

# Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения

**Я.С. Циммерман**

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера

*Давайте посмотрим, что нам известно,  
и постараемся как можно лучше это сформулировать.  
Нильс Бор (1885–1962)*

В статье представлены дефиниция фиброза печени и обсуждаются роль в его патогенезе экстрацеллюлярного матрикса, звездчатых клеток печени, а также субстанций, регулирующих процесс фиброгенеза, в частности синтез коллагена миофибробластами и др. Рассматриваются методы диагностики фиброза печени, в том числе инвазивные (биопсия) и неинвазивные, включая сывороточные маркеры. Подробно представлена современная медикаментозная терапия фиброза печени, в том числе перспективные ее направления.

**Ключевые слова.** *Фиброз печени, патогенез, лечение.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 54-58.**

Общепринятого определения фиброза печени не существует. Приведем два, по нашему мнению, наиболее удачных из них. (1) Фиброз печени – это динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий, возникающих в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающихся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую или косвенную активацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты – главные продуценты фиброзной ткани во внеклеточном матриксе печени [1]. (2) Фиброз печени – это следствие избыточного накопления в печеночной ткани основных видов внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса (коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина), являющихся универсальными механизмами прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени и развития септального и перисинуоидального фиброза [2].

Приведенные выше определения достаточно точно отражают сущность понятия “фиброз печени”, являющегося важным этапом эволюции хронического гепатита в цирроз печени и во многом определяющего исход заболевания [1,2,3–5].

Фиброз печени правильнее рассматривать как клико-морфологический синдром, а не как самостоя-

тельную болезнь (нозологическую форму), так как он встречается при самых разнообразных заболеваниях печени: при вирусном и алкогольном хроническом гепатите, аутоиммунном гепатите, первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе, болезни Вильсона (гепатоцеребральной дистрофии) и первичном (наследственном) гемохроматозе, синдроме Банти, именуемом также “гепатопортальным (гепатолиенальным) фиброзом”, и др. [10–17].

Понятие и термин “фиброз печени” появились сравнительно недавно. В руководствах и крупных монографиях, посвященных болезням печени и изданных в конце XX и в начале XXI века, упоминаний о фиброзе печени нет [6–9]. Не случайно авторы, изучающие эту проблему, рассматривают ее как “новую страницу в клинической гепатологии” [12,18] и как “краеугольный камень хронической патологии печени” [3,19].

Фиброз печени характеризуется интенсивным развитием волокнистой соединительной ткани, в состав стромы которой входит 4 тканевые структуры: (1) капсула печени, (2) периваскулярная соединительная ткань, (3) портальные тракты, (4) внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс, обладающий способностью быстро изменять свой состав под влиянием различных повреждающих факторов и постоянно взаимодействующий с эндотелиоцитами печени и звездчатыми клетками, именуемыми также клетками Ито и лагоцитами [20]. Фиброз печени занимает промежуточное положение между хроническим гепатитом и циррозом печени.

## Патогенез фиброза печени

Печеночный фиброгенез – это медленно прогрессирующий процесс, длящийся многие годы и даже десятилетия и развивающийся при различных хронических заболеваниях и повторных повреждениях печеночной ткани. Основную роль в развитии фиброза печени играют избыточное накопление основных видов внеклеточного матрикса и активация звездчатых клеток печени, которые при этом изменяют свою структуру и функции [2]. Существует несколько классов молекул внеклеточного матрикса: коллагены I и III типов и коллаген базальной мембраны IV типа, количество которых при фиброгенезе в печени многократно возрастает, вследствие чего развивается склероз синусоидов и формируются артерио-венозные шунты.

В качестве триггеров фиброза печени выступают вирусы гепатита В и С, иммунные и метаболические

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Попова, д. 18

нарушения в печени, окислительный стресс, сопровождающийся активацией свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ), различные гепатотоксины и гипоксия.

