

УДК: 616.36-002.17: 616-08: 615

Современные возможности медикаментозной коррекции фиброза печени

Е.И. Стилиди, И.Л. Кляритская

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: фиброз печени, лечение

В настоящее время в лечении пациентов с фиброзом печени используют достаточно широкий арсенал лечебных мероприятий, включающих устранение причинного агента (противовирусная терапия, отказ от алкоголя, коррекция метаболического синдрома), применение лекарственных препаратов, обладающих антицитокиновой активностью (пентоксифиллин), гепатопротекторов, ингибиторов ренин-ангиотензина и антиоксидантов. Однако какие-либо стандарты лечения фиброза печени по-прежнему отсутствуют.

Последовательность и временные интервалы возникновения клинических признаков уменьшения степени фиброза печени, тесно связаны с этапами нормализации морфологической картины ткани печени. Актуален вопрос о дальнейшем изучении лечебных препаратов, показавших в условиях *in vitro* антифиброзное действие. Создание идеального антифиброзного препарата связано с ответом на вопрос о возможности специфического воздействия на звездчатые клетки печени (ЗКП), регулирующие баланс между процессами синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Антифибротическая терапия также может зависеть от типа заболевания печени.

Таким образом, «идеальная антифибротическая» терапия должна быть хорошо переносима, специфично воздействовать на фиброз печени, должна назначаться на длительный период времени, уменьшать депонирование коллагена без нарушения нормального синтеза молекул ЭЦМ, а также включать воздействие на все патогенетические звенья фиброгенеза. Терапевтическая блокада процессов активации и пролиферации звездчатых клеток

предотвращает накопление коллагенов внеклеточного матрикса и является основой антифиброзной терапии.

Albanis E. и др. в одном из своих обзоров [15] сформулировали основные направления антифибротической терапии:

I. Устранение причинного агента:

- лечение хронической вирусной инфекции
- отмена препаратов гепатотоксического действия
- устранение алкогольной зависимости
- нормализация обменных нарушений
- эрадикация паразитарной инвазии
- устранение билиарной обструкции

II. Устранение воспалительных и иммунных нарушений:

- интерферонотерапия, комбинированная терапия (интерферон+нуклеозидные аналоги)
- препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)
- глюкокортикостероиды
- антагонисты цитокиновых рецепторов
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ингибиторы цитохрома P450 (малотилат)
- селективные ингибиторы ЦОГ-2
- блокаторы клеток Купфера

III. Ингибирование активации звездчатых клеток печени:

- антиоксиданты (витамин E, фосфатидилхолин)
- цитокины
- антагонисты эндотелин-рецепторов
- сафиронил

- препараты растительного происхождения (Sho saiko-to, Гепатофальк)
- антагонисты клеточного «фибронектина»

IV. Подавление эффектов активированных звездчатых клеток:

- Антипролиферативная активность:
 - ✓ антагонисты цитокиновых рецепторов
 - ✓ ингибиторы липогеназы, тирозинкиназы
 - ✓ симвастатин
 - ✓ пентоксифиллин
 - ✓ параамицин
- Антифибротическое действие:
 - ✓ ингибиторы пропилгидроксилазы
 - ✓ фактор роста гепатоцитов
 - ✓ интерлейкин (ИЛ) -10
 - ✓ антагонисты трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$)
 - ✓ ингибиторы тканевых протеаз
 - ✓ ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 - ✓ релаксин
 - ✓ галофугинон
- Антиконтрактивное действие:
 - ✓ антагонисты эндотелин-рецепторов
 - ✓ донаторы NO

V. Повышение репарации тканей:

- антагонисты трансформирующего фактора роста-b1
- релаксин
- металлопротеиназы

VI. Стимуляция клеточного апоптоза:

- глиотоксин
- «интегрированные» антагонисты

Существующие возможности терапевтического воздействия на процесс фиброгенеза можно представить следующим образом:

Обнаружение у хорошо известных препаратов антифибротических свойств (пентоксифиллин, ингибиторы ЦОГ-2, фосфатидилхолин, донаторы NO, витамин E и др.)

Разработка препаратов, способных воздействовать на ранее неизвестные механизмы фиброобразования (антагонисты рецепторов фактора роста фибробластов; антагонисты трансформирующего фактора роста-b1, фактора некроза опухоли-a (ФНО-a), фактора роста гепатоцитов; интерлейкина-1; ингибиторы активности ангиотензин-превращающего фермента; амилорид и др.)

