и структурными последствиями, к которым приводит его развитие:

нарушение процессов обмена между гепатоцитами и кровью в синусоидах; шунтирование крови; возможность прогрессирования хронического заболевания печени в сторону цирроза; снижение эффективности лечебных мероприятий [Калинин А.В., Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. - М., 2002. - С.127-163., Armstrong G.L., Alter M.J., McQuillan G.M. et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: implication for the future burden of chronic liver disease in United States // Hepatology. - 2000. - №31. - P.777-782.].

В зависимости от локализации и распространения процесса различают следующие формы фиброза:

- веноулярный и перивеноулярный в центре долек и стенках центральных (печеночных) вен, характерен для хронического алкогольного гепатита, хронической сердечно-сосудистой недостаточности;

- перипортальный - вокруг гепатоцитов. Синтез коллагена осуществляется КИ, расположенными в пространстве Диссе, при их активации и трансформации в миофибробласты. Перипортальный фиброз наблюдается при хроническом вирусном гепатите и алкогольной болезни печени;

- септальный - возникает на месте мостовидных некрозов, например при вирусном гепатите. Образующиеся фиброзные септы соединяют соседние портальные тракты (порто-портальные септы) или портальные тракты и центральные вены (порто-центральные септы), что приводит к нарушению долькового строения печени;

- портальный и перипортальный фиброз - характерный признак хронического гепатита (вирусного, алкогольного, аутоиммунного). Клетки воспалительного инфильтрата, локализованные в портальных трактах, выделяют фибробласты и синтез ими коллагена;

- перидуктальный фиброз - концентрическое разрастание фиброзной ткани вокруг желчных канальцев разного калибра. Наблюдается при склерозирующем холангите;

- смешанный - самая частая форма фиброза, при которой в разных соотношениях представлены остальные формы фиброза [Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени // РМЖ. 2007. №1. С. 11, Afdhail N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // Am. J. Gastroenterol. - 2004. № 99. - P.1160-1174., Callewaert N., Van Vlierberghe H., Van Hecke A. et al. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glicomics // Nat. med. - 2004. - №10. - P.429-434.].

Таким образом, фиброз печени представляется сложным, многоступенчатым, эволюционно устоявшимся процессом в ответ на широкий спектр повреждающих факторов, важное место среди которых отводится вирусным гепатитам. На сегодняшний день существует ряд диагностических возможностей определения выраженности фиброза. Морфологическое исследование среди них признается «золотым стандартом». Однако, будущее остается за биохимическими и молекулярными методами, в перспективе открывающими не только новые пути неинвазивной диагностики фиброза, но и представляющими новые возможности воздействия на механизмы развития фибротического процесса [Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // Semin. Liver dis. - 2004. - №24.- P.3-20., Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histo-logical analysis with weight loss // Hepatology. - 2004.- №39. - P1647-1654., Ziolk M., Barget N., Sandrin L. et al. Correlation between liver elasticity measured by transient elastography and liver fibrosis assessed by morphometry in patients with HCV chronic hepatitis // J. Hepatol. - 2004. - №40. - P.136.].

В настоящее время в экономически развитых странах заболеваемость циррозом печени составляет около 20-40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растет. Ежегодно от хронических заболеваний печени, в том числе и от цирроза, погибают 350 тыс. человек. Среди причин смерти цирроз печени находится на девятом месте, составляя в структуре смертности 1,2 %. В большинстве случаев это люди в возрасте 50-60 лет, при этом заболевание чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3:1 [Баранова Е. Н. Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей // Тема диссертации и автореферата по ВАК 14.01.04, кандидат медицинских наук. Кемерово-2013г. С-144.].

Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем (по разным данным, от 40-50 до 70-80 %) и на фоне вирусных гепатитов В, С и D (30-40 %). Более редкие причины цирроза — болезни желчевыводящих путей, застойная сердечная недостаточность, различные химические и лекарственные интоксикации. Цирроз может развиваться и при наследственных нарушениях обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность α 1-антитрипсина), и окклюзионных процессах в системе воротной вены (флебопортальный цирроз). Первичный билиарный цирроз печени возникает без видимой причины. Приблизительно у 10-35 % больных этиология остается неясна [Белякин С. А. Смертность от цирроза печени как индикатор уровня потребления алкоголя в популяции / С. А. Белякин, А. Н. Бобров // Вестник Российской военно-

медицинской академии. — 2009. — Т. 3. — С. 189-194., Садовникова И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения / И. И. Садовникова // РМЖ. — 2003. — Т. 5. — № 2. — С. 32-38.].

В настоящее время в лечении больных циррозом печени большая роль отводится базисной терапии, направленной на лечение заболеваний, которые привели к развитию цирроза, а также на купирование симптомов болезни и предупреждение осложнений [Абдурахманов Д. Т. Противовирусная терапия и регрессия фиброза печени при хроническом гепатите В // Российский журнал гастроэнтер. гепатол. колопроктол. — 2010. — №1. — С. 14-20., Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 928 с.].

