



Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами

С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, М.Н. Смирнова

Адрес для переписки: Сабир Насрединович Мехтиев, sabirm@mail.ru

Фиброз печени у больных хроническими гепатитами служит самостоятельным показанием для терапии. Цель такой терапии – снизить темпы прогрессирования процессов фиброгенеза, предотвратить развитие портальной гипертензии, цирроза печени и его фатальных осложнений. Универсальная и доступная схема антифибротической терапии включает применение препаратов глицирризиновой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина.

Ключевые слова: фиброз печени, хронический гепатит, глицирризиновая кислота, Фосфоглив

Актуальность проблемы фиброза печени

Целесообразность оценки фиброза печени (ФП) у больных хроническими гепатитами по-прежнему вызывает вопросы у практикующих врачей. Это обусловлено тем, что данная патология не имеет специфических клинических проявлений и не доставляет пациентам особого беспокойства. Тем не менее наличие ФП позволяет установить прежде всего стадию хронического гепатита. Повторное определение стадии ФП при хроническом гепатите актуально для прогнозирования, уточнения темпов прогрессирования заболевания и скорости развития цирроза печени (ЦП).

Последние десятилетия проблеме ФП было посвящено множество клинических и эксперименталь-

ных исследований, предприняты попытки стандартизировать правила ведения пациентов с продвинутым фиброзом и ЦП, определена тактика применения ряда патогенетических препаратов. Между тем в практике терапевта ФП не рассматривается как отдельное показание для лечения, что существенно отличается от опыта лечения хронических заболеваний печени инфекционистами, у которых это показание считается стандартным.

Актуальность обозначенной проблемы обусловлена также высокой смертностью от терминальной стадии ФП – цирроза, который занимает 9-е место среди всех причин смерти в мире и 6-е место – среди лиц наиболее трудоспособного возраста – от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В нашей

стране этот показатель значительно выше – до 60 случаев на 100 000 населения [1].

Прогностически неблагоприятным у больных с выраженными стадиями ФП является наличие высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Этот риск более чем в 30 раз превышает таковой у пациентов с начальным ФП.

Таким образом, совершенствование ранней диагностики ФП, оценка темпов его прогрессирования и разработка методов коррекции процессов фиброгенеза в печени – чрезвычайно важные задачи не только для гепатологии, но и для внутренних болезней в целом.

Механизмы формирования ФП

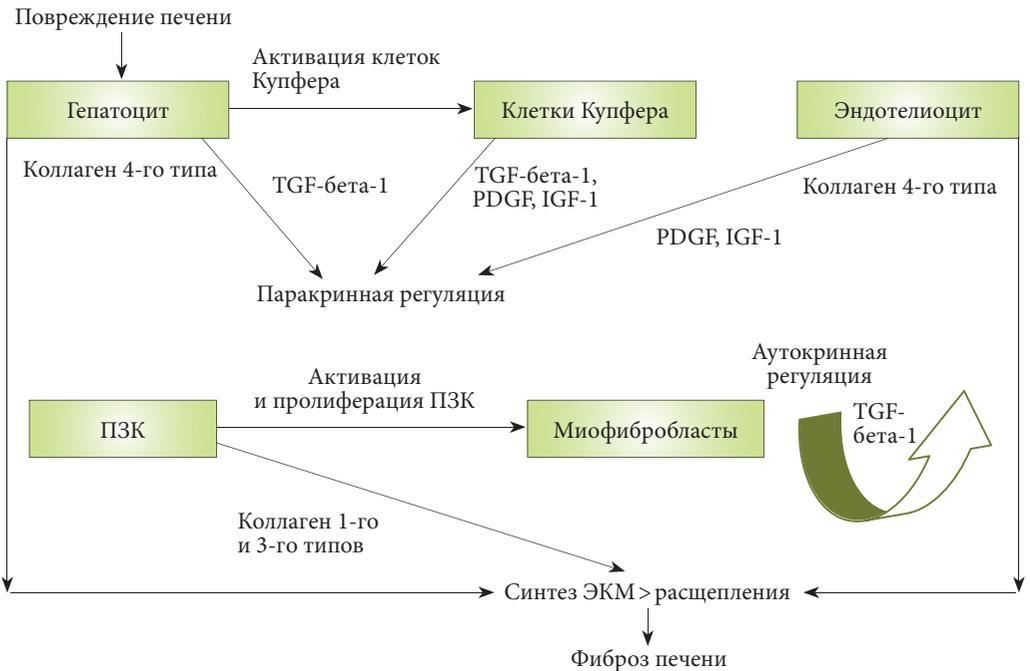
Формирование ФП – один из универсальных вариантов морфологической реакции печени на повреждение. Вообще на повреждение печень реагирует такими формами внутренних трансформаций, как стеатоз, пигментные отложения, тромбоз, апоптоз, некроз, адаптация, пролиферация гепатоцитов и собственно фиброзные изменения. Важно также и то, что независимо от этиологического фактора и типа морфологического реагирования только выраженность фиброгенеза позволяет определить стадию заболевания. Именно стадия ФП отражает темпы прогрессирования хронических гепатитов. Ранее считалось, что ФП – это процесс, направленный исключительно в сторону ЦП. Сегодня

такая точка зрения пересмотрена. Изучается возможность регрессии ЦП, что предполагает терапевтические перспективы воздействия на подобный вариант реагирования гепатоцитов [2–4].

