



УДК 616.303-0.05.07.08-06:612.015



ЧЕРНЯВСКИЙ В.В.,

СИЗЕНКО А.К.,

ГВОЗДЕЦКАЯ Л.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

## ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

**Резюме.** Воспалительные реакции являются центральной составляющей процесса восстановления печени после повреждений различной этиологии. В реализации данных реакций принимает участие большое количество провоспалительных цитокинов: интерфероны, интерлейкины, факторы некроза опухоли, трансформирующие факторы роста, колониестимулирующие факторы и хемокины. Таким образом, изучение различных способов воздействия на конкретные медиаторы воспаления и воспалительный процесс в целом на сегодняшний день является перспективным направлением в разработке стратегий ведения пациентов с воспалительными заболеваниями печени. Актуальным остается и вопрос о целесообразности применения у данной категории пациентов различного рода средств патогенетической терапии, традиционно называемых гепатопротекторами. Данная статья посвящена детальному рассмотрению механизмов хронического воспалительного процесса при гепатитах различной этиологии, некоторых аспектов диагностики приведенных заболеваний и изучению эффективности патогенетической противовоспалительной терапии с определением ее места в лечении указанной патологии.

**Ключевые слова:** хронические заболевания печени, диагностика,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест, лечение, глицирризиновая кислота.

Об актуальности хронических заболеваний печени (ХЗП) многократно говорится в современных публикациях. Не перестают быть актуальными проблемы хронических вирусных гепатитов, неалкогольного стеатогепатита, алкогольной болезни печени, лекарственных гепатитов, так как каждое из перечисленных заболеваний достоверно влияет на продолжительность жизни пациента. Для некоторых из этих состояний разработано этиотропное лечение, которое является наиболее эффективным в случае успеха, что характерно для хронических вирусных гепатитов В и С. В то же время продолжают разрабатываться и изучаться новые подходы к патогенетическому лечению ХЗП. Некоторая универсальность этих подходов, которую мы наблюдаем, связана с общностью законов, по которым развивается воспаление как патологический процесс.

Воспалительные реакции являются центральной составляющей процесса восстановления печени после повреждений различной этиологии. Они могут лимитироваться самостоятельно или длительно персистировать, что зависит от этиологии повреждения, преморбидного состояния печени, концентрации патогенных факторов и сроков их воздействия. В том случае, если иммунная система уничтожает патогенный фактор или токсическое воздействие было недолгим, острый гепатит разрешается, а пострадавшие ткани печени регенерируют. Тем не менее во многих случаях повреждение печени становится хроническим, и именно в связи с воспалением. Термин «гепатит» (то есть воспаление

© Чернявский В.В., Сизенко А.К., Гвоздецкая Л.С., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

печени) применяется при описании широкого спектра заболеваний. Клиника гепатита может быть бессимптомной или сопровождаться ограниченным количеством симптомов: плохим аппетитом, недомоганием и желтухой; но гепатит может также приводить к фульминантной печеночной недостаточности [1]. Острый и хронический гепатит различаются длительностью заболевания: менее или более шести месяцев соответственно. Спектр этиологических факторов, вызывающих гепатит, широк и включает в себя инфекционные агенты — вирусы (в основном гепатотропные [2–4]), бактерии, простейшие; аутоиммунные заболевания, например аутоиммунный гепатит [5]; хронические заболевания, сопровождающиеся холестазом, например первичный билиарный цирроз [6] и первичный склерозирующий холангит; болезни обмена веществ (болезнь Вильсона); нутритивную интоксикацию (злоупотребление алкоголем) [7]; метаболические факторы [8], а также различные препараты [9]. Общей чертой гепатитов любой этиологии является присутствие воспалительных клеток (клеток Купфера, звездчатых клеток печени, мигрировавших лимфоцитов и т.п.) и повреждение ткани печени.

Характерные гистологические признаки острого гепатита включают локализацию воспалительных клеток в портальных трактах и в паренхиме, фокальный некроз, дистрофию и апоптоз гепатоцитов (ацидофильные тельца, клетки в стадии апоптоза), а также нарушение архитектоники и явления холестаза [1]. По мере прогрессирования заболевания проявляются специфические признаки воспалительного процесса, в том числе появляются пигментные макрофаги и признаки регенерации. Степень этих изменений варьирует и зависит от основного заболевания и клинических условий.