В то же время специфической терапии и эффективной профилактики развития циррозов печени в настоящее время не разработано. Существующие средства и схемы терапии цирроза печени не всегда оказываются эффективными и характеризуются большим количеством противопоказаний и побочных эффектов. Все эти обстоятельства определяют актуальность поиска новых гепатопротекторов и заставляют клиницистов искать новые дополнительные пути усиления существующих схем терапии, главным образом, за счет патогенетических средств.

Гепатопротекторные средства можно разделить по происхождению на несколько групп [Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обз. клин, фармакол. лек. тер. - 2005. - Т. 4, № 1 - С. 2-20.]:

1. Гепатопротекторы растительного происхождения, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды;
2. Фосфолипидные препараты;
3. Препараты животного происхождения (органопрепараты);
4. Гепатопротекторы — производные аминокислот;
5. Селеносодержащие препараты;
6. Препараты урсодегидрохоловой кислоты;
7. Синтетические препараты;
8. Препараты других групп;

Гепатопротекторы различаются механизмом действия: некоторые из них, обладая антиоксидантной активностью, тормозят ПОЛ; другие связывают токсины и переводят их в менее токсичные или неактивные формы; третьи являются антигипоксантами; четвертые стимулируют синтез нуклеотидов. Но все они в той или иной мере, устраняют повреждения гепатоцитов, восстанавливая их детоксицирующую и синтетическую

функции [Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // Фарматека. — 2004. — № 4. — С. 45-55.].

Биофлавоноидные гепатопротекторы.

В 1969 году из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.) была выделена группа флавоноидных соединений, оказывающих гепатотропное действие. Эта группа соединений была обозначена как силимарин (Silimarin). Силимарин является действующим веществом препаратов под коммерческими названиями: гепадебтал, гепарсил, карсил, легалон, лепротек, силарин, силген, силегон, силибор, силимарин, соматрон, флавобион и/др. Он также входит в состав комбинированных препаратов гепабене, гепатофальк-планта, сибектан, галстена.

Гепатопротекторное действие силимарина обусловлено его антиоксидантными, мембраностабилизирующими и стимулирующими репаративный потенциал печеночных клеток свойствами [Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени//Русский мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 5. — С. 248-250.]. К ним относятся:

1. Защита биологических мембран от токсинов в результате ингибирования их захвата гепатоцитами, стабилизации клеточных мембран и включения в них фосфолипидов (репарация мембран);
2. Повышение обезвреживающей функции гепатоцитов, связанное с увеличением пула глутатиона в гепатоците и возрастанием активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков (в частности супероксиддисмутазы);
3. Антиоксидантное действие, обусловленное связыванием свободных радикалов, торможением реакций избыточного перекисного окисления липидов в результате ингибирования фермента липооксигеназы, снижения содержания малонового диальдегида и уменьшения расхода глутатиона;
4. Антифибротическое действие, связанное с влиянием на трансформирующий фактор роста, а также с повышением клиренса свободных радикалов и непосредственным подавлением синтеза коллагена;
5. Повышение белково-синтетической функции печени;
6. Ингибирование синтеза холестерина в результате уменьшения активности микросомальной гидроксил-СоА-редуктазы;
7. Противовоспалительное и иммуномоделирующее действие, обусловленное уменьшением активности макрофагальных клеток, участвующих в презентации антигенов

[Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Русский мед. журн. — 2003. — Т. 11, Ns 5. — С. 291-296.].

В последние годы у силимарина обнаружены противоопухолевые свойства, обусловленные его способностью угнетать циклооксигеназу и липо-оксигеназу, активность которых повышается при злокачественных новообразованиях печени, толстого кишечника, поджелудочной, молочной желез, легких, кожи и мочевого пузыря [Cuendet M., Pezzuto M. The role of cyclooxygenase and lipoxygenase in cancer chemoprevention//Drug metabol. Drug interact. —2000. —N 17. —P. 109-157.].

Из солянки холмовой получен гепатопротектор лохеин. В экспериментальных исследованиях показано, что терапевтическая активность солянки холмовой обусловлена благоприятным влиянием на метаболические процессы в печени. Экстракт растения является ингибитором свободнорадикального окисления (СРО), усиливает антирадикальную защиту липидов, а также способствует сохранению основного компонента клеточных мембран — фосфатидилхолина. Гепатопротективное действие лохеина подтверждено в клинике при хроническом активном гепатите и хроническом персистирующем гепатите вирусной и алкогольной этиологии. Лохеин дает более выраженный по сравнению с карсилем эффект в отношении основных клинических проявлений хронического гепатита [Белобородова Э.И., Саратиков А. С., Венгеровский А.И., Шаловой А.А. //Клин, мед.— 2000. — Т. 78, Ns 6. - С. 56-57.].