Применение препаратов группы "biologics".

Основные цели новой антифибротической терапии.

Большинство стратегий лечения фиброзных нарушений были основаны на устранении или подавлении воспалительных агентов. Другие существующие

методы лечения включают общие иммуносупрессивные препараты, такие как кортикостероиды, иммуносупрессивные и цитотоксические агенты, а также антифибротические средства, которые используются в качестве монотерапии или в комбинации. Эти препараты снижают воспалительный каскад, блокируя размножение клеток и набор воспалительных лейкоцитов. Таким образом, эти препараты не всегда нацелены на основной фиброзный ответ, который обычно включает как местные клетки (клетки стромы), так и клетки, привлеченные из других мест (воспалительные лейкоциты). Пока лишь немногие фармакологические схемы терапии, как было доказано, однозначно способны изменить или отменить воспалительный процесс, который связан с фиброзом, подчеркивая тем самым необходимость разработки новых методик и совершенствования процедуры, которая направлена на фиброзный путь более конкретно. В настоящее время исследования направлены на иммунологические механизмы, которые поддерживают процесс фиброза, выявляя ТФР- β , ИЛ -13 и другие цитокины в качестве важных терапевтических целей. Несколько различных подходов, которые блокируют ТФР- β функции находятся на разных стадиях развития, включая изучение ингибиторов, которые препятствуют активации скрытых ТФР- β изоформ, блокирование ТФР- β -рецепторов или подавление сигнальных механизмов. Введение интерферона- γ (ИФН- γ) и / или ИЛ -12 также может быть использовано в качестве эффективного лечения, поскольку они могут тормозить производство ТФР- β и ИЛ -13. Th1-ассоциированные цитокины также непосредственно тормозят синтез коллагена фибробластами, что подчеркивает их потенциал в качестве антифибротической терапии. Вместе с тем следует отметить, что Th1- цитокины также могут усугублять заболевания, сопровождающиеся фиброзом, путем регулирования рецепторов-приманок ИЛ-13 [46]. Таким образом, препараты, которые тормозят действие ИЛ-13 и ТФР- β , непосредственно могут оказаться наиболее безопасным и эффективным подходом, направленным на ликвидацию фиброза. Еще одной особо привлекательной стратегией могла бы быть эксплуатация природных подавляющих механизмов хозяина, в том числе регуляторных Т-клеток [56], ИЛ-10 [35] и рецепторов-приманок ИЛ-13 [31]. Более того, лечение ИЛ-10 уже показало эффективность у больных с хронической вирусной инфекцией гепатита С, для которых ИФН-терапия оказалась безуспешной [35]. Интересно отметить, что производство ИЛ-13 регулируется ИЛ-10, указывая на то, что ИЛ-10 и рецептор-приманка ИЛ-13 могут совместно замедлить прогрессирование болезни [46]. Так как ИЛ-13 может стимулировать активность ТФР- β , ИЛ-13 ингибиторы, такие как sIL-13R $\alpha 2$ -Fc могут иметь дополнительное преимущество одновременного подавления профибротических свойств ИЛ-13 и ТФР- β . Они могут также уменьшить экспрессию CD40 лиганда фибробластов, который уча-

ствуется в пути ИЛ-13-зависимого фиброза [34]. Хотя механизмы фиброза вероятно аналогичны для многочисленных фиброзных расстройств, в какой степени ИЛ-13, ТФР- β и, возможно, другие профиброзные посредники участвуют в данном механизме и взаимодействуют, необходимо тщательно оценить с целью создания наиболее эффективной терапии для каждой болезни. К счастью, геномные технологии быстро повышают наши знания о патогенезе заболеваний, и есть надежда, что в скором времени будет получена информация, необходимая для разработки целевых схем терапии для этих разрушительных фиброзных заболеваний.

