

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии: руководство / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. — Витебск: ВГМУ, 2004. — 510 с.
2. Antibiotic prophylaxis for post-operative wound infection in clean elective breast surgery / R. Gupta [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. — 2000. — № 26. — P. 363–366.
3. Местное применение низкоэнергетической воздушной и аргоновой плазмы в лечении гнойных ран и трофических язв / В. И. Хрупкин [и др.] // Вестн. хирургии. — 2001. — Т. 160, № 2. — С. 39–45.
4. Андрунович, Ф. Ф. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей криоспленоперфузатом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.27) / Ф. Ф. Андрунович. — Ижевск, 2000. — 26 с.
5. Васина, Т. Н. Состояние и перспективы использования физико-химических методов при лечении гнойно-воспалительных процессов / Т. Н. Васина // Антибиотики и химиотерапия. — 1996. — Т. 41, № 4. — С. 63–64.
6. Влияние фотодинамического воздействия на раневую микрофлору / У. М. Корабаев [и др.] // Клинич. геронтология. — 2001. — № 5–6. — С. 14–16.
7. Воленко, А. В. Перспективы и возможности профилактического промывания хирургических ран пульсирующими струями жидкости под давлением / А. В. Воленко // Хирургия. — 1998. — № 4. — С. 46–50.
8. Мукобенов, С. Х. Озонотерапия в комплексном лечении инфекционных осложнений в абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / С. Х. Мукобенов; Рос. гос. мед. ун-т. — М., 2004. — 26 с.
9. Крылов, М. Д. Озонотерапия в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / М. Д. Крылов; Рос. науч. центр хирургии РАМН. — М., 2001. — 25 с.
10. Муратов, И. Д. Использование озона для местного лечения гнойно-воспалительных процессов / И. Д. Муратов // Детская хирургия. — 2005. — № 1. — С. 50–53.
11. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова, В. А. Максимов. — М: НПЦ Озонотерапии, 2003. — 58 с.
12. Кутубидзе, Р. А. Применение озонированной воды в комплексе лечения хирургической инфекции у детей / Р. А. Кутубидзе, В. В. Талаквдзе // Детская хирургия. — 2003. — № 2. — С. 16–18.
13. Газин, И. К. Озонированный физиологический раствор в интенсивной терапии больных сахарным диабетом, осложненным гнойной инфекцией / И. К. Газин, Н. И. Атясов // Вестник интенсивной терапии. — 2002. — № 3. — С. 56–57.
14. Кошелева, И. Кислородно-озоновая терапия / И. Кошелева, П. Морозов, Л. Смирнова // Врач. — 2005. — № 3. — С. 47.
15. Voci V. Oxygen-ozone therapy: A critical evaluation. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht / V. Voci. — Boston — London, 2002. — P.4 40.
16. Улащик, В. С. Основы общей физиотерапии / В. С. Улащик, И. В. Лукомский. — Минск-Витебск, 1997. — С. 93–97.
17. Фенчин, К. М. Заживление ран / К. М. Фенчин. — К.: Здоров'я, 1979. — 173 с.

Поступила 26.03.2007

УДК 616.36.-08:652

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е. И. Романова, Е. Л. Красавцев

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен аналитический обзор литературы по изучению эффективности использования разных групп гепатопротекторов. Приведены варианты классификаций, клиническая фармакология современных гепатопротекторов. Проведен анализ эффективности препаратов новых групп.

Ключевые слова: гепатопротекторы, гепатиты, заболевания печени.

THE MODERN ASPECTS OF HEPATOPROTECTOR THERAPY  
IN LIVER DISEASES

A. I. Romanova, E. L. Krasavtsev

Gomel State Medical University

The analytical review of references on the effectiveness of hepatoprotectors of different groups was made. The various classifications and clinical pharmacology of hepatoprotectors were reviewed. The analysis of preparations effectiveness of new groups was done.

Key words: hepatoprotectors, hepatitis, liver diseases.

Печень вовлечена во многие патологические процессы, и ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений, благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы. Современная гепатология оснащена богатым арсеналом лекарственных средств, используемых для лечения острых и хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей.

#### **Основные принципы лечения заболеваний печени**

Для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы в зависимости от этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинических проявлений используются лекарственные препараты, которые условно можно разделить на следующие группы [1]:

1) средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены);

2) средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты);

3) желчегонные средства;

4) противовирусные и антимикробные средства;

5) иммуномодуляторы;

6) противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные);

7) ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков;

8) гепатопротекторы;

9) антиоксиданты.