Примечательно, что печень обладает уникальными регенеративными способностями и может замещать значительное количество своих клеток, начав программу компенсаторной пролиферации, выводя гепатоциты из состояния покоя G0 в репликативное состояние G1 [10]. Тем не менее, как уже указывалось выше, хроническое повреждение печени и регенерация приводят к образованию фиброзной ткани [11]. Фиброз может приводить к замещению нормальных долек печени структурно-аномальными, разделенными фиброзной тканью, главным образом за счет регенеративной гиперплазии. Последним этапом прогрессивного фиброза является цирроз, который обычно носит необратимый характер. Пациенты с циррозом больше подвержены развитию различных осложнений и имеют меньшую продолжительность жизни.

В настоящее время наиболее подходящий путь для улучшения наших знаний о патофизиологии гепатитов различной этиологии — это изучение механизмов хронического воспаления. Многообещающе выглядит изучение видов и функций растворимых цитокинов и хемокинов, которые регулируют воспалительный процесс и отвечают за выживаемость клеток.

Цитокины являются растворимыми молекулами, которые участвуют в межклеточных взаимодействиях

и продуцируются самыми разнообразными клетками в организме, в том числе большинством клеток печени [12]. Они включают несколько подсемейств: интерфероны, интерлейкины, факторы некроза опухоли (TNF), трансформирующие факторы роста (TGF), колоние-стимулирующие факторы и хемокины. В физиологических условиях продукция цитокинов клетками печени отсутствует или минимальна. Тем не менее патологические раздражители, такие как, например, накопление липидов, вирусы, аутоиммунная атака, бактериальная или иная интоксикация, стимулируют продукцию воспалительных цитокинов печеночными клетками. Цитокины могут играть активную роль в стимуляции воспаления, некрозе клеток и апоптозе, а также в индукции фиброза. Тем не менее они также имеют значение в регенерации печени после травмы [13].

## Важнейшие цитокины при воспалительном процессе

### *TNF- $\alpha$*

TNF- $\alpha$  является воспалительным медиатором, который секретируется несколькими типами воспалительных клеток, в том числе моноцитами/макрофагами, нейтрофилами и Т-клетками, а также многими другими типами клеток: эндотелиальными, жировыми или нервными. В печени TNF- $\alpha$  секретируется непосредственно гепатоцитами и клетками Купфера или адипоцитами абдоминального жира [14]. У пациентов с ожирением уровни TNF- $\alpha$  были существенно выше, чем у людей без ожирения [15, 16]. Кроме того, наблюдалась положительная корреляция между степенью фиброза печени и уровнем циркулирующего TNF- $\alpha$  [17]. Эта корреляция объясняется тем, что TNF- $\alpha$  может инициировать апоптоз клеток печени во время воспалительного процесса путем активации различных рецепторов: Fas, TNF- $\alpha$ -R-1 и т.п. [18, 19]. Такая инициация наблюдалась при аутоиммунном гепатите, вирусном гепатите [20, 21], хроническом потреблении алкоголя, D-галактозамин- и липополисахарид-индуцированных острых повреждениях печени, а также при синдроме ишемии/реперфузии. Как указывалось ранее, хроническая гибель гепатоцитов путем некроза/апоптоза приводит к неполной регенерации и формированию фиброза.

### *TGF- $\beta$*

Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) является одним из самых мощных цитокиновых факторов, которые усиливают фиброгенез. Он подавляет пролиферацию гепатоцитов, стимулирует активацию звездчатых клеток, способствуя выработке компонентов экстрацеллюлярного матрикса (усиливает фиброзирование), а также медирует апоптоз гепатоцитов [22]. Исследования на мышях с повышенной активностью Smad3 (транскрипционный фактор, снижающий передачу сигнала от TGF- $\beta$ ) показали, что у них не развивался фиброз печени [23]; в то же время у трансгенных мышей с избыточным количеством TGF- $\beta$ 1 фиброз печени развивался быстрее, чем у мышей дикого типа, а также после удаления причинного агента, регресс фиброза происходил медленнее [24–26].

**Тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF)**

PDGF является наиболее мощным митогеном для звездчатых клеток печени (ЗКП), стимулирует рост клеток, хемотаксис и внутриклеточную сигнализацию. При повреждениях печени экспрессия PDGF увеличивается, соответственно, стимулируются PDGF-рецепторы, которые активируют звездчатые клетки печени. Активность тирозинкиназы PDGF-рецепторов приводит к ядерной транслокации и активации ядерных транскрипционных факторов [27]. Предотвращение возникновения эффекта от PDGF с помощью специфических агентов, которые ингибируют фосфорилирование тирозина, или прерывание сигнальных путей PDGF снижает фиброзирование печени, предотвращая пролиферацию и хемотаксис ЗКП *in vitro* и *in vivo* [27]. Считается, что селективная блокада рецепторов PDGF с помощью специфических антител или агентов является эффективной стратегией при борьбе с прогрессированием печеночного фиброгенеза [28, 29].

**Клетки Купфера**

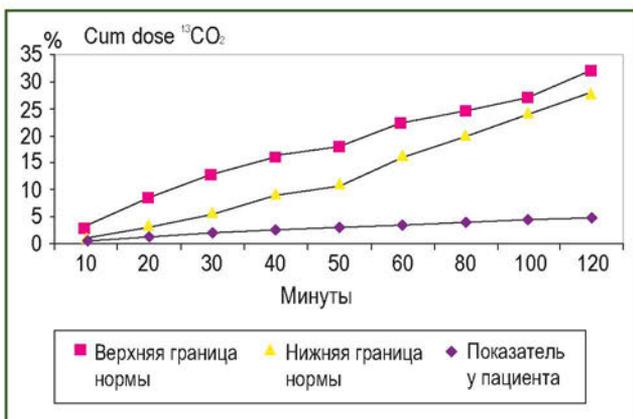
Клетки Купфера — это специфические макрофаги печени, которые выстилают стенки синусоид, являющихся частью ретикулоэндотелиальной системы печени. Активация клеток Купфера эндотоксинами приводит к передаче сигнала на Toll-like-рецепторы, которые, в свою очередь, стимулируют продукцию воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-6, которые инициируют воспаление.

**Активные формы кислорода и свободные радикалы**

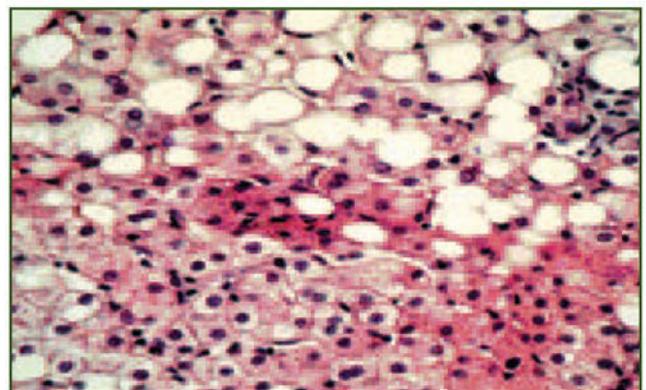
Оксидативный стресс является важным механизмом в повреждении печени. АФК (активные формы кислорода) включают: супероксидные анионы, гидроксильные радикалы, перекись водорода и гидроксильные радикалы (HER — hydroxyethyl radicals). Они генерируются при различных воздействиях, таких как медикаментозные/токсические метаболиты, синдром ишемии/реперфузии и метаболиты алкоголя. АФК участвуют в процессах некроза и апоптоза гепатоцитов, вносят вклад в активацию HSC [30, 31]. При различных формах повреждения печени было обнаружено

несколько основных классов поглотителей свободных радикалов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. Эти соединения обеспечивают эффективную защиту от окислительного повреждения тканей [32, 33].