Синтез коллагена, матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) происходит в основном в звездчатых клетках печени и отчасти в активированных портальных фибробластах, играющих главную роль в развитии фиброза печени. При печеночном фиброгенезе в звездчатых клетках печени и портальных фибробластах нарастает синтез коллагена, снижается секреция и активность ММП и увеличивается концентрация ТИМП, особенно ТИМП-1, которые контролируют активность ММП. В активированных клетках Купфера и в пролиферирующих клетках билиарного эпителия образуются потенциально фиброгенные провоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6) и факторы роста, которые оказывают дополнительное стимулирующее влияние на трансформацию звездчатых клеток печени и портальных фибробластов в миофибробласты [1,2,18,20,21]. Активность звездчатых клеток печени стимулируют оксидативный стресс, повышение активности тромбоцитарного фактора роста (PDGF – platelet-derived growth factor) и трансформирующего фактора роста – TGF $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ ). Последний играет ведущую роль в активации звездчатых клеток печени, приобретающих свойства миофибробластов [1,2,18,20-26]. В этом процессе принимают также участие оксид азота (NO), эндотелин-1, плазминоген и молекулы клеточной адгезии. Маркерами активации звездчатых клеток служат экспрессия гладкомышечного  $\alpha$ -актина и увеличение числа рецепторов для различных факторов роста.

При фиброзе печени в пространствах Диссе появляются депозиты фибриллярного матрикса с преобладанием коллагена III типа, фибронектина, ламинина, гликопротеинов, протеогликанов и эластина, возрастает продукция фибриллярного коллагена I типа, что сопровождается нарастанием количества соединительной ткани в печени со стороны портальных трактов вследствие гибели гепатоцитов и/или в результате окислительного стресса [2,18,20,21,23,26–29].

В состав внеклеточного матрикса входят коллагены I и III типов, неколлагеновые гликопротеины, гликозамингликаны, протеогликаны, которые синтезируются главным образом звездчатыми клетками печени. Сывороточными маркерами фиброза печени являются проколлаген-III-пептид, ламинин, тенасцин, гиалуронан, а также сывороточные коллагены IV, VI, XVI типов и ТИМП-1 [1,3,5,20,27,30–32].

При печеночном фиброгенезе наблюдается типичный каскад (последовательность) изменений: активация звездчатых клеток печени с изменением их фенотипа; окислительный стресс; действие протеаз, активирующих макрофаги печени и эндотелий синусоидов, которые начинают продуцировать биологически активные вещества – провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4,

ИЛ-6), оксид азота (NO), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), стимулирующий синтез коллагена, активатор плазминогена, эндотелин-1, сосудистый эпителиальный фактор роста, тромбин, фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста (TGF $\beta_1$ ), действие которого опосредуется системой цитоплазматических сигналов, прежде всего SMAD-2 и SMAD-4, способствующих развитию и прогрессированию фиброза печени [1,18,26,30]. При этом происходит трансформация звездчатых клеток печени и портальных фибробластов в миофибробласты [1]. Контроль за процессом фиброгенеза в печени осуществляют аутокринные и паракринные факторы, а SMAD-7 блокирует передачу сигнала от рецептора TGF $\beta_1$  к структурам ядра звездчатых клеток печени. В качестве противфиброзных факторов выступают ИЛ-10, а также интерферон (ИФН)- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и фактор роста гепатоцитов [2,22].

Фиброз печени – это обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического и/или патогенетического фактора (эффективного лечения хронического вирусного гепатита В и С, аутоиммунного гепатита, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего холангита и первичного билиарного цирроза и др.).

Молекулы внеклеточного матрикса различных классов, обуславливающие развитие фиброза печени, способствуют в конечном счете формированию цирроза печени, который протекает с прогрессированием септального и перисинусоидального фиброза, формированием порто-портальных и порто-центральных септ (васкуляризированных тяжей соединительной ткани), нарушающих кровоснабжение печени, и возникновением порто-венозных шунтов с последующим появлением портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода и желудка и асцита [1,2,13,14,16,22,33]. Длительная стимуляция пролиферативных процессов в печени создает условия для развития гепатоцеллюлярной карциномы.