В целом ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывает более 1000 наименований. Однако среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу оказывающих избирательное действие на печень — гепатопротекторов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Группа гепатопротек-

торов весьма гетерогенна и включает вещества различных химических групп с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы. Отношение к гепатопротекторам в медицинской среде варьирует от полного неприятия до рассмотрения в качестве базисных препаратов при любом заболевании печени. Границы их применения до сих пор не очерчены. [2]. В клинической практике прежних лет в качестве средств патогенетической терапии применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. Вместе с тем широко известные данные о способности ткани печени к регенерации позволяют достаточно высоко оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии гепатитов с использованием гепатопротекторов. Лекарственная терапия больных, имеющих патологию печени, должна всегда быть максимально экономной. В каждом случае необходимо сопоставлять степень необходимости назначения препарата и потенциальную опасность его побочного действия. При лечении больных с заболеваниями печени полипрагмазия является крайне нежелательной, а назначаемые дозы, как правило, не должны превышать средних терапевтических и курсовых.

Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig [цит. из 1]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям, хотя в последние годы арсенал современных гепатозащитных средств и расширился как за

счет появления синтетических препаратов, так и новых природных средств. В целом в настоящее время преобладает использование средств растительного происхождения (до 54%), в то время как на фосфолипидные препараты приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органо-препараты и препараты аминокислот — 30% от общего количества «истинных» гепатопротективных препаратов. В настоящее время существует несколько классификаций гепатопротекторов. Так, по известному механизму действия их делят на 11 групп [6]:

1. Препараты, восстанавливающие целостность мембран гепатоцитов: препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.

2. Препараты альфа-липоевой кислоты: липоевая кислота, тиогамма, эспа-липон, берлитион, тиоктацид.

3. Растительные антиоксиданты, содержащие гликозиды, флавоноиды: силимарин, легалон, карсил, силибор, гепабене, масло расторопши.

4. Растительные антиоксиданты с полифенольными комплексами: масло облепихи, фламин, тыквеол, хофитол, ЛИВ-52.

5. Стимуляторы метаболических процессов в печени: гептрал, дипромоний, метионин, пангамат кальция, рибоксин.

6. Препараты с антиоксидантной, антигипоксической и метаболической активностью: мексидол.

7. Витамины и микроэлементы с антиоксидантной активностью: токоферол, аскорбиновая кислота, селенит натрия.

8. Препараты, нормализующие детоксикационную функцию печени: гепа-мерц, гепасол.

9. Препараты, нормализующие процесс желчеобразования и желчеотделения: урсосан, урсофальк.

10. Энтеросорбенты: активированный уголь, полифепан, ультраадсорб, лакто-фильтрум, фильтрум.

11. Препараты системной энзимопатии: вобэнзим, флогэнзим.

По содержанию химических веществ гепатопротекторы можно разделить на [5]:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор.

2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды

других растений: хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив).

3. Органо-препараты животного происхождения: сирепар, гепатосан.

4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: эссенциале, фосфоглив, эссливер, эплир.

5. Препараты разных групп: бемитил, адеметионин (гептрал), кислота липоевая (тиоктацид), гепа-мерц (орнитин), урсодезоксиколовая кислота (урсофальк), нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат).

### **1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши**

Все перечисленные препараты содержат в своем составе экстракт (или смесь флавоноидов) расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин. Основными эффектами силимарина (силибинина) являются: мембран-протективный, антиоксидантный и метаболический. Силибинин стабилизирует мембраны клеток печени. При этом повышается сопротивляемость мембраны и снижается потеря составных веществ клетки. Кроме того, силибинин блокирует ФДЭ, что способствует замедленному распаду цАМФ, и следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз. Для стабилизации мембраны также имеют значение антиоксидантные и метаболические свойства силибинина. Силибинин способен блокировать соответствующие места связи ряда токсических веществ и их транспортные системы. Таков механизм действия силибинина при отравлении одним из токсинов бледной поганки — альфа-амантином. Специально для защиты печени в этом случае разработана легкорастворимая форма для внутривенного введения (дигидросукцинат натрия соль (легалон-сил)). Силибинин способен связывать радикалы благодаря фенольной структуре и прерывать процессы ПОЛ. Силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию. Метаболическое действие силибинина состоит в сти-

муляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин стимулирует РНК-полимеразу I в клеточном ядре и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, а следовательно, и белка в клетках печени. Силибинин не влияет на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках, что исключает возможность опухолепролиферирующего действия. При циррозе печени происходит замедление фиброобразования органа под влиянием препарата [1, 4].