Исходя из современных представлений, эволюция фиброза в ЦП – это не просто чередование процессов повреждения и рубцевания в печени. Интересно, что терапевтические подходы к лечению ФП на данном этапе связывают исключительно с этиотропным воздействием. Это один из самых важных временных промежутков в течении хронического заболевания печени, при котором в целом понятны процессы воспаления (некроза) печени, замещения поврежденных гепатоцитов соединительной тканью, собственно фиброгенез и реакция сосудистого русла печени, то есть формирование портальной гипертензии (ПГ) и ЦП. Однако ЦП в данной модели представляется как простое следствие выраженно-го фиброгенеза и накопление большого количества соединительной ткани. Что касается определения понятия ЦП, его рассматривают как хронический процесс, приводящий к развитию ложных долек, то есть к изменению цитоархитектоники органа с возникновением нового сосудистого русла [5]. Следовательно, ведущим фактором формирования ЦП является не столько рост соединительной ткани, сколько ангиогенез. В экспериментальных исследованиях показано, что распространенность и выраженность ФП коррелируют с сосудистым показателем портальной гипертензии HVPG (hepatic venous pressure gradient – градиент венозного давления в печени) [6, 7]. Значит, можно говорить о коррекции известной патогенетической цепочки событий в прогрессировании хронического гепатита, включающей пять этапов.

I. Повреждение/воспаление гепатоцитов.

II. Изменение взаимодействия клеток синусоидального компартмента, стимуляция синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ.



Примечание. ПЗК – полипотентные звездчатые клетки, ЭКМ – экстрацеллюлярный коллагеновый матрикс.

Рисунок. Патогенез фиброза печени

III. Стимуляция печеночного неангиогенеза, развитие системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока.

IV. Формирование ложных долек и компенсированного ЦП.

V. Формирование органической ПГ и декомпенсация ЦП.

Иными словами, выраженность фиброза и размеры узлов-регенератов в печени отражают конечную стадию процесса и служат предикторами клинически значимой ПГ (давление в системе портальных вен выше 10 мм рт. ст.), с которой по сути и связан окончательный прогноз заболевания.

Механизмы повреждающего воздействия различных этиологических факторов, а также заключительный этап развития выраженной ПГ и декомпенсации ЦП подробно изложены в работах отечественных и зарубежных авторов [5, 7, 8]. В данной статье рассматриваются промежуточные этапы (II и III) прогрессирования хронических заболеваний печени как наиболее перспективные для терапевтического воздействия на процессы фиброгенеза.

Изменение взаимодействия клеток синусоидального компартмента, стимуляция синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ. Взаимодействие в синусоидальном компартменте включает закономерные изменения интимных межклеточных механизмов между гепатоцитами, клетками Ито, макрофагами Купфера и эндотелиоцитами (см. рисунок). В результате воздействия этиологических факторов и повреждения гепатоцитов выделяется большое количество цитокинов. Наиболее важный из них фактор некроза опухоли (ФНО) альфа [9–11].

В свою очередь макрофаги под воздействием этиологических факторов осуществляют фагоцитоз бактерий и вирусов, связывание и удаление иммуноглобулина (Ig) G и липосахаридов, выделение vasoактивных субстанций, влияющих на функциональную активность клеток Ито и эндотелиоцитов. Из последних особый интерес представляет фактор агрегации тромбоцитов (transforming growth factor beta 1 – TGF-бета-1) [12]. Эндотелиальные клетки печени играют роль мини-сфинктеров,



не имеющих базальной мембраны. Их структура представлена касаящимися друг друга боковыми контактами клетками, образующими своеобразную сеть или сито, через которые проходят вещества определенной молекулярной массы. Они также осуществляют захват гиалуроновой кислоты, связывание IgG, продукцию цитокинов, клеточный эндцитоз и пиноцитоз.

Существенную роль в фиброгенезе играют клетки Ито, или полипотентные звездчатые клетки (ПЗК), открытые в 1970-х гг. В норме они осуществляют накопительную функцию, депонируя липопротеины высокой плотности и витамин А. Однако, подвергаясь воздействию таких vasoактивных веществ, как ФНО-альфа, TGF-бета-1, цитокины, хемокины, интернины, ПЗК способны трансформироваться в переходные клетки и далее в миофибробласты, отростки которых распространяются за пределы одного синусоида. Эти клетки регулируют синусоидальный кровоток как напрямую – путем изменения собственной сократительной способности, так и опосредованно – через изменение синтеза металлопротеиназ и их ингибиторов, задействованных в образовании проколлагена [13]. То есть специфические цитокины, вырабатываемые клетками синусоидального компартмента и регулирующие воспалительный ответ на повреждение гепатоцитов, управляют фиброгенезом, не только способствуя трансформации ПЗК в миофибробластоподобные клетки, но и стимулируя синтез ими экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ) и ингибируя его деградацию.

Способность миофибробластов сокращаться и изменять просвет синусоида обуславливает функциональный (преходящий) компонент ПГ. Последующее угнетение активности металлопротеиназ с преобладанием их ингибиторов приводит к накоплению коллагена в пространстве Диссе, что отражает механизмы синусоидального фиброгенеза.

Стимуляция печеночного неангиогенеза, развитие системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока. Прогрессирование синусоидального фиброгенеза приводит к формированию базальной мембраны у эндотелиоцитов и нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита. Это отражает переход физиологической реакции организма, направленной на уменьшение антигенного притока крови к печеночным клеткам, в патологическую, то есть полное прекращение доступа крови с последующим ростом синусоидального давления и прогрессированием ПГ. Именно такая совокупность последовательных изменений способствует развитию системной реакции организма в виде выработки стимуляторов неангиогенеза и разобщения печеночного и системного кровотока. При этом в печеночной крови начинают преобладать такие vasoконстрикторы, как эндотелины 1 и 2, адреналин, ангиотензин II, вазопрессин, а в системном кровотоке – вазодилаторы (оксид азота, оксид углерода, простагландин, глюкагон, простагландин E2, предсердный натрийуретический гормон).

Вазодилатирующие субстанции, такие как оксид и нитрит азота, релаксин, обладают еще и антифибротическими свойствами. В то же время vasoконстриктору ангиотензину II, по данным ряда авторов, принадлежит основная роль в стимуляции фиброгенеза печени. Мощный vasoконстриктор эндотелин 1 также стимулирует темпы фиброзных изменений в печени, воздействуя на рецепторы типа A [5, 11].