Диагностический поиск при ХЗП в большинстве случаев остается неизменным, целью его является установление факта наличия воспаления, определение лабораторных маркеров цитолитического (активность трансаминаз, ЛДГ) и мезенхимально-воспалительного синдрома ( $\gamma$ -глобулины, тимоловая проба), степени фиброза и функционального состояния печени. На сегодняшний день усовершенствованы методики визуализации, для неинвазивной диагностики фиброза широко внедряется эластография. Все чаще для определения детоксикационной функции печени используется  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест (МДТ), который показал корреляцию с критериями Child-Pugh при циррозе печени [1] (рис. 1). Наш собственный опыт применения данной методики у 34 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, которым была выполнена биопсия печени с последующим гистологическим исследованием, показал следующие результаты. Средний уровень кумулятивной дозы (КД), по данным МДТ, в группе, где в биоптатах не было выявлено активное воспаление, составил  $(22,8 \pm 2,4) \%$ , что статистически достоверно не отличалось от данных в контрольной группе 30 здоровых волонтеров. Однако в группе пациентов, у которых был активный стеатогепатит по морфологическим признакам, но уровень трансаминаз находился в пределах нормы, среднее значение КД равнялось  $(36,8 \pm 2,0) \%$ , что статистически достоверно отличалось от данных контрольной группы и группы со стеатозом без воспаления ( $p < 0,01$ ). Эти данные говорят о некоторой стимуляции митохондриального окисления в гепатоцитах в дебюте воспалительного процесса, связанной, возможно, с действием провоспалительных цитокинов (рис. 2). Кроме того, эти и другие полученные нами данные позволяют рекомендовать практическое применение  $^{13}\text{C}$ -ме-



**Рисунок 1 — Результат  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста у пациента с циррозом печени Child B. Суммарная концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  к исходу 120-й минуты теста составляет 5 %**



**Рисунок 2 — НАСГ низкой активности. Биоптат печени пациента Т., 40 лет. Диффузная крупнопочечная жировая дистрофия гепатоцитов, лимфоцитарная инфильтрация портального тракта. Гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$**

тацетинового дыхательного теста при ХЗП [1]. По данным теста, стимулированная функция печени при стеатозе наблюдается в 24,7 % случаев и может быть маркером развития неалкогольного стеатогепатита (OR = 1,2), тогда как снижение КД меньше 20 % свидетельствует о развитии фиброза (OR = 3,3). Уровень КД при ХГ вирусного и алкогольного генеза обратно коррелирует с активностью воспаления ( $r = -0,66$ ) и с выраженностью фиброза ( $R_0 = -0,844$ ), при циррозе печени КД коррелирует с критериями Child-Pugh и позволяет оценить степень гепатоцеллюлярной недостаточности.

На сегодняшний день актуальным остается вопрос о целесообразности применения у больных с гепатитами различной этиологии разного рода средств патогенетической терапии, которые мы привыкли традиционно называть гепатопротекторами. Основными вопросами, которые возникают в отношении этих препаратов, являются следующие: 1. Влияют ли гепатопротекторы на продолжительность жизни? 2. Влияют ли гепатопротекторы на качество жизни больных? И отсюда следуют практические вопросы, актуальные для отечественной медицинской действительности: действительно ли эффективны гепатопротекторы и не является ли их назначение «отмахиванием» от пациентов с вопросом «Как это, ничего не нужно принимать для печени?».

Поэтому чрезвычайно важной характеристикой препарата должна быть его эффективность, доказанная в клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. И именно на основании результатов таких испытаний отдельного упоминания заслуживает комбинация глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), которая в Украине зарегистрирована под названием Фосфоглив.

Глицирризиновая кислота (ГК) — это водорастворимый тритерпеновый гликозид, который добывается из корня солодки. Это достаточно известный и популярный в мире эффективный гепатопротектор. Однако, на наш взгляд, уместнее было бы назвать его препаратом для патогенетического лечения воспалительных заболеваний печени, так как ГК обладает выраженным противовоспалительным действием [33]. Противовоспалительный эффект ГК в составе Фосфоглива связан с псевдокортикостероидным эффектом — ингибированием 11- $\beta$ -оксистероиддегидрогеназы и 5- $\alpha$ -редуктазы, что приводит к повышению уровня эндогенного кортизола в крови и активации минералокортикоидных рецепторов. Последний эффект также может вызывать усиление задержки натрия и гипокалиемию, но необходимо отметить, что к его развитию могут привести либо 2–3-недельное потребление очень высоких доз ГК (свыше 1,5 грамма в сутки), либо длительное, многомесячное применение предельно допустимых доз ГК (700–800 мг в сутки) [34]. Кроме того, ГК является синергистом преднизолоновых (глюкокортикостероидных) препаратов за счет ингибирования ферментов, которые расщепляют последние. ГК имеет структуру, сходную с глю-