Производные силимарина целесообразно применять у больных заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности. Осторожность следует соблюдать у больных с холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов холестаза может усиливаться. Длительность курса не должна превышать 4 недель, после этого при необходимости продолжать лечение целесообразно сменить препарат, например, назначить препарат эссенциальных фосфолипидов. Карсил и легалон применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками. Особенностью препарата гепатофальк-планта является то, что в его состав наряду с экстрактом расторопши пятнистой входят извлечения из чистотела большого и яванского турмерика. В силу этого наряду с гепатопротекторным препаратом оказывает желчегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие, снижает насыщенность желчи холестерином, обладает антибактериальными свойствами. Применяют его при острых и хронических гепатитах, жировом гепатозе, циррозе печени, токсических поражениях печени.

Близким по свойствам является препарат гепабене, который состоит из экстрактов расторопши пятнистой и дымянки аптечной. Последняя оказывает спазмолитическое действие. Применяют препарат при хронических гепатитах и циррозах печени, жировой дистрофии органа, токсико-метаболических поражениях органа, в том числе ксенобиотиками [1, 5].

## **2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений**

Цианиданол-3 (катерген) представляет собой тетра-гидрокси-5,7,3,4-флаванол-3. Яв-

ляется полусинтетическим флавоноидным производным растительного происхождения и по химической структуре весьма близок к кверцетину и рутину, а также к силибинину. Полагают, что механизм гепатопротекторного действия обусловлен связыванием токсичных свободных радикалов и стабилизацией клеточных мембран и лизосом (что свойственно и другим флавоноидам). Кроме того, под влиянием катергена происходит стимуляция биосинтеза АТФ в печени, тем самым облегчается протекание биохимических реакций, связанных с затратой энергии и фосфорилирование в печени. Катерген обладает мембраностабилизирующим действием, уменьшая проницаемость клеточных мембран для низкомолекулярных водорастворимых соединений, транспортируемых путем свободной и обменной диффузии. Клиническое применение катергена при лечении острых и хронических заболеваний печени различной этиологии указывает на эффективность препарата не только в отношении снижения уровня холестаза, но и в отношении снижения активности трансаминаз. Применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, включая алкогольные поражения печени. При применении катергена у больных хроническими паренхиматозными заболеваниями печени эффект препарата может быть недостаточным. Применяют препарат длительно (продолжительность курса около 3 мес) [1, 5].

Хофитол — препарат, одна ампула которого содержит 0,1 г очищенного экстракта листьев артишока в изотоническом растворе. Основное гепатопротекторное и желчегонное действие обусловлено наличием в экстракте фенольного соединения цинарина в сочетании с фенолокислотами. Кроме того, содержит каротин, витамины С, В1, В2, инулин. Влияет на функциональную активность печеночных клеток, стимулирует выработку ферментов; этим объясняется влияние препарата на липидный, жировой обмен, повышение антитоксической функции печени. Хофитол снижает уровень холестерина в крови при исходной гиперхолестеринемии, оказывает желчегонное действие за счет умеренного холеретического и слабого холекинетического эффекта. Применяют при токсических гепатитах, циррозе печени. Препарат малотоксичен [1, 5].

ЛИВ-52 (гепалив) содержит ряд лекарственных растений, широко используемых в народной индийской медицине. Считается, что Лив-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов. Действует как лечебное или профилактическое средство. Усиливает внутриклеточный обмен веществ и стимулирует регенерацию. В то же время имеются данные, свидетельствующие, что применение препарата при острой патологии печени может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. В силу этого препарат возможно рекомендовать в тот момент, когда выраженность воспалительного синдрома в печени минимальна и превалируют явления синтетической недостаточности органа [4].

### **3. Органопрепараты животного происхождения**

Сирепар представляет собой гидролизат экстракта печени крупного рогатого скота, содержащий в 1 мл 10 мг цианокобаламина. Репаративное действие препарата, очевидно, связано с наличием в его составе аминокислот, низкомолекулярных метаболитов, и, возможно, фрагментов ростовых факторов печени. Препарат способствует регенерации паренхимы печени, оказывает детоксикационное действие. Сирепар не следует назначать больным с активными формами заболеваний печени, так как в этом случае могут возрастать явления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов. Назначается при хронических гепатитах и циррозах печени, токсических и лекарственных поражениях паренхимы печени [4].