Разобщение печеночного и системного кровотока сопровождается параллельной стимуляцией симпатoadреналовой системы (САС) и изменением соотношения гуморально-метаболических факторов с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы включает формирование гиперкинетического типа центральной ге-

модинамики с ростом минутного объема кровотока, что в свою очередь также может приводить к повышению давления в воротной вене за счет усиления портального кровотока [5, 14].

Дальнейшая стимуляция неангиогенеза вследствие нарушения равновесия между тонкими механизмами, влияющими на фиброгенез, и связанное с ним состояние кровотока в воротной вене способствуют формированию нового сосудистого русла печени, органической ПГ и соответственно компенсированного ЦП.

Ряд других печеночных клеток, таких как миофибробласты из мелких портальных сосудов, также могут иметь фиброз-продуцирующую способность, которая активируется вокруг портальных сосудов и билиарного тракта печени при нарушении желчеоттока. Как следствие – дополнительное накопление коллагена. Наличие синдрома холестаза является независимым фактором стимуляции фиброгенеза, что принципиально ускоряет прогрессирование заболевания печени.

Таким образом, в настоящее время патогенез ФП рассматривается как эволюционный процесс, включающий не только внутрипеченочные, но и системные механизмы.

На начальном, внутрипеченочном этапе происходит изменение взаимодействия клеток синусоидального компартмента, инициация синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ.

Последующий дисбаланс vasoактивных субстанций со стимуляцией печеночного неангиогенеза приводит к развитию системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока, а также вовлечением в процесс САС и РААС. Реактивные механизмы, протекающие на уровне целостного организма, в сочетании с внутрипеченочными патогенетическими изменениями усугубляют нарушение кровоснабжения и повреждение печени и способствуют дальнейшему прогрессированию процессов фиброгенеза.



В этой связи важна оценка предикторов активного фиброгенеза, к которым относятся не только повреждающие агенты и факторы, стимулирующие рост соединительной ткани, но и причины, усугубляющие указанные выше этапы патогенетического процесса [15]. Так, к предикторам активно прогрессирующего ФП могут быть отнесены:

- ✓ исходное и приобретенное наличие нарушений желчеоттока (холестаза);
- ✓ возраст старше 45 лет, поскольку к этому моменту высок естественный уровень накопления соединительной ткани в печени;
- ✓ мужской пол как фактор более высокого уровня алкоголизации и риска ПГ;
- ✓ высокая вирусная нагрузка при HBV-инфекции (хронический гепатит В);
- ✓ синдромы перегрузки железом и медью;
- ✓ злоупотребление алкоголем;
- ✓ инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, жировой гепатоз;
- ✓ сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечная недостаточность.

Методы оценки ФП

Методы оценки фиброза подразделяются на лабораторные и инструментальные.

Лабораторные методы оценки ФП

Лабораторные методы включают оценку прямых и непрямых маркеров фиброза. К прямым относятся методики количественного измерения показателей ЭКМ или маркеров его метаболизма: гиалуриновой кислоты, ламинина, проколлагеновых пептидов, типов коллагенов, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов.

Непрямыми маркерами фиброза считаются традиционные сывороточные показатели воспалительного процесса в печени, а именно уровни аминотрансфераз, коэффициент Де Ритиса, уровни гамма-глутамилтранспептидазы, апополипротеина А1, альфа-2-

макроглобулина, гаптоглобина, количества тромбоцитов.

В настоящее время наиболее актуальны непрямые маркеры ФП, объединенные в комплексные тесты методом дискриминантного анализа (ФиброАктиТест, ФиброМаксТест, СтеатоСкрин и др.) [16].

Инструментальные методы оценки ФП
Визуализирующие методы обследования. Широко распространенные и доступные методы визуального неинвазивного обследования (ультразвуковая диагностика и компьютерная томография) могут применяться для установления диагноза ФП, признаков ПГ, ряда сосудистых нарушений (доплерография сосудов портальной системы). Однако их диагностическая информативность на ранних стадиях фиброза низкая.

Ультразвуковая эластография (УЗИ-ЭГ) – новейший метод обследования внутренних органов, позволяющий получить информацию о жесткости тканей печени. Сначала УЗИ показывает общее состояние органа, выявляет подозрительные участки, осуществляет так называемый пристрел. Далее на этих участках применяется УЗИ-ЭГ. С ее помощью врач получает подробную информацию о локальных свойствах ткани. Метод заключается в том, что к ультразвуку добавляют давление. В сжатом состоянии ткани различной плотности по-разному проводят ультразвук. Аппарат с возможностью эластографии фиксирует эту разницу, на основании чего определяет плотность тканей. Преимуществами метода являются высокая скорость получения результата и отсутствие противопоказаний, в том числе возможность проведения исследования при беременности. УЗИ-ЭГ печени не только характеризует общее состояние органа, но и выявляет наличие и стадию фиброзных изменений.

Фиброэластография печени аппаратом «ФиброСкан» (ФЭГ). Это неинвазивная технология визуализации неоднородностей мягких тканей. В процессе данного исследования на изучаемую

область оказывают дополнительное давление. Из-за неодинаковой эластичности неоднородные элементы ткани сокращаются по-разному. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани, что позволяет выявлять патологические участки в органе. Косвенная инструментальная оценка выраженности фиброза посредством измерения эластичности печени с помощью аппарата основана на генерации низкочастотных колебаний, передающихся на ткань печени. Методика основана на использовании колебаний низкой частоты для количественной оценки эластичности как показателя состояния печени и процентного содержания в ней соединительной ткани. Доказана положительная корреляционная связь между результатами, полученными при ФЭГ, и биопсией печени [17, 18].

Биопсия печени. Данная процедура позволяет диагностировать ФП с достаточно высокой степенью достоверности. В 15–35% случаев при выполнении пункционной биопсии печени получают неизменную ткань печени, в 1,5% случаев – неинформативный материал, при том что только 5% пациентов соглашаются на проведение этого исследования [19–21].

Сравнительная оценка методов определения ФП представлена в табл. 1.