### Диагностика фиброза печени

Наиболее точным методом распознавания фиброза печени следует считать ее пункционную биопсию с гистологическим исследованием материала [1,2,27]. Принято различать септальный фиброз и перисинусоидальный фиброз, которые приводят к образованию порто-портальных (внутрипортальных) и фиброзных васкуляризированных септ в печени [37]. При интерпретации результатов биопсии используют шкалу оценки выраженности фиброза печени – систему METAVIR и/или индекс Knodell [2,32,34].

*Система METAVIR:* а) фиброз отсутствует (0 баллов); б) расширение портальных трактов, но без образования септ (1 балл); в) расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами (2 балла); г) мостовидный фиброз, порто-портальные и порто-центральные септы (3 балла); д) цирроз печени (4 балла).

*Система Knodell:* а) фиброз отсутствует (0 баллов); б) фиброзное расширение портальных трактов (1 балл); в)

расширение портальных трактов с наличием порто-портальных септ (2 балла); г) многочисленные порто-центральные септы, но без цирроза печени (3 балла); д) цирроз печени (4 балла) [1,34].

Существенных различий и преимуществ в представленных двух системах оценки морфологической выраженности фиброза печени мы не усматриваем.

Однако у пункционной биопсии печени имеются существенные недостатки. Во-первых, это инвазивный метод исследования, который, который сложно использовать для наблюдения за динамикой процесса, а, во-вторых, объем биопсийного материала очень мал.

Существуют многочисленные (прямые и косвенные) неинвазивные сывороточные маркеры фиброза печени и методы инструментальной его диагностики. Они более доступны, достаточно чувствительны и специфичны и могут использоваться многократно, позволяя оценить эволюцию фиброза печени на различных этапах его прогрессирования.

Наиболее специфичными прямыми сывороточными маркерами фиброза печени считают проколлаген-III-пептид, коллагены IV, VI, XVI типов, ММП-2 и ТИМП-1, а также гиалуроновую кислоту – активатор фиброгенеза [1,2,3,18,35-38]. Снижение содержания ММП указывает на раннюю стадию фиброза печени, в то время как повышенный уровень проколлаген-III-пептида отражает его позднюю стадию [18]. Отдельные авторы рекомендуют использовать полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией для определения печеночной экспрессии различных типов коллагена, ММП, ТИМП-1 и оценки их корреляции с уровнями серологических маркеров фиброза печени [1].

В качестве непрямых серологических маркеров фиброза печени определяют уровни аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), отражающих активность цитолиза гепатоцитов, их соотношение (АСТ/АЛТ>1), которое достоверно указывает на стадию фиброза печени, наличие тромбоцитопении, величину протромбинового времени и протромбинового индекса, которые могут служить одним из показателей развития фиброза печени.

Существует панель тестов – *FibroTest* (BioPredictive, Франция), предполагающая определение содержания в сыворотке крови  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), являющейся одним из признаков фиброза печени, который связан с действием эпидермального фактора роста; общего билирубина (гипербилирубинемия – показатель печеночной недостаточности); аполипопротеина-А1 (составная часть ММП, которая ассоциирована с фиброзом печени через  $\alpha_1$ -макроглобулин – белок острой фазы, активирующий звездчатые клетки печени), гаптоглобина. При фиброзе печени большинство этих показателей повышается, за исключением гаптоглобина и аполипопротеина-А1, уровень которых снижается по мере прогрессирования процесса. На основании показателя *FibroTest* стадию фиброза печени оценивают следующим образом: 0,75–1,0 (F4 – цирроз печени); 0,73–0,74 (F3–F4); 0,59–0,72 (F3); 0,49–0,58 (F2); 0,32–0,48 (F1–F2); 0,28–0,31 (F1); 0,22–0,27

(F0–F1); 0–0,21 (F0) [2,10,11,38–42].

