

Гепабене в комплексной терапии больных хроническими токсическими гепатитами в сочетании с заболеваниями билиарного тракта

И.И.Дегтярёва, И.Н.Скрытник, Г.В.Осёдо, Н.Н.Козачок, А.В.Невойт

Украинская военно-медицинская академия (Киев)

Украинская медицинская стоматологическая академия (Полтава)

К гепатопротекторам относятся препараты, улучшающие метаболические процессы в гепатоците при поражениях печени, повышающие резистентность печёночных клеток к воздействию отрицательных факторов, которые усиливают проницаемость клеточных и субклеточных мембран гепатоцитов (этиловый спирт и его метаболиты, ионизирующая радиация, лекарственные, вирусные и химические гепатотоксины), способствуют быстрому восстановлению и стабилизации структуры мембранных образований клеток, что инициирует восстановление физиологических функций гепатоцитов при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) различной этиологии: жировой дистрофии печени (ЖДП), гепатитах, циррозах. Современные гепатопротекторы (эссенциале Н, силимаринсодержащие препараты, гептрал) обладают антиоксидантной активностью и по механизму действия могут быть отнесены к гепатопротекторам-антиоксидантам [1,2]. Силимаринсодержащие гепатопротекторы широко и с высокой эффективностью используются для лечения хронических гепатитов различной этиологии и ЖДП [6]. Если гепатопротекторное действие эссенциальных фосфолипидов и адеметионина хорошо изучено как в плане их клинической эффективности, так и влияния на основные функциональные показатели печени, то гепатопротекторы-антиоксиданты, полученные из лекарственных растений, требуют дальнейшего изучения их клинической и фармакологической эффективности. Следует учитывать, что ХДЗП, прежде всего хронические токсические гепатиты (ХТГ) и жировая дистрофия печени, очень часто сочетаются с дискинезиями желчного пузыря различного типа и хроническим холециститом с повышением литогенных свойств желчи. Начиная с 1969 года, для лечения больных с ХДЗП, используют препараты из расторопши пятнистой, содержащие изомерные флавоноидные соединения

(силибинин, силикретин, силидианин) в соотношении 3:1:1. Смесь изомерных флавоноидных соединений силимарина входит в состав препарата легалон, который применяется для лечения острых (токсических) и хронических гепатитов различного генеза [1-4, 7-9]. В настоящее время выпускаются высокоэффективные гепатопротекторы-антиоксиданты, которые содержат не только флавоноиды, полученные из расторопши пятнистой, но и экстракты лекарственных трав, обладающие холеретическим и спазмолитическим действием, что прежде всего касается препаратов гепабене (экстракт дымянки аптечной) и гепатофальк-планта (экстракты куркумы и чистотела) [1-3,6]. Фармакодинамические свойства флавоноидов силимарина, его основного алкалоида силибинина, включают в себя мембраностабилизирующее действие на клеточные и субклеточные образования гепатоцита, иммунные клетки (макрофаги, лимфоциты), что приводит к повышению резистентности клеток-мишеней органов и систем. Ионная стабилизация мембран митохондрий регулирует энергообразование в клетках эндоплазматического шероховатого ретикулума и способствует интенсификации белковосинтетической функции гепатоцита, укреплению рибосомальных мембран. Кроме того, усиливается белковый синтез для анаболических процессов в клетках, т.е. собственных нужд гепатоцита. Стабилизация микросомальных мембран способствует восстановлению дезинтоксикационной и ксенобиотической функций печени, повышение резистентности лизосомальных мембран снижает катаболические процессы в лизосомах. Силибинин обладает антиоксидантной активностью за счёт его взаимодействия со свободными радикалами мембран, что сопровождается редукцией образования вторичного метаболита свободно-радикального окисления — малонового диальдегида (МДА). МДА в свою очередь инициирует порочный круг дополнительного разрушения гепатоцитов, а также способствует активации коллагенсинтетической (коллаген III) функции звёздчатых ретикулоцитов (клеток Купфера) и липоцитов (клеток Ито), что непосредственно сопровождается активацией фибротизации печени и трансформацией диффузных процессов при хронических гепатитах в более тяжёлые формы и цирроз печени. Силибинин блокирует транспортные системы, связывающие токсины и яды, и основной токсический метаболит этилового спирта — ацетальдегид [1,3,4,6]. Флавоноиды, в т.ч. силибинин, уменьшают проницаемость капилляров и проявления аллергических реакций, улучшают