Хофитол — экстракт свежих листьев артишока полевого, основными составными частями которого являются кофеоловая и хининовая кислоты, флавоноиды, а также витамины и ряд важных микроэлементов. Механизм действия хофитола многокомпонентный: стабилизация мембран гепатоцитов и улучшение антитоксической функции печени за счет антиоксидантных свойств, снижение уровня холестерина за счет холеретического усиления элиминации и снижения внутрипеченочного синтеза, Нормализация состояния тиолдисульфидной системы и увеличение содержания сульфгидрильных групп (способствует образованию НАДФ-2, что свидетельствует о повышении синтеза белка). Кроме гепатопротективного и желчегонного действия препарат обладает диуретическим эффектом, снижает содержание мочевины в крови [Минушкин О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени //Лечащий врач. — 2002-№6.-С. 55-58., Широкова Е.Н., Ешану В.С., Ивашкин В.Т. Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита//Росс, журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. —2004-Т. 14, Ns 2. - С. 74- 77.].

Лив.52 в своем составе содержит экстракты лекарственных растений, широко используемых в традиционной медицине многих стран (цикорий обыкновенный, каперсы колючие, тысячелистник обыкновенный, кассия западная, терминалия аржуна, паслен черный и тамарикс гальский). Лив.52 защищает паренхиму печени от токсических воздействий, усиливая внутриклеточный обмен веществ и стимулируя регенерацию. Мембраностабилизирующий эффект препарата обусловлен стимуляцией биосинтеза протеинов и фосфолипидов, нормализацией активности Na^+/K^+ -АТФ-азы [Rala S.K., Gopumadhavan S., Venkataranganna M. V. et al. Protective effect of Liv.52 on Na^+/K^+ -ATPase activity in paracetamol-induced hepatotoxicity// *Medicine Update*. — 2002, — N 10.—P. 53-56.], а антиоксидантный — увеличением уровня эндогенных токоферолов, глутатиона и других клеточных антиоксидантов. Лив.52 повышает активность цитохрома P 450 и ацетальдегиддегидрогеназы, способствующей элиминации алкоголя и снижению его токсического воздействия на организм. Препарат оказывает выраженное желчегонное действие (холеретическое и холекинетическое), уменьшает литогенные свойства желчи, способствует достоверному снижению уровней α -холестерина, (β -липопротеидов и триглицеридов в сыворотке крови [Бычкова О.Ю., Савченко В.Н., Томина Е.Е., Картвелишвили А.Ю. Клиническая фармакология гепатотропных препаратов // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «медицина»*. - № 22 (975) / 2011, Гальченко О. Е., В. А. Морозова, А. Р. Бабаева//Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени// *Лекарственный Вестник* № 2 (58) 2015 Том 9, С. 7-17.].

Фосфолипидные гепатопротекторы.

К числу наиболее широко употребляемых гепатопротекторов относятся препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (EPL). EPL представляют собой высокоочищенный экстракт из бобов сои. Основным его компонентом является полиненасыщенный фосфатидилхолин — 1,2-дидолинолеил- фосфатидилхолин (DLPC). На долю DLPC приходится 40-52% от общего количества фосфатидилхолинов, входящих в состав EPL. В этом состоит существенное отличие EPL от фосфолипидов, содержащихся в мембранах организма человека, где преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты. Это химическое отличие определяет терапевтическое преимущество EPL перед другими фосфолипидами [Бычкова О.Ю., Савченко В.Н., Томина Е.Е., Картвелишвили А.Ю. Клиническая фармакология гепатотропных препаратов // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «медицина»*. - № 22 (975) / 2011,

Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 40-47.].

Предполагается, что замедление под влиянием EPL скорости, образования фиброза печени, вызванного токсическими агентами, и ускорение регрессии предсуществующего фиброза частично обусловлены уникальной способностью основного компонента EPL (DLPC) активировать коллагеназу липоцитов. Такая способность не была выявлена ни у одной другой фосфатидилхолиновой молекулы [Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — № 2. — <http://www.mtu-net.ru/rmvesti>.].

Эссенциальные фосфолипиды являются действующим началом ряда препаратов: эссенциале, эсливер, липофен, липофарм Н и других.

Новым фосфолипидным гепатопротектором, созданным в Сибирском медицинском университете, является эплир. Препарат представляет собой фракцию полярных липидов озерного илового осадка, содержащую фосфолипиды, сульфолипиды, тетратерпеноидные пигменты и желчные кислоты. Входящие в состав препарата тиолы являются предшественниками в синтезе глутатиона. Под влиянием эплира улучшается экскреторная функция печени, усиливается конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой и, таким образом, интенсифицируется его обезвреживание. В клинических исследованиях показана эффективность эплира при остром и хроническом гепатитах токсической, алкогольной и лекарственной этиологии, однако на практике его применяют преимущественно при хронических гепатитах [Гальченко О. Е., В. А. Морозова, А. Р. Бабаева//Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени// Лекарственный Вестник № 2 (58) 2015 Том 9, С. 7-17.].