Еще одна панель – *FibroMax* (BioPredictive, Франция) включает в себя определение  $\alpha_2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина-А1, ГГТП, АЛТ и АСТ, общего билирубина, глюкозы крови натощак, триглицеридов и общего холестерина [2].

Все перечисленные серологические маркеры фиброза печени могут быть использованы в динамике.

Инструментальные методы диагностики фиброза печени позволяют оценить степень эластичности печеночной ткани, стадию фиброза печени, состояние внутрипеченочного кровотока и др. При ультразвуковом исследовании, особенно эндоскопической ультрасонографии, можно определить состояние внутрипеченочного кровотока, но нельзя установить наличие в печени фиброзной ткани. Более информативна доплеровская ультрасонография, которая дает возможность измерить скорость кровотока в артериях и венах печени и селезенки и перфузионный индекс [35,41,42]. Так, индекс пульсации селезеночной артерии при умеренном и выраженном фиброзе печени равен 64–88% (пороговое значение 0,80–1,22), а при циррозе печени – 74–86% (пороговое значение 1,21–1,51) [21,35].

При эластографии печени регистрируют скорость проведения низкочастотной вибрации в печеночной ткани на аппарате Фиброскан (Echosens, Франция). В течение 5–7 мин этим методом определяют наличие и степень фиброза печени, регистрируя колебания средней амплитуды и низкой частоты на площади 6 см<sup>2</sup>, которая во много раз превышает площадь биоптата [2]. Среднее значение эластичности печеночной ткани при 0–1 стадиях фиброза печени равно 6,3 кПа, при 2–4 стадиях – 10,6 кПа, при 5–6 стадиях – 18,7 кПа, а при циррозе печени – 22,7 кПа [2].

### Лечение фиброза печени

Современные возможности антифиброзной терапии при различных хронических заболеваниях печени следует признать весьма скромными. Высокоэффективных препаратов с антифиброзной активностью пока не создано, а лечение фиброза печени находится еще в стадии разработки [2,18,20,21,29,43,44].

Среди предложенных для лечения фиброза печени препаратов одни обладают одновременно этиотропным действием (например, противовирусные средства, которые применяют для лечения хронического вирусного гепатита В и С), другие дают прямой или опосредованный эффект (иммуномодулирующий, антиоксидантный, противовоспалительный, детоксицирующий, цитопротективный и др.) [29,43].

При хроническом вирусном гепатите В используют интерферон- $\alpha$  (ИФН $\alpha$ ), в том числе пегилированный ИФН $\alpha$ -2а. Препарат обладает не только противовирусным эффектом, но и оказывает противовоспалительное действие, а главное – обладает способностью тормозить активацию звездчатых клеток печени и дает прямой антифиброзный эффект [2,3,11,18]. Помимо ИФН $\alpha$  для лечения хронического гепатита В применяют аналоги

науклеоз(т)идов, такие как ламивудин, а в последние годы – чаще более эффективные энтекавир и тенофовир.

При лечении *хронического вирусного гепатита С* пегилированный ИФН $\alpha$  комбинируют с рибавирином в дозе 1000–1200 мг в зависимости от массы тела [2,18]. Комбинированная противовирусная терапия может способствовать регрессии фиброза печени, особенно в начальной стадии процесса.

При *алкогольном гепатите* необходим полный отказ от употребления алкоголя. При тяжелом остром алкогольном гепатите применяют кортикостероиды, например, преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 4 недель. Кортикостероиды не оказывают непосредственного влияния на фиброгенез в печени, а их противомембранозное действие отражает противовоспалительный и цитопротективный эффекты и торможение синтеза коллагена. Дополнительно может быть назначен колхицин в дозе 0,5–2 мг/сут [2,18]. Считают, что он способен ингибировать секрецию коллагена и повысить металлопротеазную активность при фиброзе печени. Однако, отдельные авторы считают эффективность колхицина сомнительной [2]. Кроме того, у колхицина много побочных эффектов (диарея, тошнота и рвота, угнетение кроветворения).