микроциркуляцию в печени. Кроме того, они оказывают иммунокорректирующее, гипохолестеринемическое, а иногда и гипотензивное действие. Известно, что при ХТГ алкогольной и радиационной этиологии резко истощается антиоксидантная система (АОС), как ее ферментное звено (супероксиддисмутаза - СОД, каталаза, глутатион-редуктаза), так и неферментное (аскорбиновая кислота, химические соединения, содержащие сульфгидрильные группы), а также повышается потребность в жирорастворимых антиоксидантах (α -токофероле, ретиноле, каротине и каротиноидах, полиненасыщенных жирных кислотах).

Цель исследования - изучить эффективность применения препарата гепабене у больных ХТГ алкогольной и радиационной этиологии в сочетании с заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей - билиарными дискинезиями и хроническим холециститом с повышенными литогенными свойствами желчи. Оценка эффективности гепабене проводилась на основании клинической картины, исследования общепринятых печёночных проб, активности аргиназы крови (В.А.Храмов, Г.Г.Листопад, 1973) как показателя детоксической функции гепатоцита, концентрации МДА (И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили, 1977) как показателя уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) и резистентности гепатоцита, активности СОД (Н.Р.Мирса, J.Fredovich, 1972) крови как основного показателя АОС, литогенных свойств желчи (содержание холестерина, общих желчных кислот, холато-холестериновый коэффициент, наличие микролитов в осадке желчи). При выделении различных типов билиарных дискинезий мы пользовались классификацией И.И.Дегтярёвой, И.Н.Скрыпника (1999), в которой выделяются: 1) гипотонически-гиперкинетическая (застойный желчный пузырь и спазм сфинктера Одди); 2) гипотонически-гипокинетическая; 3) гипертонически-гиперкинетическая дискинезии [1].

Гепабене содержит экстракт расторопши пятнистой (*Fructus Silybi mariani*) со стандартизированным количеством флавоноидов (50 мг силимарина, из этого не менее 22 мг силибинина), а также экстракт дымянки аптечной (*Fumaria officinalis*), содержащей не менее 4,13 мг алкалоидов дымянки аптечной в пересчёте на протопин. Лечебное действие гепабене определяется сочетанием гепатопротекторного действия экстракта расторопши пятнистой и нормализующего влияния на секрецию и моторику желчных путей дымянки аптечной [1-3,5].

Избыточное накопление свободных радикалов и продуктов ПОЛ является одним из ведущих патогенетических механизмов повреждения гепатоцитов при действии токсинов экзогенного (алкоголь, радиация, химические, лекарственные, вирусные агенты) и эндогенного происхождения (метаболиты этилового спирта, свободные радикалы, продукты ПОЛ, аутоантигены, аутоаггитела и др.) [4]. Силимаринсодержащие препараты препятствуют накоплению гидроперекисей липидов и уменьшают степень разрушения клеток печени, при этом снижается активность трансаминаз, степень жировой дистрофии, повышается детоксическая функция гепатоцитов, ингибируются процессы ПОЛ, активизируется АОС [4]. Экстракт дымянки аптечной (фумарии) обладает оригинальным действием: устраняет спазм сфинктера Одди, улучшает отток желчи из желчного пузыря при билиарных дискинезиях по гипотонически-гиперкинетическому и гипотонически-гипокинетическому типам, а также нормализует холесекреторную функцию гепатоцита. Экстракт фумарии при наличии повышенного тонуса стенки желчного пузыря снижает его, поэтому при применении гепабене уменьшается абдоминальная боль, связанная со спазмом сфинктера Одди и повышенным тонусом пузырной стенки, что наблюдается при гипертонически-гиперкинетической и гипотонически-гиперкинетической формах билиарных дискинезий. Таким образом, гепабене стабилизирует мембраны клеток печени, стимулирует её антиоксидантную функцию, способствует регенерации повреждённых клеток, нормализует белковосинтетическую функцию печени, регулирует выработку и отток желчи, снимает спазм сфинктера Одди. Все больные были разделены на 4 группы:

1 группа - 14 больных военнослужащих и 20 гражданских, у 18 из них имел место ХТГ алкогольной и у 16 – радиационной этиологии (ликвидаторы аварии на ЧАЭС – сотрудники МВД Украины, автобазы МВД и Национальной академии внутренних дел, военнослужащие Вооруженных сил Украины) в сочетании с хроническим холециститом с литогенными свойствами желчи и дискинезией желчного пузыря по гипотонически-гипокинетическому типу.