Классификация ФП

Классификация ФП, которой большинство специалистов пользуется до сих пор, была предложена на конгрессе гепатологов в 1994 г. в Лос-Анджелесе. Она рассматривает наличие фиброза и соответственно стадию заболевания:

- 0 – фиброз отсутствует;
- 1 – слабо выраженный перипортальный фиброз;
- 2 – умеренный фиброз с портальными септами;
- 3 – выраженный фиброз с портальными септами;
- 4 – ЦП.

Последующие классификации включают изложенную выше как составную часть и имеют особенности при

гастроэнтерология



Таблица 1. Сравнительная оценка методов определения фиброза печени

Показатели	УЗИ с эластометрией	ФиброСкан	ФиброТест/ФиброМакс	Биопсия
Инвазивность методики	Неинвазивная (аппаратная)	Неинвазивная (аппаратная)	Инвазивная (взятие крови из вены)	Инвазивная (считается мини-операцией)
Описание метода	Ультразвуковая система с поддержкой технологии. Эластография включает оценку двух изображений – стандартного УЗИ и цветного изображения, определяющего степень эластичности и плотности ткани печени цветовой шкалой, что позволяет точно выбрать позицию для прицельной эластографии в зоне, требующей изучения. УЗИ-эластография как метод отображает в кПа механические свойства ткани, показывает разницу по жесткости (фиброзу), эластичности и растяжимости здоровых и патологически измененных тканей	Метод фибросканирования основан на измерении скорости электромагнитного импульса, который генерируется на поверхности кожи и проходит через печень. Импульс детектируется специальным датчиком, расположенным на боковой поверхности нижней части грудной клетки, что позволяет определить скорость его прохождения через орган. По скорости прохождения импульса через печень вычисляется степень печеночного фиброза. Измерение проводится точно, многократно из различных позиций, далее вычисляются средние значения в кПа	Результат диагностики – дискриминантного (статистического) анализа, который проводится расчетным методом, – вычисления на основании ряда биохимических показателей, определяемых в крови, а также возраст, вес, пол и рост пациента	Биопсия проводится с помощью специальной биопсийной иглы. Местное обезболивание делает процедуру безболезненной. Прокол производится в межреберье справа. Забор фрагмента ткани осуществляется локально, только из одного места для последующего морфологического анализа. После биопсии в течение суток рекомендуется соблюдать постельный режим
Оценка состояния печени: локальная или общая (всей печени)	Оценка состояния всей печени. Позволяет локально визуализировать все сегменты печени с детальной эластометрией подозрительных участков	Локальная оценка печени – только в тех зонах, где проводился замер. Измеряется только «столбик» ткани на глубине не более 4 см. Не дает представления о состоянии печени в целом	Оценка состояния всей печени	Локальная оценка печени – в зоне проведения биопсии. Следует учитывать, что процесс может поражать печень неоднородно, поэтому можно случайно взять на анализ малопораженный участок, тогда как другие части органа могут оказаться более пораженными
Возможность оценки диффузного и очагового поражения печени	Универсальный метод. Методика точна как для очаговых, так и для диффузных процессов	Метод наиболее точен для диффузных процессов. Но оценивает процесс только в одной точке, является информативным, если точка измерения соответствует состоянию печени	Метод наиболее точен для диффузных процессов	Метод наиболее точен для диффузных процессов. Но оценивает процесс только в одной точке, является информативным, если точка измерения соответствует состоянию печени. Для оценки очаговых процессов необходимо проведение биопсии под УЗ-контролем
Осложнения	Нет	Нет	Процедура в редких случаях может вызвать осложнения, зависит от квалификации персонала	Процедура в редких случаях может вызвать осложнения, зависит от квалификации персонала
Диагностические возможности	–	–	ФиброТест	ФиброМакс
Оценка стадии фиброза (количество соединительной ткани)	Определяет	Определяет	–	Определяет локально
Оценка состояния сосудов и наличие портальной гипертензии	Определяет	Не определяет	–	–



Показатели	УЗИ с эластометрией	ФиброСкан	ФиброТест/ФиброМакс	Биопсия
Степень стеатоза (количество жира в печени)	Определяет	Не определяет	Определяет	Определяет локально
Этиология поражений печени	Определяет частично	Не определяет	Определяет частично для жировой болезни печени	Определяет частично или косвенно
Достоверность оценки стадии фиброза	85–90%	55–80%	45–50%	В зависимости от точки взятия биоптата от 20 до 100%
Дифференциальная диагностика новообразований печени: доброкачественных/ злокачественных	Определяет	Не определяет		Слепая, не определяет. Определяет при проведении под УЗ-контролем
Кто проводит исследование	Проводится УЗ-диагностом, имеющим специализацию по эластометрии	Проводит специалист по фибросканированию	Результат трактуется врачом-гепатологом	Оценка ткани, полученной при биопсии, проводится морфологом-гистологом
Возможность оценить эффективность проводимого лечения	Можно оценить влияние лечения на стадию фиброза печени, степень стеатоза, косвенно выраженность воспаления за один, три, шесть и 12 месяцев	Можно оценить влияние лечения на стадию фиброза печени. Динамика показателей информативна через 6–12 месяцев		Можно оценить влияние лечения на стадию фиброза печени, степень стеатоза, выраженность воспаления за 6–12 месяцев
Зависимость показателей от других инфекций и заболеваний	Не зависит		Зависит	
Скорость получения результата	От 10 до 30 минут	От 30 до 60 минут	От трех до пяти рабочих дней	До десяти рабочих дней
Противопоказания и возможность получения неточного результата	Нет	У беременных противопоказано, поскольку воздействие импульсов на плод еще не изучено. Пациенты, у которых проведение метода нецелесообразно, так как результат не может правильно трактоваться: <ul style="list-style-type: none"> до 18 лет; с асцитом (скоплением жидкости в брюшной полости); с избыточной массой тела 	Нет. Состояния, при которых проведение метода нецелесообразно, поскольку результат не может правильно трактоваться: <ul style="list-style-type: none"> острая стадия гепатита; холестатический синдром; синдром Жильбера; острый гемолиз; трансплантация печени 	<ul style="list-style-type: none"> Геморрагический диатез Склонность к кровотечениям Гнойные процессы в печени, брюшной и плевральной полостях Инфицированные поражения кожи в месте пункции (пиодермия, фурункулез) Билиарная гипертензия, в том числе холангит Выраженная портальная гипертензия Напряженный асцит Психические заболевания Очаговые образования печени (гемангиомы, опухоли, кисты и т.д.) Противопоказана слепая пункционная биопсия печени. Рекомендуется прицельная биопсия под УЗ-контролем
Стоимость (средняя), руб.	2900–3900	5000–6000	От 10 000	
Возможности методики	УЗИ – широкая область применения (гинекология, урология, брюшная полость и проч.). УЗИ с эластографией высокоспецифично для заболеваний печени	Только заболевания печени		