кокортикостероидами (ГКС), с этим также связано противовоспалительное действие; ингибирует протеинкиназу C, провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, активность фосфолипазы A в лизосомах, что препятствует высвобождению лизосомальных протеолитических ферментов. Некоторые исследователи считают, что по противовоспалительной активности соли ГК не уступают диклофенаку [35]. Эффективность ГК была подтверждена в многочисленных двойных слепых рандомизированных исследованиях. Достоверно доказано, что глицирризин снижает уровень трансаминаз в крови у пациентов с неспецифическим хроническим гепатитом [36] и у пациентов с вирусными гепатитами В и С [37]; снижает уровень фиброза и активность воспаления в печени, что подтверждается гистологией тканей печени [38], при длительном применении у пациентов с гепатитом С уменьшает риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [39].

Эффективность эссенциальных фосфолипидов в снижении активности воспалительного процесса и окислительного повреждения печени также доказана в многочисленных клинических испытаниях. Таким образом, комбинация этих двух препаратов при правильном введении действует на несколько звеньев патогенеза фиброобразования. ЭФЛ восстанавливают мембраны гепатоцитов и улучшают их функции, снижают оксидативный стресс, продукцию провоспалительных медиаторов, способны напрямую уменьшать активность купферовских клеток [38]. В контексте применения препарата Фосфоглив следует, на наш взгляд, сказать, что в имеющейся на сегодняшний день дозировке высокая эффективность препарата связана в основном с ГК, а ЭФЛ обеспечивают преимущественную гепатотропность препарата [39].

Итак, исходя из особенностей применения официальных противовоспалительных препаратов, рассмотрим конкретные ситуации, в которых обосновано применение Фосфоглива. К ним относятся практически все ХЗП. Например, при аутоиммунном гепатите, когда есть активный процесс, но уровень трансаминаз повышен менее чем в 3 раза и показаний к применению ГКС и/или цитостатиков еще нет, а также параллельно с этими препаратами; во всех случаях при алкогольном гепатите в качестве монотерапии, а также в комбинации с традиционными средствами. При лекарственно-индуцированном гепатите препарат Фосфоглив полезен с позиции ингибирования иммунных механизмов идиосинкразии к тому или иному лекарственному препарату при любой степени повышения содержания трансаминаз. В случае неалкогольного стеатогепатита противовоспалительный эффект ГК в комбинации с антиоксидантным эффектом ЭФЛ может быть с успехом использован в лечении пациентов [40]. Таким образом, основы патофизиологии говорят об универсальности воспалительного процесса, в том числе при ХЗП, когда мы имеем дело с продуктивным интерстициальным воспалением. Противовоспалитель-

ная терапия с помощью глицирризиновой кислоты (Фосфоглив) — патогенетически обоснованный вариант лечения аутоиммунного гепатита, токсического гепатита, неалкогольного стеатогепатита при повышении уровня трансаминаз менее 3 норм. При более интенсивном цитолизе (АСТ более 5 норм) в лечении необходимы глюкокортикоиды, цитостатики. Анти-TNF-терапия — перспективное направление в лечении аутоиммунного и токсического гепатита, тогда как при хронических вирусных гепатитах возможна и должна быть использована этиотропная терапия.