2 группа – 7 больных военнослужащих и 11 гражданских, у 10 из которых имел место ХТГ алкогольной и у 8 – радиационной этиологии в сочетании с билиарной дискинезией по гипотонически-гиперкинетическому типу.

3 группа – 15 больных ЖДП радиационной этиологии на фоне гипотонически-гиперкинетической билиарной дискинезии.

4 группа – 12 больных ЖДП алкогольной этиологии, у 8 из которых имела место дискинезия желчного пузыря по гипотонически-гипокинетическому типу, у 4 – по гипертонически-гиперкинетическому типу.

Всем больным назначали диету по 5 столу, а в случае наличия вредных привычек исключали потребление алкоголя и, по возможности, табакокурение. Больным ХТГ с наличием хронического холецистита и/или билиарной дискинезии по гипотонически-гипокинетическому типу назначали гепабене перед едой по 2 капсулы 3 раза в день в течение 1 месяца. У больных ЖДП с наличием различных видов дискинезии гепабене назначали перед едой по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца. Всем больным с гипертонически-гиперкинетическим типом билиарной дискинезии при наличии у них ночной боли назначали дополнительно 1 капсулу гепабене перед сном. На 7-10 день от начала лечения у больных всех групп исчезли или уменьшились жалобы и клинические проявления заболеваний: сухость и горький вкус во рту, тошнота, рвота (если она имела место), боль в правом подреберье, общая слабость, утомляемость, раздражительность, нарушение аппетита и сна, отмечалась нормализация стула – устранялись запоры, если они имели место. Следует отметить, что у 48 человек жалобы исчезли, у 31 – уменьшились. При осмотре больных уменьшились обложенность и фестончатость языка, уменьшились или исчезли симптомы – правый френитус, симптом Мюсси-Георгиевского, Кера, Маккензи, Захарьина; при этом исчезла гепатомегалия (до лечения составляла 1-2 балла), уменьшился или исчез цитолитический синдром до 0-1 балла (до лечения 1-3), синдром холестаза до 0-1 (до лечения 1-2 балла), иммунного воспаления – тимоловая проба до лечения составляла 0-2 балла, после лечения – 0-1 балл. У больных 1 группы с ХТГ алкогольной и радиационной этиологии в сочетании с хроническим холециститом с литогенными свойствами желчи и дискинезией желчного пузыря по гипотонически-гипокинетическому типу под влиянием приёма гепабене при ультрасонографическом исследовании органов брюшной полости имело место уменьшение размеров печени до нормальных цифр, снижение эхоплотности содержимого желчного пузыря и устранение в нём «замаски». Активность аргиназы крови, отражающая детоксическую функцию гепатоцитов, после лечения у больных 1 группы значительно