отдельных нозологических формах [22, 23].

Большинству врачей, использующих в повседневной клинической деятельности ФП как оценочный показатель, абсолютно понятны стадии 0 и 4. Не вызывает больших затруднений оценка 3-й стадии, которая хорошо визуализируется при УЗИ и фибросканировании. Но определение 1-й и 2-й стадий фиброза сопряжено, как правило, с отсутствием понимания значимой разницы между ними.

Выраженность фиброзных изменений в печени как критерий оценки стадии заболевания отражает дисбаланс качественных и количественных составляющих ЭКМ, включающего различные варианты соединительной ткани и коллаген 1–4-го типов. Например, не очень понятная практикующим специалистам разница между начальной (перипортальной, F1) и умеренной (портопортальной, F2) стадией фиброза подразумевает в 4–6 раз большее количество ЭКМ [10].

Принципы терапии ФП

Вопросы антифибротической терапии как самостоятельного подхода давно обсуждаются в клинической практике. Еще в 2003 г. R. Safadi и S.L. Friedman разработали ее основные принципы, включавшие воздействие на все патогенетические звенья процесса. К ос-

новным направлениям лечения были отнесены:

- ✓ устранение этиологического фактора (табл. 2);
 - ✓ устранение воспалительных изменений в печени;
 - ✓ ингибирование активации ПЗК;
 - ✓ подавление эффектов активированных ПЗК;
 - ✓ повышение репарации тканей;
 - ✓ стимуляция клеточного апоптоза.
- Остальные направления в лечении ФП являются в основном перспективными и широко не применяются в клинической практике. Поэтому чрезвычайно актуальным остается поиск новых подходов к коррекции данного состояния. Общепринятых стандартов лечения ФП не разработано, хотя существует ряд экспериментальных моделей для исследования [24, 25]. На сегодняшний день к основным подходам терапии ФП при исключении воздействия на этиологический фактор относят:
- патогенетическое лечение основного заболевания в случаях, когда на этиологический фактор воздействовать невозможно или этиология болезни не установлена;
 - уменьшение активности воспалительного процесса в печени;
 - торможение активации ПЗК;
 - активацию механизмов фибролиза для разрушения избытка белков ЭКМ;
 - воздействие на ПГ.

Лекарственные средства, используемые для терапии ФП

Все лекарственные средства для терапии ФП теоретически можно разделить на три группы:

- 1) препараты, действующие на конкретные механизмы фиброгенеза;
 - 2) лекарственные средства неспецифического действия;
 - 3) препараты, действующие на ПГ.
- К препаратам, действующим на конкретные механизмы фиброгенеза, относятся:

- ✓ интерфероны и синтетические аналоги нуклеозидов при вирусных заболеваниях [26–29];
 - ✓ препараты, снижающие концентрацию ФНО-альфа (пентоксифиллин, глицирризиновая кислота (ГК), бигуаниды);
 - ✓ препараты, подавляющие избыточную активацию ПЗК и снижающие уровень TGF-бета-1 (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), ГК, витамин Е, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), силимарин);
 - ✓ антагонисты эндотелина (амбризентан, бозентан, ситаксентан, тезосентан);
 - ✓ ингибиторы каспаз (ГК, УДХК, GS9450), ингибиторы апоптоза (ГК, УДХК, TRO19622).
- Препаратами неспецифического действия считают:
- ✓ мембраностабилизаторы и антиоксиданты (препараты янтарной кислоты, токоферол);
 - ✓ флавоноиды, ЭФЛ.

Таблица 2. Этиологическое лечение хронического гепатита и цирроза печени

Этиология	Препараты с доказанной клинической эффективностью и лечебные мероприятия	Препараты на стадии клинических испытаний
Вирусная В	Ламивудин, или энтекавир, или телбивудин, или тенофовир, или интерферонотерапия	ГК, силимарин (парентеральная форма) как вариант комбинированной терапии при недостаточном ответе
Вирусная С	Интерферон, рибавирин, софосбувир	
Алкогольная болезнь печени	ГКС, ГК, силимарин, адеметионин, ЭФЛ	Аргинин, пентоксифиллин, силимарин, УДХК, этанерцепт
Неалкогольная жировая болезнь печени	Снижение массы тела (диета, физические упражнения), метформин, росиглитазон	Силимарин, римонабант, адеметионин, адипонектин, бетаин, омега-3 жирные кислоты, ГК, пентоксифиллин, УДХК
Аутоиммунная	ГКС, цитостатики	Инфликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил, ГК
Печичный билиарный цирроз	УДХК, холестирамин, налтрексон	Цитостатики, ондансетрон
Идиопатический гемохроматоз	Кровопускания	Дефероксамин, деферазирокс
Гепатолентикулярная дегенерация	D-пеницилламин	Триентин, препараты цинка

Примечание. ГК – глицирризиновая кислота, ГКС – глюкокортикостероиды, ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды, УДХК – урсодезоксихолевая кислота.



Средствами, действующими на ПП, являются бета-блокаторы, нитропрепараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) [5, 14].