## Список литературы

1. Дударь Л.В., Чернявский В.В., Михнева Н.Н. Коррекция антитоксической функции печени в амбулаторных условиях у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени // *Сучасна гастроентерологія*. — 2009. — № 4 (48). — С. 66-68.
2. Bostan N., Mahmood T. An overview about hepatitis C: a devastating virus // *Crit. Rev. Microbiol.* — 2010. — № 36 (2). — P. 91-133.
3. Dienstag J.L. Hepatitis B virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — № 359 (14). — P. 1486-500.
4. Wedemeyer H. Manns Epidemiology MP pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — № 7 (1). — P. 31-40.
5. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354 (1). — 54-66.
6. Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — 353 (12). — 1261-73.
7. Lucey M.R., Mathurin P., Morgan T.R. Alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 360 (26). — 2758-69.
8. Iser D., Ryan M. Fatty liver disease: a practical guide for GPs // *Aust. Fam. Physician.* — 2013. — 42 (7). — 444-7.
9. Tujios S., Fontana R.J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. — 2011.
10. Riehle K.J., Dan Y.Y., Campbell J.S., Fausto N. New concepts in liver regeneration // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — 26 (Suppl. 1). — 203-212.
11. Friedmann S., Dantes A., Amsterdam A. Ovarian transcriptomes as a tool for a global approach of genes modulated by gonadotropic hormones in human ovarian granulosa cells // *Endocrine*. — 2005. — 26 (3). — 259-65.
12. Cavazza A., Caballeria L., Floreani A. et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers // *Hepatology*. — 2009. — 50 (4). — 1162-1168.
13. Demaria S., Pikarsky E., Karin M. et al. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy // *J. Immunother.* — 2010. — 33 (4). — 335-51.
14. Montecucco F., Mach F. Does non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increase cardiovascular risk? // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. — 2008. — 8. — 301-307.
15. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 1995. — 95. — 2409-2415.
16. Dandona P., Weinstock R., Thusu K., Abdel-Rahman E., Aljada A., Wadden T. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in sera of obese patients: fall with weight loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — 2907-2910.
17. Lesmana C.R., Hasan I., Budihusodo U., Gani R.A., Krisnuhoni E., Akbar N., Lesmana L.A. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Dig. Dis.* — 2009. — 10. — 201-206.
18. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell*. — 2001. — 104. — 487-501.
19. Gores G.J., Kaufmann S.H. Is TRAIL hepatotoxic? // *Hepatology*. — 2001. — 34. — 3-6.
20. Wallach D., Varfolomeev E.E., Malinin N.L., Goltsev Y.V., Kovalenko A.V., Boldin M.P. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms // *Annu Rev. Immunol.* — 1999. — 17. — 331-367.
21. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D. Apoptosis in hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* — 2003. — 10. — 335-342.
22. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K., Dooley S. Roles of TGF- $\beta$  in hepatic fibrosis // *Front Biosci.* — 2002. — 7. — d793-d807.
23. Schnabl B., Kweon Y.O., Frederick J.P., Wang X.F., Rippe R.A., Brenner D.A. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation // *Hepatology*. — 2001. — 34. — 89-100.
24. Sanderson N., Factor V., Nagy P., Kopp J., Kondaiah P., Wakefield L., Roberts A.B., Sporn M.B., Thorgeirsson S.S. Hepatic expression of mature transforming growth factor  $\beta$ 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1995. — 92. — 2572-2576.
25. Kanzler S., Lohse A.W., Keil A., Henninger J., Dienes H.P., Schirmacher P., Rose-John S., zum Buschenfelde K.H., Blessing M. TGF- $\beta$ 1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis // *Am. J. Physiol.* — 1999. — 276. — G1059-G1068.
26. Schnur J., Olah J., Szepesi A., Nagy P., Thorgeirsson S.S. Thioacetamide-induced hepatic fibrosis in transforming growth factor  $\beta$ 1 transgenic mice // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — 16. — 127-133.
27. Pinzani M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells // *Front Biosci.* — 2002. — 7. — d1720-d1726.
28. Beljaars L., Meijer D.K., Poelstra K. Targeting hepatic stellate cells for cell-specific treatment of liver fibrosis // *Front Biosci.* — 2002. — 7. — e214-e222.
29. Beljaars L., Weert B., Geerts A., Meijer D.K., Poelstra K. The preferential homing of a platelet derived growth factor receptor-recognizing macromolecule to fibroblast-like cells in fibrotic tissue // *Biochem. Pharmacol.* — 2003. — 66. — 1307-1317.
30. Wu J., Zern M.A. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis // *J. Gastroenterol.* — 2000. — 35. — 665-672.
31. Bataller R., Schwabe R.F., Choi Y.H., Yang L., Paik Y.H., Lindquist J., Qian T., Schoonhoven R., Hagedorn C.H., Lemasters J.J., Brenner D.A. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis // *J. Clin. Invest.* — 2003. — 112. — 1383-1394.
32. Nguyen W.D., Kim D.H., Alam H.B., Provido H.S., Kirkpatrick J.R. Polyethylene glycol-superoxide dismutase inhibits

lipid peroxidation in hepatic ischemia/reperfusion injury // *Crit. Care*. — 1999. — 3. — 127-130.