Новые экспериментальные антифибротические схемы терапии

I. Терапевтические стратегии, находящиеся на различных этапах доклинических и клинических испытаний:

- Антагонисты пути трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β , такие как растворимый тип II ТФР- β receptor-Fc белок (sTGF- β RII-Fc), гормон релаксин.
 - Ингибиторы интерлейкина-13 (ИЛ-13), такие как растворимый ИЛ-13 receptor-Fc белок (sIL-13R α 2-Fc), ИЛ-13-специфические антитела и ИЛ-4R-специфические антитела
 - ИФН- γ , который ингибирует ИЛ-13 и ТФР- β производство или непосредственно ингибирует синтез коллагена.
 - ИЛ-10, который непосредственно подавляет синтез коллагена фибробластами.
 - ИЛ-5 ингибиторы, такие как ИЛ-5-специфические моноклональные антитела, которые снижают вклад эозинофилов в фиброз.
 - Рецепторные антагонисты фактора некроза опухоли и тромбоцитарного фактора роста, которые ингибируют фибробласты.
 - Агенты, которые изменяют синтез коллагена, такие как ингибиторы пролилгидроксилазы и галоглицин.
 - Антагонисты эндотелина-1 рецепторов, такие как бозентан, который частично блокирует блеомин-индуцированный фиброз.
 - Агенты, которые препятствуют активности фактора роста фибробластов, такие как сурамин.
 - Ингибиторы эйкозаноидов и / или лейкотриенов, которые ингибируют фибробласты.
 - Антагонисты CD40 и / или CD40 лиганда, которые блокируют синтез коллагена.
- II. Новые подходы, требующие дополнительных исследований.
- Стратегии по профилактике ИФН- γ -или ИЛ-12-базирующихся иммунных отклонений.
 - Регуляторные Т-клетки, которые тормозят производство фиброгенных цитокинов.
 - Анти-или проапоптотические стратегии, которые препятствуют смерти эпителиальных и эндотелиальных клеток или вызывают смерть печеночных звездчатых клеток и миофибробластов.

- Реагенты, нацеленные на активность аргиназы.
- Соединения, которые модулируют активность матриксных металлопротеиназ и / или тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ.
- Антагонисты рецепторов хемокинов.
- Соединения, которые блокируют аденозиновый путь.

Сегодня можно обсуждать применение нескольких групп препаратов, воздействующих на процесс фиброгенеза (например, антицитокиновые препараты, блокирующие профибротические цитокины, такие как ТФР- β). Их применение требует очень тщательной оценки возможных побочных эффектов, связанных с системным действием цитокинов. Прекращение синтеза ТФР- β и/или его сигнальных путей ведет к прекращению формирования фиброза в эксперименте. Более того, назначение факторов роста (инсулиноподобный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, кардиотропин) или стимуляция генов, ответственных за их продукцию, также снижает выраженность фиброза в эксперименте. Однако, эти подходы не были протестированы каким-либо образом у людей и могут вести к канцерогенезу. Разработка препаратов, способных избирательно блокировать процесс фиброгенеза в печени лимитируется необходимостью их пригодности для длительного применения, так как процесс обратного развития фиброза сильно растянут во времени. Аналогичные требования предъявляются и к препаратам, воздействующим на этиологические факторы, повреждающие печень. Обсуждается вопрос о создании лекарств, воздействующих на фиброзные изменения в печени после элиминации этиологического фактора (по достижении вирусологического ответа на интерферонотерапию или после длительного периода абстиненции).

В будущем создание и изучение новых антифибротических препаратов должно отвечать требованиям:

Препарат должен действовать непосредственно на активированные звездчатые клетки печени, а не на клетки других органов.

Препарат не должен оказывать своего действия на звездчатые клетки, находящиеся в покое состоянии.

Область применения – только ткань печени, где идут процессы активного фиброгенеза.

У препаратов не должно быть отрицательного влияния на иммунную систему, в частности на клетки ретикулоэндотелиальной системы.

Назначение антифибротической терапии должно основываться на их безопасности и отсутствия побочных эффектов для печени.

Решение этих задач даст возможность клиницистам эффективно лечить хронические болезни печени, предупреждая их прогрессирование.

Устранение причинного агента

Устранение причинного агента в настоящее время является наиболее эффективным методом воз-

действия на фиброз печени и наиболее оправдано на ранних стадиях выявления минимальных изменений при гистологическом исследовании, когда существуют условия для предотвращения развития фиброзных изменений. Эта стратегия продемонстрирована для большинства заболеваний печени, у которых известна этиология. Использование данного подхода приемлемо в тех случаях, где воздействие четко установленного этиологического агента на клетки печени еще не имеет серьезных и необратимых проявлений. Например, у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) снижение веса и специфическая терапия метаболического синдрома может уменьшить развитие фиброза [38]. Успешная ликвидация вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) часто ассоциируется с выраженной регрессией заболевания, что свидетельствует, что фиброза печени по крайней мере частично обратимым. У пациентов с ВГС, используемая в настоящее время противовирусная терапия (пегилированный интерферон + рибавирин), приводит к элиминации вирусной инфекции у более, чем половины пациентов. Устойчивый вирусологический ответ ассоциируется со снижением фиброза печени. У пациентов, не достигших устойчивого вирусологического ответа, также наблюдается снижение степени фиброза. Это говорит о том, что альфа-интерферон обладает антифибротическим эффектом [29]. Противовирусная терапия при хронических гепатитах приводит не только к уменьшению воспалительных реакций в паренхиме печени, но также и к регрессии фиброзных изменений. Аналогичные результаты возможно получить также у пациентов, имеющих клинически компенсированные формы цирроза.