Препараты животного происхождения.

Среди гепатопротекторных средств есть препараты животного происхождения. Преимущественно это экстракты или гидролизаты ткани печени (органопрепараты), содержащие разнообразные высокомолекулярные компоненты, а нередко — и низкомолекулярные вещества. Некоторые из них обладают ферментативной активностью. Механизм действия органопрепаратов комплексный, включающий прямое и опосредованное активирующее влияние на процессы регенерации. Активация синтеза белка препаратами животного происхождения может осуществляться за счет действия входящих в них веществ пептидной или нуклеиновой природы, обладающих

соответствующими репарирующими свойствами. В механизме репаративного действия некоторых препаратов определенное значение имеет включение их компонентов в синтезируемые соединения [Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // Фарматека. — 2004. — № 4. — С. 45-55.]. К средствам животного происхождения относятся сирепар, витогепат, вигератин, тропофар и гепатосан. Из отечественных препаратов в первую очередь следует выделить гепатосан — препарат, получаемый из печени животных в результате сублимационной сушки. Считают, что попадая в организм человека, клетки печени оживают и начинают работать как гепатоциты на уровне кишки. Этот эффект зарегистрирован в ходе изучения короткоцепочных жирных кислот. Ростовые факторы, распавшиеся в кишечнике, всасываются и оказывают действие на уровне печеночной клетки. Гепатосан оказывает метаболическое и мембраностабилизирующее действия. Максимально эффективен препарат у больных с патологией печени в стадии цирроза. У этой группы больных он должен использоваться продолжительно, при этом уменьшается всасывание метаболитов толстокишечной микрофлоры и постепенно уменьшаются явления энцефалопатии [Минушкин О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени //Лечащий врач. —2002-№6.-С. 55-58.].

Гепатопротекторы - производные аминокислот.

В последние годы в гастроэнтерологии, наркологии и психиатрии нашел широкое применение препарат гептрал. Его активным компонентом является S-аденозил-1-метионин (адеметионин) — физиологический субстрат многих биологических реакций, эндогенно синтезируемый из метионина и аденозина [Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. // Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. // Клинические перспективы гастроэнтерологии гепатологии 2010; 9 (1):3-10.].

Адеметионин — универсальный субстрат, уступающий в разнообразии реакций только АТФ. Он выступает в качестве необходимого структурного элемента, по крайней мере, в трех важных биохимических цепочках: трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании [Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. —Т. 12, Ns 1. — С. 84-87.].

К числу наиболее важных реакций адеметионин- зависимого трансметилирования относится синтез фосфолипидов (ФЛ). ФЛ — основные строительные компоненты

клеточной мембраны, которые вместе с холестерином обуславливают ее текучесть. В свою очередь мембранная текучесть определяется соотношением ФЛ и холестерина — чем больше ФЛ, тем выше текучесть. Кроме того, зависимое от адеметионина метилирование ФЛ усиливает поляризацию, вызывая их непрерывный переход с внутреннего слоя мембраны на внешний, что также увеличивает ее текучесть. Текучесть мембран гепатоцитов является ключевым фактором в регулировании образования желчи. Нарушение функционирования мембран в ряде случаев сопровождается синдромом внутрипеченочного холестаза. Процесс метилирования ФЛ влияет на функцию Na^+/K^+ -АТФ-азного насоса, обеспечивающего транспорт желчных кислот. Нарушение метилирования фосфолипидов ведет к уменьшению активности Na^+/K^+ -АТФ-азного насоса, изменению электрохимического потенциала мембраны и нарушению транспорта желчных кислот.

Второй тип метаболических реакций, в которых принимает непосредственное участие адеметионин — реакции транссульфурирования, одной из них является синтез глутатиона — одного из наиболее важных детоксицирующих агентов. Снижение его уровня в печени, возникающее при ее хронических заболеваниях, приводит к снижению защищенности гепатоцитов от свободных радикалов, эндогенных и экзогенных веществ. Другой метаболит адеметионина — таурин — также играет важную роль в детоксицирующей функции печени. Таурин вовлечен в процесс конъюгации желчных кислот. Поскольку конъюгирование желчных кислот с таурином способствует увеличению растворимости, снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных желчных кислот в гепатоцитах.

Наконец, третья реакция (аминопропилирование) — имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов) [Юрьев К.Л. // Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. // Украинский медицинский журнал №1 (87) I - II - 2012 г.: С 61-69.].