повысилась до $(1,18 \pm 0,12)$ ммоль/ч/л против $(0,49 \pm 0,11)$ ммоль/ч/л до лечения; $P < 0,05$, при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/ч/л. При этом содержание МДА как показателя ПОЛ уменьшилось с $(2,62 \pm 0,07)$ мкмоль/л до $0,85 \pm 0,05$ мкмоль/л; $P < 0,05$, при норме $(0,31 \pm 0,02)$ мкмоль/л, а активность СОД как основного фермента АОС выражено повысилась с $(3,4 \pm 0,04)$ акт. Нб.ед. до $(6,2 \pm 0,07)$ акт. Нб.ед, $P < 0,05$, при норме $(8,34 \pm 0,13)$ акт. Нб.ед. При дуоденальном зондировании у больных хроническим холециститом с гипомоторной дискинезией и наличием литогенных свойств желчи I группы имело место уменьшение объёма IV фазы до $(40,9 \pm 3,25)$ мл при норме $(38,4 \pm 3,87)$ мл), увеличение длительности II фазы до $(4,28 \pm 0,45)$ мин. при норме $(4,5 \pm 0,5)$ мин. При этом уменьшились литогенные свойства желчи: значительно повысилось содержание общих желчных кислот с $(14,16 \pm 0,74)$ г/л до $(18,55 \pm 0,69)$ г/л, $P < 0,05$ при норме $(19,25 \pm 0,27)$ г/л; не изменился уровень холестерина $(2,34 \pm 0,11)$ г/л против $(2,29 \pm 0,16)$ г/л до лечения, $P > 0,05$ при норме $(2,28 \pm 0,4)$ г/л, в то же время повысился холато-холестеринный коэффициент до $(8,1 \pm 0,32)$ против $(6,0 \pm 0,51)$ до лечения, $P < 0,05$ при норме $(9,2 \pm 0,6)$. У больных ХТГ алкогольной и радиационной этиологии в сочетании с дискинезией желчного пузыря по гипотонически-гиперкинетическому типу 2 группы уменьшение или исчезновение клинических симптомов, биохимических синдромов цитолиза, холестаза и иммунного воспаления было аналогично предыдущей группе, равно как и положительная динамика активности аргиназы, СОД и содержание МДА крови. Так, активность аргиназы крови повысилась с $(0,54 \pm 0,09)$ ммоль/ч/л до $(1,28 \pm 0,1)$ ммоль/ч/л; $P < 0,05$, при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/ч/л; содержание МДА крови уменьшилось с $(2,24 \pm 0,06)$ мкмоль/л до $(0,69 \pm 0,05)$ мкмоль/л; $P < 0,05$, при норме $(0,31 \pm 0,02)$ мкмоль/л; активность СОД увеличилась с $(3,7 \pm 0,04)$ акт. Нб.ед. до $(6,9 \pm 0,08)$ акт. Нб.ед, $P < 0,05$, при норме $(8,34 \pm 0,13)$ акт. Нб.ед. При дуоденальном зондировании больных этой группы имело место уменьшение объёма IV фазы до $(43,46 \pm 3,42)$ мл при норме $(38,40 \pm 3,87)$ мл), наблюдалось уменьшение длительности II фазы до $(5,7 \pm 0,4)$ мин, при норме $(4,5 \pm 0,5)$ мин. У больных ЖДП радиационной этиологии на фоне гипотонически-гиперкинетической билиарной дискинезии 3 группы после назначения гепабене к 3-7 дню устранились клинические проявления заболевания (горький вкус во рту, тошнота, снижение аппетита, общая слабость, расстройства сна, раздражительность, абдоминальная боль, если они имели

место); исчезли гепатомегалия и незначительно выраженный синдром цитолиза, которые были установлены всего у 5 больных. Под влиянием лечения повысилась активность аргиназы крови с $(0,75 \pm 0,08)$ ммоль/ч/л до $(1,28 \pm 0,07)$ ммоль/ч/л; $P < 0,05$, при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/ч/л; уменьшилась активность процессов ПОЛ - концентрация МДА снизилась с $(0,78 \pm 0,05)$ мкмоль/л до $(0,42 \pm 0,03)$ мкмоль/л; $P < 0,05$, при норме $(0,31 \pm 0,02)$ мкмоль/л; активность СОД почти нормализовалась с $(5,6 \pm 0,05)$ акт. Нб.ед. до $(7,2 \pm 0,06)$ акт. Нб.ед., $P < 0,05$. При дуоденальном зондировании у больных определялось уменьшение объема IV фазы до $(41,5 \pm 3,25)$ мл и длительности II фазы до $(5,4 \pm 0,6)$ мин. У больных ЖДП алкогольной этиологии 4 группы в сочетании с дискинезиями желчного пузыря по гипотонически-гипокинетическому и гипертонически-гиперкинетическому типу на 7-10 день от начала лечения отметили устранение неприятного вкуса, горечи во рту, тошноты, рвоты, улучшение аппетита, нормализацию стула, исчезновение астеновегетативного синдрома и симптомов Мюсси-Георгиевского, Кера, Захарьина, если они имели место. До лечения у всех больных этой группы не регистрировались цитолитический синдром (за исключением 2 больных), синдром холестаза и иммунного воспаления. После лечения эти биохимические показатели были в пределах нормы, а у 2 больных, у которых имело место повышение активности АсАТ и АлАТ, последние снизились до нормальных величин. После лечения больных этой группы препаратом гепабене активность аргиназы крови, которая была незначительно снижена до лечения $(0,78 \pm 0,06)$ ммоль/ч/л повысилась до нормальных значений - $(1,32 \pm 0,08)$ ммоль/ч/л, что свидетельствует о восстановлении детоксической и ксенобиотической функции печени. Концентрация МДА крови, как косвенного показателя снижения резистентности гепатоцитов, почти нормализовалась $(0,41 \pm 0,07)$ мкмоль/л, в то время как до лечения она была незначительно повышена $(0,79 \pm 0,05)$ мкмоль/л. Аналогичных положительных изменений претерпела динамика активности СОД: до лечения $(6,92 \pm 0,05)$ акт. Нб.ед., после лечения - $(8,1 \pm 0,08)$ акт. Нб.ед., что свидетельствует о повышении антиоксидантной защиты организма до показателей практически здоровых лиц. По результатам дуоденального зондирования у больных с гипотонически-гипокинетической дискинезией определялось уменьшение объема IV фазы до $42,5 \pm 3,4$ мл и увеличение длительности II фазы до $(4,4 \pm 0,5)$ мин; при наличии гипертонически-гиперкинетического типа дискинезии