Результаты исследований последних лет в отношении ряда лекарственных средств подтверждают их антифибротическое действие, доказанное пока преимущественно на экспериментальных моделях. Одним из таких средств является ГК.

ГК как препарат, действующий на конкретные механизмы фиброгенеза, изучали еще в начале XX века японские ученые в качестве антифибротического препарата. Данные клинических исследований показали, что ГК нормализует ферментный спектр крови у больных хроническим гепатитом С [30–33].

Прямые антифибротические механизмы ГК доказаны на экспериментальной модели ФП крыс, вызванного подкожными инъекциями CCl_4 . С помощью RT-PCR-анализа (reverse transcription – polymerase chain reaction, или РТ-ПЦР-анализ) было показано увеличение экспрессии генов (smurf2, PTAFR, CYP2D6, FGG), связанных с воспалением. На основании полученных данных доказан антифибротический эффект ГК у животных [34]. Интимный механизм ингибирования процессов фиброгенеза включал торможение трансформации ПЗК в миофибробласты, восстановление активности тканевых металлопротеиназ и снижение активности их ингибиторов, регулирующих баланс между процессами синтеза и деградации ЭКМ.

Эта гипотеза была подтверждена в последующих экспериментальных и клинических исследованиях. Так, ГК подавляла активацию промотора гена коллагена COL1A2 и прогрессирование ФП, вызванного повторным введением тетрахлористого углерода. Кроме того, ГК подавляла синтез коллагена I-го типа на уровне транскрипции гена [35].

Одним из механизмов прямого антифибротического действия ГК,

зафиксированного у людей, стало подавление экспрессии РНК проколлагена типов I и III [36].

Так, у пациентов с хроническим гепатитом С под влиянием ГК отмечалось снижение активности ПЗК. Это снижение приводило к уменьшению продукции ингибиторов протеаз и металлопротеиназ с дальнейшим восстановлением активности последних и соответственно дегрануляции избыточного коллагена. При этом снижались активация ПЗК сопровождалась индукцией в них процессов апоптоза [37].

Кроме прямого антифибротического у ГК были выявлены другие дополнительные эффекты.

Как известно, благодаря своему строению ГК является синергистом глюкокортикостероидов [38]. ГК блокирует внутриклеточные сигнальные пути, реализующие воспаление, на уровне NF-kappa B [39, 40], STAT3 [41], TLR4 [40], HMGB1 [42, 43], JNK, ERK, PI3K/AKT [44], MAPKs [40]. ГК угнетает выработку ФНО-альфа, интерлейкина (ИЛ) 6 и ингибирует миелопероксидазы [39, 40]. По сути, оказывая антагонистическое влияние на воспалительный процесс, ГК опосредованно тормозит темпы фиброгенеза.

Помимо противовоспалительного действия ГК обладает антиоксидантной активностью, которую связывают с торможением перекисного окисления липидов через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того, ГК способна связываться с прооксидантом простагландином E2 [45].

В ряде работ продемонстрировано антиапоптотическое действие ГК, обусловленное ингибированием каспазы-3 [46] и угнетением высвобождения из митохондрий цитохрома C [39].

При изучении влияния ГК на синтез и пролиферацию ДНК в первичной культуре гепатоцитов взрослых крыс установлено, что глицирризин стимулирует фосфорилирование рецепторов эпидермального фактора роста и p42 MAP-киназы и активирует синтез ДНК гепатоцитов. Кроме того, ГК ингибирует рост

опухолей у мышей за счет опосредованного противоопухолевого эффекта. Показано защитное действие ГК против индуцированного канцерогенами повреждения ДНК, а также возможность понижающей регуляции рецептора эпидермального фактора роста. Входящие в состав солодки полифенолы индуцировали апоптоз раковых клеток [36].

В ходе последующих рандомизированных исследований было показано, что в отличие от плацебо ГК приводит к значительному снижению уровня аминотрансфераз печени и улучшению гистологической картины [47]. Сведения о краткосрочной и долгосрочной эффективности данного препарата получены в ходе ретроспективного исследования, результаты которого продемонстрировали, что длительный прием ГК препятствует развитию ЦП и гепатоклеточной карциномы на фоне хронического гепатита С [48].

Фосфатидилхолин как составляющая часть ЭФЛ также обладает антифибротическим действием и способствует регрессии фиброгенеза путем подавления активности коллагеназы и трансформации ПЗК в коллагенпродуцирующие клетки, что дополняется противовоспалительным действием за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1b). Однако доказательства антифибротического эффекта представлены только у нечеловекообразных обезьян [49]. Аналогичные исследования у людей такого эффекта не продемонстрировали [50].

ЭФЛ в комбинации с ГК улучшают ее липофильные свойства, повышая биодоступность и противовоспалительную активность [51–53]. Данный синергический эффект положен в основу разработки отечественного препарата ГК Фосфоглив, который представляет собой комбинацию высоко биодоступных ЭФЛ и ГК. На сегодняшний день Фосфоглив является одним из стандартных и универсальных средств для лечения ФП любой этиологии.

часть ФНО-альфа



В качестве перспективных направлений антифибротической терапии в эксперименте была доказана клиническая эффективность применения факторов роста (IGF, фактор роста гепатоцитов, кардиотропин) и факторов, стимулирующих гены, ответственные за их продукцию.

Блокаторы эндотелина-1 рецепторов типа А и вазодилататоры (простагландин Е2 и донорский нитрит азота) показали хорошую антифибротическую активность у грызунов, однако у людей подобные эффекты не оценивались. Альтернативный подход к лечению ФП заключается в применении ингибиторов коллагена и промоутеров их деградации. Так, ингибиторы пролил-4-гидроксилазы и галофуджинона предупреждают развитие экспериментального ЦП ингибированием синтеза коллагена. Такие факторы, как MMP-8 и активаторы плазминогена и урокиназы, стимулируют деградацию коллагена *in vivo*.