Гепатопротектор глутаргин представляет собой соль двух аминокислот — аргинина и глутаминовой кислоты. В механизме действия препарата основная роль принадлежит его способности связывать эндогенный аммиак, накапливающийся в избыточных (токсических) концентрациях при нарушении детоксицирующей функции печени. Нейтрализация аммиака глутаргином осуществляется путем активации двух ключевых биохимических процессов — превращения аммиака в мочевины в орнитинном цикле мочевинообразования (цикл Кребса-Генселейта) и его связывания с

глутаминовой кислотой с образованием глутамина. Другие механизмы действия глутаргина включают стабилизацию клеточных мембран гепатоцитов, нормализацию перекисного окисления липидов, повышение энергообеспечения гепатоцитов, стимуляцию репаративных процессов в клетках печени, восстановление активности изоферментов системы цитохрома Р 450, нормализацию процессов желчеобразования и желчеотделения [Бабах О.Я. // Consilium Medicum. — 2001. — Экстра выпуск. — С. 11-14., Гальченко О. Е., В. А. Морозова, А. Р. Бабаева//Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени// Лекарственный Вестник № 2 (58) 2015 Том 9, С. 7-17., Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // Фарматека. — 2004. — № 4. — С. 45-55.].

Препараты селена.

Глутатионовая система защиты клетки от СРО обеспечивается специальными ферментами: глутатионпероксидазой, глутатионредуктазой и глутатион-S-трансферазой. Ведущую роль в инактивации липидных гидроперекисей большинство авторов приписывают глутатионпероксидазе (ГП). ГП состоит из 4-х субъединиц, каждая из которых содержит селен (Se) в виде селеноцистеинового остатка. Недостаточное поступление Se с пищей приводит не только к уменьшению его уровня в крови и органах, но и к падению активности ГП в них, а также к инициации ПОЛ. Отсюда следует, что поддержание физиологического уровня данного микроэлемента гарантирует стационарный уровень СРО. Из селенсодержащих препаратов на сегодняшний день многосторонне изучен селенит натрия. Однако эти исследования носят преимущественно экспериментальный и эпизодически клинический характер. Сложность применения препаратов, содержащих селен, обусловлена необходимостью учета селенового статуса организма, уровня поступления витаминов А и С, которые способствуют усвоению селена, его транспорту и утилизации в ферменте [Бычкова О.Ю., Савченко В.Н., Томина Е.Е., Картвелишвили А.Ю. Клиническая фармакология гепатотропных препаратов // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «медицина». - № 22 (975) / 2011, Гальченко О. Е., В. А. Морозова, А. Р. Бабаева//Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени// Лекарственный Вестник № 2 (58) 2015 Том 9, С. 7-17.].

Препараты урсодеоксихолевой кислоты.

Нарушение функций печени часто сопровождается холестаазом, этиология и механизмы развития которого многофакторны. Так, гепатоцеллюлярный и

каналикулярный холестаза могут быть обусловлены вирусным, алкогольным, лекарственным, токсическим поражениями, застойной сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями [Минушкин О.Н. Галстена в лечении некоторых заболеваний печени и желчных путей // Клиническая медицина, 2001—Т. 79, №12.-С. 38-41.].

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза холестаза, в настоящее время широко используется урсодеооксиголевая кислота (УДХК) - вещество, относящееся к группе гидрофильных желчных кислот, обладающее выраженными антихолестатическими и гепатопротекторными свойствами. Механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены. Наиболее вероятными представляются цитопротективный и холеретический эффекты вследствие: вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот [Буеверов А.О. //Болезни органов пищеварения. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 16-18.]; стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca^{2+} зависимой α -протеинкиназы, который, в свою очередь, уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индукции бикарбонатного холереза, за счет чего усиливается выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник [Ивашкин В.Т., Иноземцев С.А., Кузьмичев В.Л. и др. // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 1. — С. 41-46.].

Синтетические препараты.

Среди синтетических гепатопротекторов обращают на себя внимание синтетические аналоги фермента супероксиддисмутазы (СОД) (эрисод, орготеин и др.), и препараты, созданные на основе координационных соединений. Известно, что для проявления биологической активности металлоферментов существенным является тип связи металла с белком и его пространственная конфигурация. Так, связь меди в СОД осуществляется за счет комплексообразования с атомами азота, являющимися активными лигандами. Именно главные принципы лигандообразования, как одно из направлений моделирования ферментных систем, послужили обоснованием для создания препарата антраль.

Антраль получен на основе координационного соединения алюминия с аминокислотой. Он отличается выраженной антиоксидантной активностью, обеспечивающей гепатозащитный эффект. Механизм антиоксидантного действия антраля обусловлен, вероятно, как свойствами входящего в его состав металла, так и фармакологической активностью N-фентраниловой кислоты. Наряду с антиоксидантной активностью, антраль проявляет капилляроукрепляющее, антиэкссудативное,

анальгезирующее действие [Гальченко О. Е., В. А. Морозова, А. Р. Бабаева//Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени// Лекарственный Вестник № 2 (58) 2015 Том 9, С. 7-17.].