желчного пузыря увеличился объём IV фазы до $(35,3 \pm 2,5)$ мл и уменьшилась длительность II фазы до $(5,5 \pm 0,4)$ мин. На фоне приёма гепабене имело место устранение эхосимеотических признаков дискинезии желчевыводящих путей, о чём свидетельствовало уменьшение объёма желчного пузыря с $(98,0 \pm 6,7)$ см³ до $(59,0 \pm 5,4)$ см³ при гипотонически-гипокинетической дискинезии и значительное уменьшение его объёма с $(104,0 \pm 7,2)$ см³ до $(62,0 \pm 8,4)$ см³ при гипотонически-гиперкинетической дискинезии. При гипертонически-гиперкинетическом типе биллиарной дискинезии наблюдалось увеличение объёма желчного пузыря с $(20,0 \pm 1,3)$ см³ до $(34,0 \pm 2,5)$ см³, что свидетельствовало о стимулирующем влиянии препарата на эвакуацию желчи, уменьшении или исчезновении нарушений тонуса стенки желчного пузыря и спяггии спазма сфинктера Одди.

Таким образом, гепабене – современный гепатопротектор-антиоксидант, который обладает холесекреторным, холеретическим действием и одновременно снимает спазм сфинктера Одди. Назначение препарата больным ХТГ радиационной и алкогольной этиологии, ЖДП в сочетании с различными видами дискинезий: по гипотонически-гиперкинетическому, гипотонически-гипокинетическому и гипертонически-гиперкинетическому типам или хроническим холециститом с литогенными свойствами желчи способствует быстрому достижению клинической ремиссии заболеваний, устраняет астеновегетативный синдром, болевой, гепатомегалический синдромы, если они имеются, способствует исчезновению или уменьшению проявлений цитолиза, холестаза, иммунного воспаления, регулирует отток желчи при всех видах дискинезии желчного пузыря за счёт интенсификации холесекреции, холереза и снятия спазма сфинктера Одди. Гепабене выражено стимулирует детоксическую и ксенобиотическую функцию гепатоцита, повышает резистентность печёночных клеток за счёт снижения процессов ПОЛ клеточных и субклеточных мембран гепатоцита, нормализует АОС организма, восстанавливает коллоидное равновесие и биохимические показатели пузырной желчи, снижая её литогенные свойства. Данные наших исследований о гепатопротекторном, холесекреторном и холеретическом действии препарата гепабене, представляющего собой рациональное комбинирование растительных флавоноидов расторопши пятнистой и экстракта дымянки аптечной, подтверждают научные данные, полученные при обследовании

больных взрослых и детей, страдающих заболеваниями печени и билиарной системы [1,3,6,7].

Выводы.