Новым направлением в терапии заболеваний печени стало использование изолированных гепатоцитов, полученных на основе сублимационной сушки клеток печени донорских животных (гепатосан). Механизм действия препарата имеет 2 фазы: кишечную, в которой препарат оказывает детоксикационное действие за счет сорбции токсических продуктов в кишечнике, и метаболическую (гепатопротективную), в ходе которой гепатоциты разрушаются, а продукты их деградации всасываются и действуют уже как протекторы на уровне клеток печени, восстанавливая функциональную активность гепатоцитов. Препарат способен ограничивать явления цито-

лиза, усиливать белковосинтетическую способность печени. Использование гепатосана в комплексном лечении активных, декомпенсированных циррозов печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности оказывает детоксикационный эффект и способствует ускорению репаративных процессов [5].

### **4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды**

Для понимания механизма их защитного действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на 2/3 (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатилхолином. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем. Физиологические функции ЭФЛ заключаются в поддержании текучести и репарации мембран, в антиоксидантном действии, в защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, в замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы, что лежит в основе антифибротического эффекта [2]. Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина (ФХ) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Главным активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2-дифосфо-леоил-фосфатидилхолин, синтез которого человеческим организмом невозможен. Наличие двух эссенциальных (необходимых) жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации располо-

женных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Гепатозащитное действие ЭФЛ основывается, очевидно, также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Однако, очевидно, не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации [1, 5].

Прототипом соединений, содержащих субстанцию ЭФЛ, является препарат эссенциале, в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты и витамины. Не так давно на рынке появился эссенциале Н, который содержит только субстанцию ЭФЛ высокой степени очистки. В клинической практике эссенциале используется по 3 основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.). В гепатологии эссенциале назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Его также применяют при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни, для предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. В то же время применение эссенциале при активных гепатитах требует известной осторожности, т. к. в ряде случаев может способствовать усилению холестаза и воспалительной активности. Близким по составу и свойствам к эссенциале является препарат эссливер, содержащий кроме субстанции эссенциальных фосфолипидов лечебные дозы витаминов (В1, В2, В6, В12, токоферол и никотинамид), что обеспечивает препарату широкий спектр терапевтических свойств.

Действие компонентов препарата направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. Применяется препарат при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, алкогольной, наркотической интоксикации и других формах отравлений, радиационном синдроме, псориазе [1–3, 5, 7].

Следует отметить, что основные показания для применения препаратов ЭФЛ — это алкогольная болезнь печени на стадии стеатоза и хронического гепатита, неалкогольный стеатогепатит, хронические вирусные гепатиты, а также лекарственные и токсические повреждения печени. На фоне применения ЭФЛ быстрее купируется «синдром правого подреберья», диспепсический синдром, нормализуются размеры печени, снижается активность трансаминаз [2].

### **5. Препараты разных групп**

Механизм действия бемитила заключается в активации синтеза РНК, а затем белков в различных клетках. Под влиянием препарата усиливается синтез белков — ферментативных, структурных, белков, имеющих отношение к иммунной системе. Усиление образования митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий обеспечивает увеличение энергопродукции и поддержание высокой степени сопряженности окисления с фосфорилированием. Поддержание высокого уровня синтеза АТФ при дефиците кислорода способствует выраженной антигипоксической и противоишемической активности бемитила. Препарат усиливает синтез антиоксидантных ферментов и обладает достаточно выраженной антиоксидантной активностью. Дополнительный компонент в механизм гепатопротекторного действия препарата вносит его иммуномодулирующий эффект, заключающийся в нормализации гуморального и, преимущественно, клеточного звеньев иммунитета. Применение бемитила в комплексной восстановительной терапии гепатитов и цирроза печени приводит к ускорению как клинического выздоровления, так и восстановления физической работоспособности реконвалесцентов. Отмечено также позитивное влияние препарата на показатели цитолитическо-

го и мезенхимально-воспалительного синдромов. Важной особенностью препарата является его выраженное влияние на протеинсинтетическую и глюкостатическую функции печени [2, 4, 5].