Препараты других групп.

В регуляции метаболических процессов в печени существенная роль принадлежит α -липоевой (тиоктовой) кислоте. Последняя в качестве кофермента участвует в углеводном и белковом обмене, является одной из важных составляющих в реакциях окислительного декарбоксилирования α -кетокислот, включая превращение пировиноградной кислоты в ацетил-КоА. В сложном процессе окисления липоевой кислоты, в итоге, образуется три молекулы АТФ, что существенно увеличивает энергетический потенциал клетки. Липоевая кислота участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и, тем самым, предупреждает развитие жировой дистрофии печени. Липоевая кислота является важной составной частью антиоксидантной системы, она участвует в реакциях восстановления аскорбата в аскорбиновую кислоту (тиоловый цикл), витамина Е и генерации убихинона Q10, которые являются ведущими компонентами антиоксидантной защиты организма [Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. //Фарматека. — 2003. — Ns 10. — С. 47-52.].

В настоящее время препараты тиоктовой кислоты (оригинальный препарат тиоктацид) используются в эндокринологии, неврологии и значительно реже, чем это необходимо, в гепатологии [Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. //Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 29-34., Гальченко О. Е., В. А. Морозова, А. Р. Бабаева//Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени// Лекарственный Вестник № 2 (58) 2015 Том 9, С. 7-17., Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease// Ann. Hepatol. - 2002. -N 1. - P. 12-19.].

В последнее время все больше исследователей обращает внимание на изучение влияния тиопозитинов на структуры печени при наличии грубой органической патологии. Известно, что окисленный глутатион способен оказывать стимулирующее действие на эндогенную продукцию цитокинов и гемопоэтических факторов [Крутецкая З.И., Курилова Л.С., Лебедев О.Е., Крутецкая Н.И., Войцехович К.О., Наумова А.А., Шамшев А.В.// Влияние дисульфидсодержащего препарата моликсан на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах.//Тезисы докладов VIII международной конференции. Москва, 4-6 октября 2010 г. М.: Рудн, 2010. 558 с.]. Стабилизация дисульфидной связи окисленного глутатиона

способствует пролонгированию времени пребывания экзогенно введенного глутатиона в биологических средах в окисленной (дисульфидной) форме и усиливает впервые установленные биолого-фармакологические эффекты окисленного глутатиона. В биологических средах окисленный глутатион метаболизируется ферментом НАДФ•Н⁺-зависимой глутатион-редуктазой, который расщепляет дисульфидную связь с образованием двух молекул восстановленного глутатиона [Смирнов Л.П., Суховская И.В. //Роль глутатиона в функционировании систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (обзор).// Ученые записи Петрозаводского государственного университета.- Сентябрь № 6- 2014., Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. член-корр. РАМН проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.].

Пролонгация эффектов экзогенно введенного окисленного глутатиона в биологических средах достигается добавлением инозина или инозинмонофосфата, что определяет защиту от НАДФ•Н⁺-зависимой глутатион-редуктазы. Из препаратов этой группы можно выделить глутоксим и моликсан, некоторые эффекты которых представлены ниже.

Глутоксим (основное действующее вещество - бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль) относится к группе естественных метаболитов и является представителем тиопэтинов. Этот препарат обладает выраженным гепатотропным действием, усиливает эффект противовирусных препаратов, практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов. Препарат регулирует тиол-дисульфидный обмен гепатоцитов и иммунокомпетентных клеток, продукцию макрофагами печени цитокинов, интерферонов, ингибирует цитолиз функционально активных гепатоцитов, уменьшая проявления и снижая тяжесть гепатита и, как следствие интенсивность цирротических перестроек при токсическом повреждении печени. Активируя процессы метаболизма, пролиферации и дифференцировки нормальных клеток, глутоксим повышает устойчивость неизмененных гепатоцитов к токсическому воздействию.

Моликсан (инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия) представляет собой органическую соль, включающую инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидный компонент) в соотношение 1:1. Моликсан регулирует тиол-дисульфидный обмен гепатоцитов, индуцирует экспрессию ферментов первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков, подавляет репликацию ДНК-и РНК-вирусов, вызывающих гепатит В и С, стимулирует продукцию интерферонов α и γ макрофагами

печени. Цитопротекторная и иммуномодулирующая активность пептидного и пуринового компонента препарата Моликсан приводят к ингибированию цитолиза гепатоцитов, разрешению воспалительного процесса при токсических и вирусных поражениях клеток печени. Пептидный и пуриновый компоненты препарата опосредованно влияют на метаболизм, процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток печени, способствуя восстановлению нормально структуры печеночной ткани. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим и гепатопротективным действием [Справочник Видаль//Лекарственные препараты в России // издание 22-2016г. - С.455-456.].