В эксперименте с инфузией мезенхимальных стволовых клеток получено уменьшение индуцированного фиброза, что потенциально может быть использовано в будущем при лечении хронических заболеваний печени [54].

В настоящее время проведено достаточное количество научных исследований, в которых подтверждена важность ингибирования РААС как фактора, влияющего на ПГ и уменьшающего темпы прогрессирования ФП, что может стать многообещающей стратегией в лечении этого состояния. Данный факт подтверждается тем, что указанная группа препаратов в качестве антифибротических агентов вошла в стандарты лечения и широко используется у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и почек.

Согласно отчетам отделений трансплантологии, у пациентов, принимающих ингибиторы РААС и антигипертензивные препараты, после трансплантации печени прогрессия фиброза менее выражена, чем у больных, получающих другие виды лечения. Одна-

ко многоцентровые клинические исследования в настоящее время еще не завершены и результаты не обработаны.

Пентоксифиллин (ингибитор фосфодиэстеразы), амилорид (ингибитор натрий-водородной помпы), S-фарниезилтиосалициловая кислота (антагонист ренин-ангиотензиновой системы) как субстанции, ингибирующие ключевые сигнальные пути фиброгенеза печени, также имеют потенциальное значение в комплексной терапии данного состояния. Для конкретных форм поражения печени, в частности при неалкогольном стеатогепатите, воздействие на специфические лиганды, например на снижение экспрессии гена SREPB-1c и увеличение активности PPRA-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor), оказывает положительный эффект на регресс ФП преимущественно у пациентов с нарушениями углеводного обмена (S16).

Лечение ПГ у больных ФП следует начинать на самом раннем этапе, когда появляются первые изменения воротного кровоснабжения. На стадии начальной ПГ гемодинамические расстройства происходят преимущественно на функциональном уровне, с развитием симпатикотонии, появлением расстройств микроциркуляции и реологических свойств крови. Для коррекции начальной ПГ рекомендуется применение бета-блокаторов как вегетокорректоров, антиагрегантов, пентоксифиллина и антиоксидантов. При умеренной и выраженной ПГ терапия дополняется антагонистами альдостерона, иАПФ, АРА [14].

По существу доступной и унифицированной схемой антифибротической терапии, особенно у пациентов с продвинутым фиброзом и ПГ, считается:

- комбинация пероральной и парентеральной форм Фосфоглива (5,0 внутривенно, 3–5 раз в неделю), курс до 12 месяцев и более;
- УДХК в дозе 15–20 мг/кг/сут, постоянный прием;
- пропранолола 40–80 мг/сут. Показателем эффективности и до-

статочности дозы препарата является уменьшение частоты сердечных сокращений на 25% по сравнению с исходной, постоянный прием;

- верошпирона в дозе нейрогормонального модулятора 12,5–25 мг/сут, продолжительность аналогична таковой пропранолола;
 - иАПФ или АРА (показания и дозы не отработаны).
- В качестве дополнительных агентов, усиливающих схему, используются:
- токоферол (100–150 мг/сут), курс до 4–8 недель;
 - пентоксифиллин (2%-ный, 5 мл внутривенно капельно), лечение следует проводить курсами до 5–10 процедур.

Заключение

Наличие ФП у больных хроническими гепатитами служит самостоятельным показанием для терапии, целью которой является не только снижение темпов прогрессирования процессов фиброгенеза, но и предотвращение развития ПГ, ЦП и его фатальных осложнений.

Следует учитывать необходимость комплексного подхода при составлении программы лечения ФП, включающей воздействие на этиологические факторы и патогенетические механизмы, такие как холестаза и ПГ, наличие которых ускоряет прогрессирование фиброгенеза.

Терапия должна начинаться в максимально ранние сроки. Чем меньше исходная стадия фиброза и выраженность ПГ, тем более полно возможно его обратное развитие. Несмотря на развитие ЦП, антифибротическая терапия должна быть продолжена. Пока сохраняется даже небольшая часть печеночной ткани, процесс фиброза в печени прогрессирует. Существующий вариант универсальной и доступной схемы антифибротической терапии включает: препараты ГК, УДХК, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, иАПФ или АРА, микроциркулянты и антиоксиданты. ●



Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Лечение осложнений цирроза печени. М.: Литтерра, 2011.
2. *Zois C.D., Baltayiannis G.H., Karayiannis P., Tsianos E.V.* Systematic review: hepatic fibrosis – regression with therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28. № 10. P. 1175–1187.
3. *George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al.* Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 3. P. 729–738.
4. *Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С. и др.* Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006. Т. 16. № 1. С. 20–29.
5. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР Медицина, 2002.
6. *Iredale J.P.* Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. № 3. P. 539–548.
7. *Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G.* The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. Suppl. 1. P. S68–92.
8. *Федосына Е.А.* Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
9. *Friedman S.L.* Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 1. № 2. P. 98–105.
10. *Parsons C.J., Takashima M., Rippe R.A.* Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. Suppl. 1. P. S79–84.
11. *Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009. № 2. С. 3–10.
12. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н. и др.* Уровень трансформирующего фактора роста – 1b(TGF-1b) в сыворотке крови и показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003. Т. 11. Приложение 12. С. 14.
13. *Baroni G.S., D'Ambrosio L., Curto P. et al.* Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis // *Hepatology.* 1996. Vol. 23. № 5. С. 1189–1199.
14. *Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Ченур С.В., Ганчо В.Ю.* Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом с циррозом печени. СПб.: Бреста, 2004.
15. *Iloeje U.H., Yang H.I., Su J. et al.* Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 3. P. 678–686.
16. *Poynard T., Zoulim F., Ratziu V. et al.* Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 9. P. 1970–1980.
17. *Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.* Современные возможности эластомерии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008. Т. 18. № 4. С. 43–52.
18. *Ogawa E., Furusyo N., Toyoda K. et al.* The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin // *Antiviral Res.* 2009. Vol. 83. № 2. P. 127–134.
19. *Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т.* Биопсия печени: методология и практика сегодня // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006. Т. 16. № 4. С. 65–78.
20. *Cadranel J.F., Rufat P., Degos F.* Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL) // *Hepatology.* 2000. Vol. 32. № 3. P. 477–481.
21. *Gilmore I.T., Burroughs A., Murray-Lyon I.M. et al.* Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London // *Gut.* 1995. Vol. 36. № 3. P. 437–441.
22. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* 1981. Vol. 1. № 5. P. 431–435.
23. *Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* 1995. Vol. 22. № 6. P. 696–699.
24. *Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2005. Т. 15. № 2. С. 13–20.
25. *Bataller R., Brenner D.A.* Liver fibrosis // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. № 2. P. 209–218.
26. *Северов М.В.* Обратимость фиброза и цирроза печени при HCV-инфекции // *Гепатологический форум.* 2008. № 1. С. 2–6.
27. *Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. et al.* Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 25. P. 2576–2588.
28. *Lai C.L., Shouval D., Lok A.S. et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 10. P. 1011–1020.
29. *Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al.* Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149. № 6. P. 399–403.
30. *Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A. et al.* Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 12. № 3. P. 199–205.
31. *Abe Y., Ueda T., Kato T., Kohli Y.* Effectiveness of interferon, glycyrrhizin combination therapy in patients with