При лечении *аутоиммунного гепатита* используют кортикостероиды, начиная с 60–80 мг/сут с постепенным снижением дозы до 30–10 мг/сут в течение 2–4 лет [45].

Урсодеооксиголевая кислота (УДХК) в дозе 12–15 мг/кг/сут обладает опосредованным действием на фиброз печени, прежде всего при *первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе*, а также при *стеатогепатите* – алкогольном и неалкогольном [13,14]. УДХК дает гепатопротективный, антиоксидантный, детоксицирующий, антихолестатический и антифиброзный эффекты.

В лечении фиброза печени определенный интерес представляет пентоксифиллин-ретард, выпускаемый в таблетках (драже) с кишечнорастворимой оболочкой (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель), а также в растворе для внутривенных инъекций по 100 мг. Пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы, блокирующим синтез ФНО $\alpha$ , и оказывает антифиброзное действие за счет торможения звездчатых клеток печени [2,3,20].

Фосфатидилхолин – это фосфолипид, выполняющий важную роль в жизнедеятельности гепатоцитов и являющийся основным строительным материалом их клеточных мембран. Выпускается в таблетках для приема внутрь (450–700 мг/сут), а также в растворе для внутривенных инъекций (900 мг/сут). Применяют в течение 4–6 недель. Препарат способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени и стимулирует репаративные процессы в печеночной ткани при ее алкогольном и токсическом поражении, а также при вирусных гепатитах. Побочных эффектов у него нет [3,33].

Особого внимания заслуживает силимарин – это смесь флавоноидов, являющихся экстрактом семян расторопши пятнистой. Активный компонент силимарина – силибинин (*silybum marianum*); кроме того, в его состав входят силидианин и силикрестин. Силимарин используют как антифиброзное средство при хронических гепатитах различной этиологии, в том числе при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах.

Стандартизированный (эталонный) препарат силимарина – Легалон обладает антиоксидантным, детоксицирующим, цитопротективным действием и, кроме того, тормозит активацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты и тем самым задерживает формирование и прогрессирование фиброза печени. Помимо этого, Легалону присущ иммуномодулирующий эффект. Особого внимания заслуживает способность препарата индуцировать апоптоз миофибробластов, а также предупреждать избыточный синтез экстрацеллюлярного матрикса печени, подавлять активность ингибиторов ММП, что способствует повышению протеолитической деградации фиброза печени. Отмечена также способность Легалона подавлять экспрессию проколлагена- $\alpha_1$  первого типа и тканевого ингибитора ММП-1, опосредованных TGF $\beta_1$ , и тормозить активацию клеток Купфера. Выпускается в капсулах по 70–140 мг, которые принимают 2–3 раза в сутки в течение 6–12 мес [46–50].

Витамин Е (токоферол ацетат) обладает антиоксидантным и цитопротективным действием, снижая активность свободно-радикального окисления липидов, способствующего активации звездчатых клеток печени. Рекомендуются при лечении хронических гепатитов различной этиологии и при стеатогепатитах. Выпускается в капсулах для приема внутрь в виде масляного раствора (50–100 мг/сут в течение 1–2 мес). Изредка прибегают к внутримышечным инъекциям токоферола ацетата (ежедневно или через день) [2,18,20].

Серьезного внимания заслуживает относительно новый препарат – декорин, который является ингибитором TGF $\beta_1$ . Он представляет собой ядерный белковый компонент протеогликана, который ингибирует TGF $\beta_1$  – ведущий пусковой фактор развития фиброза печени, препятствуя тем самым запуску фиброзного каскада и обеспечивая формирование однородных и хорошо организованных тканей [2,3,20,51]. При этом создаются условия для обратного развития фиброза печени, что еще недавно представлялось нереальным [2,5,20,51].