Заключение.

Таким образом, ранее предъявляемые требования к «идеальному» гепатопротектору [Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // Фарматека. — 2004. — № 4. — С. 45-55.] значительно расширились. Кроме того, что «идеальный» гепатопротектор должен обладать:

1. Хорошей всасываемостью в желудочно-кишечном тракте;
2. Эффектом первого прохождения через печень;
3. Сохранять способность к естественному метаболизму при патологии печени;
4. Обладать энтерогепатической циркуляцией; способностью предупреждать образование или связывать высокоактивные повреждающие соединения; противовоспалительными свойствами; способностью подавлять фиброгенез; стимулировать регенерацию печени; низкой токсичностью.

Современный гепатопротектор должен:

5. Выпускаться в различных формах введения (инъекционная и пероральная);
6. Иметь менее продолжительные сроки лечения.

К сожалению, ни один из имеющихся, в настоящее время на фармацевтическом рынке гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям, поэтому ведется поиск новых соединений, способных предупреждать и устранять повреждения печени.

Список использованных источников

1. Абдурахманов Д. Т. Противовирусная терапия и регрессия фиброза печени при хроническом гепатите В // Российский журнал гастроэнтер. гепатол. колопроктол. — 2010. — №1. — С. 14-20.
2. Абдурахманов Д.Е. Хронический гепатит В // Клиническая гепатология. - 2005. - №2. - С.20-28.
3. Апросина З.Г. Аутоиммунный гепатит// Практическая гепатология. Под ред. Н.А. Мухина. - М., 2004.- С.101-105.
4. Асселла Т., Бойер Н., Гимонт М.К. При хроническом вирусном гепатите С фиброз печени ассоциирован с выраженностью некроза и воспаления, но не со стеатозом. // Гепатология.- 2003. - №6. - С.50-55.
5. Бабах О.Я. // Consilium Medicum. — 2001. — Экстра выпуск. — С. 11-14.
6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. //Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 6. — С. 29-34.
7. Баранова Е. Н. Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей // Тема диссертации и автореферата по ВАК 14.01.04, кандидат медицинских наук. Кемерово-2013г. С-144.
8. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. // Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. // Клинические перспективы гастроэнтерологии гепатологии 2010; 9 (1):3-10.
9. Белобородова Э.И., Саратиков А. С., Венгеровский А.И., Шаловой А.А. //Клин, мед.— 2000. — Т. 78, Ns 6. - С. 56-57.
10. Белякин С. А. Смертность от цирроза печени как индикатор уровня потребления алкоголя в популяции / С. А. Белякин, А. Н. Бобров // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — Т. 3. — С. 189-194.
11. Буеверов А.О. //Болезни органов пищеварения. — 2001. — Т. 3, Ns 1. — С. 16-18.
12. Бычкова О.Ю., Савченко В.Н., Томина Е.Е., Картвелишвили А.Ю. Клиническая фармакология гепатотропных препаратов // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «медицина». - № 22 (975) / 2011

13. Гальченко О. Е., В. А. Морозова, А. Р. Бабаева//Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени// Лекарственный Вестник № 2 (58) 2015 Том 9, С. 7-17.
14. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — Ns 2. — <http://www.mtu-net.ru/rmvesti>.
15. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. - М.:М- Вести, 2002. - 279 с.
16. Ивашкин В.Т., Иноземцев С.А., Кузьмичев В.Л. и др. // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, Ns 1. — С. 41-46.
17. Калиаскарова К.С., Баймагамбетова Ж.Б., Умурзакова Р.С., Сейдгапарова М.У., Жусупбек С.Ж., Шевченко С.А., Васильева В.В., Вишневская В.Н. Современные аспекты патогенеза вирусного фиброза печени. // Клиническая медицина Казахстана №2 (25) 2012 С.89-92.
18. Калинин А.В., Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. - М., 2002. - С.127-163.
19. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 928 с.
20. Крутецкая З.И., Курилова Л.С., Лебедев О.Е., Крутецкая Н.И., Войцехович К.О., Наумова А.А., Шамшев А.В.// Влияние дисульфидсодержащего препарата моликсан на внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ в макрофагах.//Тезисы докладов VIII международной конференции. Москва, 4-6 октября 2010 г. М.: Рудн, 2010. 558 с.
21. Минушкин О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени //Лечащий врач. —2002-№6.-С. 55-58.
22. Минушкин О.Н. Галстена в лечении некоторых заболеваний печени и желчных путей // Клин, мед,2001—Т. 79, №12.-С. 38-41.
23. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обз. клин, фармакол. лек. тер. - 2005. - Т. 4, № 1 - С. 2-20.
24. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени // РМЖ. 2007. №1. С. 11

25. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. и др. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005.- №2.- С.13-20.
26. Садовникова И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения / И. И. Садовникова // РМЖ. — 2003. — Т. 5. — № 2. — С. 32-38.
27. Смирнов Л.П., Суховская И.В. //Роль глутатиона в функционировании систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (обзор)// Ученые записи Петрозаводского государственного университета.- Сентябрь № 6- 2014.
28. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // Гепатология. - 2005. -№ 1. - С. 4-7.
29. Справочник Видаль//Лекарственные препараты в России // издание 22-2016г. - С.455-456.
30. Сюткин В.Е. Современные представления о фиброзе печени // Гепатологический форум. - 2007.- №2. - С.3-7.
31. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. — 2003. — Ns 10. — С. 40-47.
32. Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // Фарматека. — 2004. — № 4. — С. 45-55.
33. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. член-корр. РАМН проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
34. Широкова Е.Н., Ешану В.С., Ивашкин В.Т. Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита//Росс, журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. —2004-Т. 14, Ns 2. - С. 74- 77.
35. Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени//Русский мед. журн. — 2004. — Т. 12, Ns 5. — С. 248-250.
36. Юрьев К.Л. // Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. // Украинский медицинский журнал №1 (87) I - II - 2012 г.: С 61-69.
37. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. —Т. 12, Ns 1. — С. 84-87.

38. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Русский мед. журн. — 2003. — Т. 11, Ns 5. — С. 291-296.
39. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. //Фарматека. — 2003. — Ns 10. — С. 47-52.
40. Afdhail N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // Am. J. Gastroenterol. - 2004. № 99. - P.1160-1174.
41. Albanis E., Friedman S.L. Hepatic fibrosis Pathogenesis and principles of therapy // Clin. Liver. Disease - 2001. - №5. - P.315-334.
42. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease// Ann. Hepatol. - 2002. -N 1. - P. 12-19.
43. Armstrong G.L. et al. The past incidence of hepatitis virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States // Hepatology. - 2000. - № 38. - P.645-652.
44. Armstrong G.L., Alter M.J., McQuillan G.M. et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: implication for the future burden of chronic liver disease in United States // Hepatology. - 2000. - №31. - P.777-782.
45. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // Semin. Liver dis. - 2004. - №24.- P.3-20.
46. Callewaert N., Van Vlierberghe H., Van Hecke A. et al. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics // Nat. med. - 2004. - №10. - P.429-434.
47. Cuendet M., PezzutoM. The role of cyclooxygenase and lipoxygenase in cancer chemoprevention//Drug metabol. Drug interact. —2000. —N 17. —P. 109-157.
48. Desment V.J. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth // J. Hepatology. - 2004. - №40.- P.860-867.
49. Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histo-logical analysis with weight loss // Hepatology. - 2004.- №39. - P1647-1654.
50. Geller S.A. Hepatitis B and C // Clin. Liver. Dis. - 2002. - №6. - P.317-334.
51. Gressner A.M., Weiskerhen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-(B as major players and therapeutic targets // J. Cell. Mol. Med. - 2006. - №10. - P.76-79.
52. Gressner A.M., Weiskerhen R., Breitkopf K. et al. Roles of TGF-p in hepatic fibrosis // Front. Biosci.- 2002. - №7. - P. 793-807.

53. Marra F., Efsen E., Romanelli R.G. et al. Ligands of peroxisom proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells // Gastroenterology. - 2000.-№.119. - P. 466-478.
54. Poynard Th. Handbook of liver disease // Churchill Livingstone. - 2004. - P.52-56.
55. Rala S.K., Gopumadhavan S., Venkataranganna M. V. et at. Protective effect of Liv.52 on Na⁺/K⁺-ATPase activity in paracetamol-induced hepatotoxicity// Medicine Update. — 2002, — N 10.—P. 53-56.
56. Zioli M., Barget N., Sandrin L. et al. Correlation between liver elasticity measured by transient elastography and liver fibrosis assessed by morphometry in patients with HCV chronic hepatitis // J. Hepatol. - 2004. - №40. - P.136.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВКМ-	внеклеточной матрикс
ММП-	матриксная металлопротеиназа
ЗК-	звездчатые клетки
КИ-	клетки Ито
КК-	клеток Купфера
БАВ-	биологически активные вещества
ТИМП-	тканевые внутриклеточные металлопротеиназы
ПОЛ -	перекисное окисление липидов
СРО -	свободнорадикальное окисление
ЕРL -	эссенциальные фосфолипиды
DLPC -	1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин
ФЛ -	фосфолипиды
ГП -	глутатионпероксидаза
Se-	селен
УДХК -	урсодеоксихолевая кислота
СОД –	супероксиддисмутаза
PDGF -	тромбоцитактивирующий фактор
TGFβ1-	трансформирующий фактор роста