гастроэнтерология



- chronic hepatitis C // *Nihon Rinsho*. 1994. Vol. 52. № 7. P. 1817–1822.
32. *Van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C., Schalm S.W.* Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. № 8. P. 2432–2437.
 33. *Bean P.* The use of alternative medicine in the treatment of hepatitis C // *Am. Clin. Lab.* 2002. Vol. 21. № 4. P. 19–21.
 34. *Cai Y., Shen X.Z., Wang J.Y.* Effects of glycyrrhizin on genes expression during the process of liver fibrosis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003. Vol. 83. № 13. P. 1122–1125.
 35. *Moro T., Shimoyama Y., Kushida M. et al.* Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis // *Life Sci.* 2008. Vol. 83. № 15–16. P. 531–539.
 36. *Wang Z.Y., Nixon D.W.* Licorice and cancer // *Nutr. Cancer.* 2001. Vol. 39. № 1. P. 1–11.
 37. *Qu Y., Chen W.H., Zong L. et al.* 18 α -Glycyrrhizin induces apoptosis and suppresses activation of rat hepatic stellate cells // *Med. Sci. Monit.* 2012. Vol. 18. № 1. P. BR24–32.
 38. *Yoh T., Nakashima T., Sumida Y. et al.* Effects of glycyrrhizin on glucocorticoid signaling pathway in hepatocytes // *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47. № 8. P. 1775–1781.
 39. *Tang B., Qiao H., Meng F., Sun X.* Glycyrrhizin attenuates endotoxin-induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007. Vol. 40. № 12. P. 1637–1646.
 40. *Honda H., Nagai Y., Matsunaga T. et al.* Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner // *J. Leukoc. Biol.* 2012. Vol. 91. № 6. P. 967–976.
 41. *Schröfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M. et al.* Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signaling // *Biochem. J.* 2009. Vol. 421. № 3. P. 473–482.
 42. *Hu C.C., Chen W.K., Liao P.H. et al.* Synergistic effect of cadmium chloride and acetaldehyde on cytotoxicity and its prevention by quercetin and glycyrrhizin // *Mutat. Res.* 2001. Vol. 496. № 1–2. P. 117–127.
 43. *Ogiku M., Kono H., Hara M. et al.* Glycyrrhizin prevents liver injury by inhibition of high-mobility group box 1 production by Kupffer cells after ischemia-reperfusion in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 339. № 1. P. 93–98.
 44. *Tu C.T., Li J., Wang F.P. et al.* Glycyrrhizin regulates CD4+T cell response during liver fibrogenesis via JNK, ERK and PI3K/AKT pathway // *Int. Immunopharmacol.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 410–421.
 45. *Dragland S., Senoo H., Wake K. et al.* Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 5. P. 1286–1290.
 46. *El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R. et al.* Effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatitis in albino rats: a histological and immunohistochemical study // *Egypt. J. Histol.* 2011. Vol. 34. № 3. P. 518–527.
 47. *Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al.* Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J. Viral. Hepat.* 2012. Vol. 19. № 8. P. 537–546.
 48. *Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al.* A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51. № 3. P. 603–609.
 49. *Lieber C.S., Robins S.J., Li J. et al.* Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // *Gastroenterology.* 1994. Vol. 106. № 1. P. 152–159.
 50. *Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R. et al.* II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27. № 11. P. 1765–1772.
 51. *Zhou L., Yang J., Zhang X.Y. et al.* Effect of phospholipid on absorption of diammonium glycyrrhizinate // *Yao Xue Xue Bao.* 2008. Vol. 43. № 1. P. 71–75.
 52. *Jingze Z., Wenyuan G.A.O., Shufang B.A.I. et al.* Glycyrrhizic acid-phospholipid complex: preparation process optimization and therapeutic and pharmacokinetic evaluation in rats // *Lat. Am. J. Pharm.* 2011. Vol. 30. № 8. P. 1621–1630.
 53. *Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н.* Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив» // *Биомедицинская химия.* 2012. Т. 58. № 5. С. 564–572.
 54. *Rockey D.C.* Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3. № 2. P. 95–107.

Liver Fibrosis as an Indication for Therapy in Patients with Chronic Hepatitis

S.N. Mehtiyev, O.A. Mehtiyeva, M.N. Smirnova
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Contact person: Sabir Nasredinovich Mehtiyev, sabirm@mail.ru

Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis is an independent indication for therapy. The aim of this therapy – to reduce the rate of progression of fibrogenesis, to prevent the development of portal hypertension, liver cirrhosis and its fatal complications. Versatile and affordable scheme antifibrotic therapy involves the use of drugs glycyrrhizic acid, urosodeoxycholic acid, beta-blockers, aldosterone antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists.

Key words: liver fibrosis, chronic hepatitis, glycyrrhizic acid, Phosphogliv