Перспективным направлением в поиске эффективных антифиброзных средств считается и индукция “стрессовой релаксации” фиброгенных клеток, которые переходят с синтеза коллагена на синтез матриксных металлопротеиназ, ингибирующих рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и эндотелина-1, являющихся стимуляторами фиброгенных клеток. С этой целью предпринимаются усилия для создания комплекса пептидов и/или их аналогов с лекарственными препаратами, которые обладали бы способностью

непосредственно воздействовать на фиброгенные клетки, в частности на циклические пептиды, которые могли бы распознавать и блокировать рецепторы к тромбоцитарному фактору роста, эндотелину-1 и к коллагену VI [1,3]. В последнее время разрабатываются методы генной терапии фиброза печени, подавляющей активность звездчатых клеток печени и выработку ими белков экстрацеллюлярного матрикса [2].

В связи с проблемой фиброза печени следует также учитывать наличие повышенного риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, особенно в стадии цирроза печени при вирусных гепатитах (В и С) и алкогольных поражениях печени с нарушением регенеративных процессов, возникающих при переходе хронического гепатита в цирроз печени.

- Шуппан Д. (Schuppan D.) Фиброз печени. Росс журнал гастроэнтерол гепатол колопроктал 2001;4:72 – 74.
- Губергриц Н.Б. Основы практической гепатологии: Фиброз печени. М., 2015: 29 –320.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. Росс журнал гастроэнтерол гепатол колопроктал 2002;1:4–9.
- Pinzani M, Romanelli R, Magli S. Progression of fibrosis in chronic liver diseases: time to tall the score. J Hepatol 2001;34:764-7.
- Курьюшева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее. Русс мед журн 2010;18(22):3–8.
- Шерлок Ш., Дули Дж. (Sherlock Sh., Dooley J.) Заболевания печени и желчевыводящих путей. Пер. с англ. М., 1999.
- Майер К.П. (Maier K.P.) Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. М., 1999.
- Подымова С.Д. Болезни печени: руководство. 4-е изд. М., 2005.
- Герок В., Блум Х.Е. (Gerok W., Blum H.E.) Заболевания печени и желчевыводящей системы. Пер. с нем. М., 2009.
- Herata M, Arbar S, Heriike N, et al. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patient with chronic liver disease due to hepatitis C virus. Eur J Clin Invest 2001;31(6):528-35.
- Белобородова Э.И., Абдурашитов Р.Ф., Белобородова Е.В. и др. Диагностическая ценность определения сывороточных маркеров фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. Клини мед 2007;9:61–3.
- Tan A, Hastier P, Varjoan EM, et al. Noninvasive prediction of severe fibrosis in patients alcoholic liver disease. Clin Biol 2000;24:626–30.
- Циммерман Я.С. Первичный склерозирующий холангит: современный взгляд на проблему. Клини мед 2014;1:5–12.
- Циммерман Я.С. Первичный билиарный цирроз печени: современные представления. Клини мед 2015;7:5–14.
- Циммерман Я.С. Избранные разделы клинической гастроэнтерологии (болезни пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени). Гл. 7: Болезнь Вильсона – гепатоцеребральная дистрофия: 144–158. Гл. 8: Первичный (наследственный) гемохроматоз: 159–173. Пермь, 2016.
- Pickhardt P, Balfé D. Portal vein calcification and associated biliary stricture in idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome). Abdomin Imag 1998; 23(2):180–2.
- Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., Шубина М.Э. Современный взгляд на синдром Банти. Клини мед 2000;6:60–2.
- Северов М.В., Минакова Е.Г., Макаров А.В. и др. Фиброз печени – новая страница в клинической гепатологии. Клини фармакол тер 2003;12(1):27–31.
- Ногаллер А.М. Гепатология на рубеже эпох. Клини мед 2002;9:13–7.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. Фарматека 2011;12:16–22.
- Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М., 2011.
- Bissel DM, Maher JJ. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Zakim D, Bayer TD. (eds): Hepatology: A textbook of liver disease. 4th ed., Sonders Science, 2003: 395–416.