1. Препарат гепабене обладает высокой терапевтической эффективностью у больных ХТГ (алкогольными и радиационными), ЖДП и/или в сочетании с хроническим холециститом с наличием литогенных свойств желчи и с различными типами дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди. Гепабене быстро устраняет астеновегетативный, диспепсический, болевой, гепатомегалический синдромы у больных с ХТГ или ЖДП в сочетании с заболеваниями желчного пузыря: различными типами его дискинезии или хроническим холециститом с физико-химической стадией холестеринового калькулёза.

2. Применение гепабене способствует нормализации или снижению синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления при ХТГ алкогольной и радиационной этиологии, при их сочетании с дискинезиями желчного пузыря или хроническом холецистите с повышением литогенных свойств желчи. Препарат гепабене повышает или нормализует детоксическую функцию гепатоцитов, АОС крови и уменьшает уровень ПОЛ, что в совокупности объясняет повышение резистентности печёночных клеток.

3. Гепабене значительно уменьшает литогенные свойства желчи в порции «В» дуоденального содержимого -- повышает уровень общих желчных кислот и холато-холестериновый коэффициент, не влияя на содержание холестерина. Оригинальный механизм влияния гепабене на холесекреторную функцию гепатоцита и его холеретическое действие можно объяснить уникальной способностью фумарии устранять гипомоторную дискинезию за счёт холесекреторной активности этого препарата, а гипермоторную дискинезию и спазм сфинктера Одди – за счёт спазмолитического действия экстракта дымянки аптечной.

4. К известным показаниям применения гепабене при ХТГ с дискинезией желчного пузыря различного типа следует добавить хронические радиационные гепатиты и хронические холециститы с литогенными свойствами желчи (физико-химическая стадия холестеринового калькулёза).

1. Дегтярёва И.И. Заболевания органов пищеварения. -К.: Демос, 1999.- 312 с.

2. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н. Хронический бескаменный холецистит / Заболевания органов пищеварения. - К.: Демос, 1999. - С.188-198.
3. Дегтярьова І.І., Скрыпник І.М., Скопиченко С.В. Застосування гепатопротекторів з різними механізмами дії для лікування хронічних токсичних гепатитів // Гастроентерологія. - Випуск 30. - Дніпропетровськ, 2000. - С.442-453.
4. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Скопиченко С.В. Обоснование применения гепатопротекторов-антиоксидантов в комплексном лечении хронических гепатитов различной этиологии // Збірник наук.праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика. - Випуск 9. - К., 2000. - С.64-68.
5. Руденко И.И., Дорофеев А.Э., Азибалов А.Н. Эффективность применения препарата гепабене у больных с функциональной патологией желчевыводящих путей и кишечника // Ліки України. -1999.- № 7-8. - С.30-31.
6. Чекман І.С. Клінічна фармакологія комбінованого рослинного препарату гепабене // Ліки України. - 2000.- №1-2. - С.30-31.
7. Albrecht M., Frerick H., Kuhn U., Streng-Hesse A. Die Therapi toxischer Leberschaden mit Legalon // Z. Klin. Med. - 1992. - Vol. 47. - P. 87-92.
8. Frerick H., Kuhn U., Streng-Hesse A. Legalon - ein Phytopharmakon zur Behandlung von toxischen Leberschaden. Der Kassenarzt.-1990.-Vol.33.- P.36-41.
9. Palasciano G., Portincasa P., Palmieri V. et al. The effect of silymarin on plasma levels of malon-dialdehyd in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs // Curr. Ther. Res. - 1994. - Vol.55. - P. 537-545.

HEPABENE IN COMPLEX THERAPY OF THE CHRONIC TOXIC HEPATITIS IN COMBINATION WITH BILIARITY TRACT DISEASES

I.I.Degtjaryova, I.N. Skrypnik, G.V.Osjodło, N.N.Kozachok, A.V. Nevoyt
 Ukrainian Military Medical Academy (Kyiv), Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

One of the main mechanism of action of free radicals and lipid peroxide oxidation is a part of decreasing of resistance of cellular and subcellular membranes of hepatocytes the violance of functional activity of the liver and intensification of collagen formation in Kupfer cells and lipocytes that results in fibrotization of the liver. Hepabene is mentioned above decrease the processes of lipid peroxide oxidation and increase antioxidant protection of the organism.