33. Ferret P.J., Hammoud R., Tulliez M., Tran A., Trebeden H., Jaffray P., Malassagne B., Calmus Y., Weill B., Batteux F. Detoxification of reactive oxygen species by a nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase cures acetaminophen-induced acute liver failure in the mouse // *Hepatology*. — 2001. — 33. — 1173-1180.

34. Tanahashi T., Mune T., Morita H. Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase expression in vivo // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2002. — 80. — 441-447.

35. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // *Биоорганическая химия*. — 1997. — 23. — 691-709.

36. Suzuki H., Ohta Y., Takino T., Fujisawa K., Hirayama C. The therapeutic effects of Stronger Neo Minophagen C for chronic hepatitis // *Igaku no Ayumi*. — 1977. — 102. — 562-8.

37. Miyake K., Tango T., Ota Y. et al. Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — 17 (11). — 1198-204.

38. Hino K., Miyakawa H., Kondo T. et al. Effects of glycyrrhizin therapy on liver histology in chronic aggressive hepatitis // Ed. by Shikata T., Porcell R.H., Uchida T. *Viral hepatitis C, D and E*. — Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. — 295-303.

39. Karl-Josef Gundermann, Ann Kuenker, Erwin Kuntz, Marek Drożdżik. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // *Pharmacol.* — 2011. — 63 (3). — 643-59.

40. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Бабина С.М. Применение фосфолипа в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом // *Российские медицинские вестн.* — 2009. — 14, 4. — 28-36.

Получено 17.02.14 ■

Чернявський В.В., Сизенко А.К., Гвоздецька Л.С.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

### ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА МОЖЛИВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

**Резюме.** Запальні реакції являються центральною складовою процесу відновлення печінки після ушкоджень різної етіології. У реалізації даних реакцій бере участь велика кількість прозапальних цитокінів: інтерферони, інтерлейкіни, фактори некрозу пухлини, трансформуючі фактори росту, колоніестимулюючі фактори і хемокіни. Таким чином, вивчення різних способів впливу на конкретні медіатори запалення і запальний процес в цілому на сьогодні є перспективним напрямком у розробці стратегій ведення пацієнтів із запальними захворюваннями печінки. Актуальним залишається і питання про

доцільність застосування в даній категорії пацієнтів різного роду засобів патогенетичної терапії, що традиційно називають гепатопротекторами. Ця стаття присвячена детальному розгляду механізмів хронічного запального процесу при гепатитах різної етіології, деяких аспектів діагностики наведених захворювань і вивченню ефективності патогенетичної проти-запальної терапії з визначенням її місця в лікуванні вказаної патології.

**Ключові слова:** хронічні захворювання печінки, діагностика,  $^{13}\text{C}$ -метациетиновий тест, лікування, глицирризинова кислота.

Chernyavsky V.V., Sizenko A.K., Gvozdetskaya L.S.  
National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

### INFLAMMATION IN CHRONIC HEPATIC DISEASES AND POSSIBLE APPROACHES TO THE TREATMENT

**Summary.** Inflammation reactions are the central component of liver regeneration after injury of various etiologies. The realization of these reactions involves a large number of pro-inflammatory cytokines: interferons, interleukins, tumor necrosis factors, transforming growth factors, colony stimulating factors, and chemokines. Thus, the study of different ways to influence the specific mediators of inflammation and inflammatory process in general today is a promising direction in developing strategies for the management of patients with inflammatory diseases of the liver. There remains topical the

question of the appropriateness of application in this category of patients of various kinds of pathogenetic therapy agents, traditionally called hepatoprotectors. This article deals with a detailed analysis of the mechanisms of chronic inflammation in hepatitis of various etiologies, some aspects of the diagnosis of above diseases and studying the efficacy of pathogenetic anti-inflammatory therapy with the definition of its place in the treatment of such pathology.

**Key word:** chronic hepatic diseases, diagnosis,  $^{13}\text{C}$  methacetin breath test, treatment, glycyrrhizic acid.