- Henderson NC, Iredale JA. Liver fibrosis: cellular mechanism of progression and resolution. Clin Sci 2007;112:265–80.
- Okuno M, Morivaki H, Imai S, et al. Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGFβ1 in liver stellate cells. Hepatology 1997;26:913–6.
- Zeisberg M, Yang C, Martino M, et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. J Biol Chem 2007;282: 23337–47.
- Tanashi Y, Matuzani K, Date M, et al. Differential regulation of TGFβ1 – signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. Hepatology 2002;35(1):49–60.
- Friedman SL. Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver. Semin Liv Dis 1990;10:20–8.
- Correl MD. Liver fibrosis: the hepatocyte revisited. Hepatology 2007;46:1659–60.
- Albanis E, Friedman SR. Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles therapy. Clin Liver Dis 2001;5:315–34.
- Сюткин В.Е. Современные представления о фиброзе печени. Гепатол форум 2007;2:37.
- Шульпекова Ю.О. Фиброгенез и хронические болезни печени. Фиброз печени: симп., 2004;4–10.
- Голованова Е.В., Логинов А.Ф. Фиброз при хронических заболеваниях печени. Возможности антифибротической терапии: учебно-методическое пособие. М., 2013.
- Lieber CS, Robins SJ. Phosphatidilcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. Gastroenterology 1994;106:152–9.
- Некрасова Т.П. Морфологическое исследование в оценке степени фиброза печени. Гепатол форум 2007;1:11–3.
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.И., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клини мед 2009;11:40–5.
- Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б. Диагностика фиброза печени: современное состояние проблемы. Фиброз печени: симп 2004;11–6.
- Nayasaka A, Saisho H. Serum markers as tools to monitor liver fibrosis. Digestion 1998;5:381–4.
- Бурневич Э.З., Краснова М.С. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени. Гепатол. форум 2007;2:18–22.
- Суворов М.В., Минакова Е.Г., Олейникова Е.Б., Северова М.М. Фиброз печени – возможна ли динамическая оценка его развития неинвазивными методами? Научно-практ. конф. М. Тула, 2002; 266–7.
- Oberti F. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:1600–40.
- Северов М.В., Комолов Ю.Р., Минакова Е.Г., Северова М.М. Допплеровские показатели печеночной гемодинамики в оценке выраженности фиброза печени при ее хронических диффузных заболеваниях. Клини фармакол тер 2004;13(1):58–61.
- Iwao T, Toyonaga A, Oho K, et al. Vabue Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol 1997;92:1012–7.
- Schuppan D. Hepatic fibrosis – therapeutic strategies. Digestion 1998;59: 385–390.
- Rockey DS. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:95–107.
- Циммерман Я.С. Аутоиммунный гепатит. Клини мед 2010;3:12–5.
- Boigk G, Stroedter L, Herbst H, et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary in complete bile duct obliteration in rats. Hepatology 1997;26:643–9.
- Lieber CS, Leo MA, Cao O, et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepa-titis fibrosis in baboons. J Clin Gastroenterol 2003;37:336–9.
- Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver disease. Drugs 2001;61:2035–63.
- Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. Gastroenterol-ogy 2008;135:1561–7.
- Wasser S, Ho J, Ang H, et al. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally – induces hepatic cirrhosis in rats. J Hepatol 1998;29:760–71.
- Ярвинен Т., Руоспати Э. Декориновый фактор: направленная противфибротическая терапия системного действия. Косметика и медицина 2014;3:22–5.

## Liver fibrosis: pathogenesis, diagnosis and treatment

Ya.S. Tsimmerman

An article reviews the definition of liver fibrosis, mechanisms of its development, including the role of extracellular matrix, hepatic stellate cells, and different mediators regulating fibrogenesis, invasive (liver biopsy) and noninvasive (serum markers) diagnostic methods, and drug treatment.

**Key words.** *Liver fibrosis, pathogenesis, treatment.*  
**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 54-58.**