S-аденозил-L-метионин (гептрал) играет центральную роль в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования, где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Адеметионин достаточно эффективен при патологии печени, сопровождающейся печеночной энцефалопатией. Следует, однако, отметить, что максимальной выраженности гепатопротекторный эффект достигает лишь в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние адеметионин оказывает на проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза. Принимается препарат между приемами пищи. Применяют при острых и хронических гепатитах, циррозе печени. Наиболее убедительные клинические результаты применения этого препарата получены при алкогольной болезни печени и холестатических заболеваниях печени. Кроме гепатопротективных свойств адеметионин обладает также антидепрессивным эффектом, механизм которого остается неясным. Антидепрессивная активность появляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения. Побочные эффекты при применении адеметионина незначительны: у некоторых больных отмечаются слабо выраженные неприятные ощущения в эпигастрии, которые, как правило, не служат поводом для отмены препарата [1, 5].

L-орнитин-L-аспартат (гепатил) — достаточно новый препарат для лечения болезни печени, регулирующий обмен веществ в печеночных клетках. Среди множества средств метаболического лечения нарушений, связанных с развитием пече-

ночной энцефалопатии, гепатил занял устойчивую позицию. Гепатил относится к препаратам, лечебный эффект которых реализуется посредством активации, восстановления и регуляции метаболических реакций, лежащих в основе патогенеза значительного числа заболеваний печени [8]. В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие его компоненты — аминокислоты орнитин и аспартат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах:

1) орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);

2) орнитин является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);

3) аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината);

4) аспартат служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях [5, 8].

Таким образом, орнитин и аспартат усиливают метаболизм аммиака как в печени, так и в головном мозге. Орнитин и аспартат, составляющие основу гепатила, являются субстратами для образования глутаминовой кислоты и глутамина в поврежденных гепатоцитах. Система глутаминовая кислота — глутамин необходима для нейтрализации значительной части аммиака, представляющего собой церебротоксическое соединение. Связывание аммиака происходит с обязательным участием фермента — орнитинового карбанилтрансферазы, образующейся за счет орнитина.

Весь процесс связывания аммония происходит в два этапа: предварительный и окончательный. На предварительном этапе, происходящем в гепатоцитах, нейротоксический аммоний связывается с глутаминовой кислотой, превращаясь в нетоксическую транспортную форму — глутамин. Для осуществления синтеза глутаминовой кислоты в реакцию включается аспаргиновая кислота, используемая в синтезе лимонной кислоты. Кроме того, аспаргиновая кислота принимает участие в удалении аммония.

Окончательный этап связывания токсического аммония происходит с участием второго компонента гепатила — орнитина.

Основной метаболической функцией орнитина в организме является конверсия аммония в мочевины путем включения орнитина в качестве субстрата в цикл аспаргиновой кислоты.

Таким образом, прямые метаболические эффекты гепатита следует связывать со стимуляцией регенерации печени, энергетическим обеспечением гепатоцитов и детоксикацией аммиака [8].

Выявлено положительное воздействие гепатита на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Способствует нормализации КОС организма, выработке инсулина и соматотропного гормона. Применяется при жировой дистрофии, гепатитах, циррозах, при поражениях печени в результате алкоголизма и наркомании, для лечения нарушений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени. Продолжительность курса лечения определяется динамикой концентрации аммиака в крови и состоянием больного. Курс лечения можно повторять каждые 2–3 месяца [1, 5, 8].

Урсодеооксиголевая кислота (УДХК) — гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека лишь 4%. Прием УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, обладающих гепатотоксическим действием, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков, подавляет выработку иммуноглобулинов, нормализует антигены HLA-DR на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность, снижает холестаза-опосредованную иммуносупрессию. Определенное влияние придается и положительному холеретическому влиянию УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи обуславливает и усиленное выведение токсических веществ из печени. УДХК обладает антиоксидантным действием, снижая оксидативную активацию купферовских клеток гидрофобными желчными кислотами. В настоящее время назначение УДХК считается оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом вне зависимости от этиологии. О дозировке УДХК

существует единое мнение, которое состоит в том, что суточные дозы препарата, эффективные при холестазе, не отличаются от доз, применяемых для растворения желчных камней, и составляют 8–15 мг/кг массы тела больного. Применяют препарат при острых и хронических гепатитах (включая аутоиммунные), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации печени), гепатопатии беременных [1, 2, 5].

Кислота альфа-липоевая (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект. По экспериментальным данным, липоевая кислота обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливая иммунный ответ у иммуносупрессированных мышей. Также у препарата выявлена антиоксидантная активность. Дополнительное введение альфа-липоевой кислоты оказывает хороший эффект при патологии, связанной с возникновением оксидативного стресса (реперфузионные повреждения органов, диабет, катаракта, радиационные повреждения). Применяют альфа-липоевую кислоту при вирусном гепатите А, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражениях и циррозе печени [4].

Нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, калия оротат, натрия нуклеинат, рибоксин). Значение этой группы препаратов в настоящее время незначительно вследствие их относительно невысокой эффективности, однако они иногда еще продолжают применяться при различной патологии печени благодаря низкой токсичности и малой стоимости [4].

Рибоксин — является пуриновым производным. Проникая через клеточную мембрану, фосфорилируется, превращаясь в инозиновую кислоту, которая является общим предшественником адениловых и гуаниловых нуклеотидов. Благодаря этому рибоксин обеспечивает создание основы для образования в ходе окислительного и субстратного фосфорилирования основных макроэргов (улучшается течение энергоза-

висимых реакций и реакций синтеза, активируется тканевое дыхание, оптимизируется утилизация лактата и пирувата), формирование пула пуриновых нуклеозидов, который используется в синтезах РНК и ДНК (ускоряются процессы регенерации и адаптивного синтеза). При лечении рибоксином заболеваний печени действие препарата проявляется в уменьшении нарушений метаболической и антитоксической функций, в ускорении регенерации ткани печени. Применяют препарат при острых и хронических гепатитах, циррозе печени [4].

Калия оротат — является единым биохимическим предшественником всех пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот. В отличие от рибоксина не содержит остатка рибозы и требует привлечения пентозофосфатного цикла для образования оротидин-5-фосфата, который непосредственно идет на синтез пиримидиновых нуклеотидов. При этом, однако, расходуется значительное количество энергии АТФ (что можно компенсировать одновременным назначением рибоксина). Калия оротат облегчает создание фонда пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для оперативных синтезов РНК (а следовательно, и белка) и редупликации ДНК. При патологии печени препарат наибольшее действие оказывает на протеинсинтетическую функцию, способствует скорейшему восстановлению участия органа в пигментном обмене, сокращается длительность желтушного периода. Дезинтоксикационное действие препарата, однако, нередко оказывается недостаточным. Практически не влияет на процессы холестаза. Назначают, в основном, при острых вирусных гепатитах [4].

Метилурацил и пентоксил — являются аналогами пиримидиновых нуклеотидов, но они практически не включаются в обмен в качестве предшественников в синтез нуклеотидов. Действие этих препаратов реализуется благодаря блокаде фермента уридинфосфатазы, в результате чего уменьшается разрушение д-тимидинмонофосфата, лимитирующего синтез ДНК. В результате происходит стимуляция митогенеза в чувствительных клетках. Активация синтеза РНК и белка носит вторичный характер и менее выражена, чем, например, при введении рибоксина и оротата калия. При патологии печени включение в терапию метилурацила и пен-

токсила ускоряет восстановление протеинсинтетической функции печени, уменьшает симптомы интоксикации и диспепсические явления. Сокращается длительность желтушного периода и улучшается участие печени в пигментном обмене. Повышаются показатели неспецифической резистентности организма. По выраженности гепатопротекторного эффекта метилурацил превосходит пентоксил. Применяют препараты при острых вирусных гепатитах, до и после холецистэктомии (по 1,0 г 3 р/сут — 10 дней до и после операции) [4].

Таким образом, применение гепатопротекторов при поражениях печени различной этиологии является обоснованным с точки зрения механизмов патогенеза. Важным фактором является отсутствие выраженной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов даже при грубом поражении паренхимы печени.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоусов, Ю. Б. Гепатопротекторы: клиническая фармакология / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин. — СПб. : Медицина, 2001. — 211 с.
2. Буеверов, А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А. О. Буеверов, С. Д. Подымова // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 1. — С. 16–18.
3. Минушкин, О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечение заболеваний печени / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 55–58.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М. Д. Машковский. — М. : Медицина, 1988. — 576 с.
5. Оховитый, С. В. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С. В. Оховитый // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2004. — № 2. — С. 150–158.
6. Ситников, И. Г. Оптимизация гепатопротективной терапии вирусных гепатитов с учетом нейромедиаторного звена патогенеза / И. Г. Ситников, В. В. Малеев, А. А. Шошин // Терапевтический архив. — 2006. — № 11. — С. 12–17.
7. Шульпекова Ю. О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / Ю. О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 5. — С. 1–4.
8. Цыркунов, В. М. Гепатил как средство базисной метаболической терапии острых и хронических поражений печени // Медицинские новости — 2004. — № 4. — С. 11–13.

Поступила 16.05.2007