У больных алкогольной болезнью печени этиологический фактор, вызывающий повреждение печени, может быть элиминирован путем длительного прекращения приема алкоголя. Отказ от приема алкоголя у данных пациентов является наиболее эффективным подходом [22]. Данная болезнь представляет хорошую модель для изучения процессов регрессии фиброза. При алкогольном циррозе печени после прекращения приема алкоголя через определенные временные интервалы наблюдается уменьшение количества миофибрилл актина в стенках синусоидов, что говорит о падении активности звездчатых клеток. Через 4–10 недель после прекращения приема алкоголя наблюдается уменьшение количества коллагена IV типа, а также ламинина и гиалуроновой кислоты в стенках синусоидов (то есть можно говорить о регрессии процесса «капсуляризации синусоидов»).

Поскольку воспаление является необходимым фактором прогрессии заболевания в цирроз, использование противовоспалительных препаратов имеет под собой какую-то основу. Глюкокортикостероиды (ГКС) широко используются для лечения печеночного фиброза при алкогольном гепатите [54] с нарушением функции печени (индекс Мад-

дрея более 32), однако их применение целесообразно лишь в пределах короткого интервала времени (в среднем 4 нед) и ограничено побочными действиями (риск развития кровотечения, инфекционных осложнений).

Другой стратегией является ингибирование аккумуляции активированных ЗКП модулированием или их активации и/или пролиферации, или способствуя их апоптозу. Ограниченные используемые в настоящее время подходы в лечении фиброза не воздействуют на активированные ЗКП и могут продуцировать неизвестные побочные эффекты. Разработка способов воздействия на активированные ЗКП может способствовать разрешению этих проблем. Обещающие предварительные результаты были получены путем использования различных носителей (циклические пептиды в совокупности с альбумин распознающими коллагеновыми рецепторами типа 4).

Лекарственные препараты, обладающие антицитокиновой активностью.

Субстанции, ингибирующие ключевые сигнальные пути фиброгенеза печени, также имеют потенциальное значение в лечении фиброза. Они включают пентоксифиллин (ингибитор фосфодиэстеразы), амилорид (ингибитор натрий-водородной помпы), S-фарниезилтиосалициловую кислоту (антагонист ренин-ангиотензиновой системы). Лиганды PPAR α и/или PPAR γ , такие как тиазолидинон, также показывают хороший эффект на фиброз в эксперименте и у пациентов с НАСГ.

Активно изучаются лекарственные препараты, обладающие антицитокиновой активностью: пентоксифиллин и инфликсимаб.

В качестве ингибитора продукции ФНО- α «второе рождение» переживает пентоксифиллин (Pentoxifylline, PTX), давно применяющийся для улучшения микроциркуляции в неврологии и других областях медицины. E. Akriviadis [42] сообщает о снижении летальности среди больных тяжелым алкогольным гепатитом (АГ) с 46% в группе плацебо до 25% на фоне перорального применения пентоксифиллина в дозе 400 мг трижды в день на протяжении 4 недель. Снижение смертности было обусловлено в основном уменьшением частоты развития гепаторенального синдрома. Исследование Akriviadis и др. демонстрирует выгоду от использования PTX при АГ по сравнению ГКС. Этот эффект на смертность, возможно, не объясняется ФНО- α ингибированием, как таковым, однако объясняет почечные эффекты PTX, что может служить показанием использования PTX для предотвращения гепаторенального синдрома при АГ. В отличие от этого, данные рандомизированного клинического исследования пентоксифиллина при циррозе печени показали отсутствие существенного влияния на смертность в подгруппах лиц с тяжелым острым алкогольным гепатитом при использовании пентоксифиллина [40].

В исследовании De и др. [43], которое было направлено на изучение схем лечения алкогольного гепатита (АГ), проводилось сравнение использования пентоксифиллина и преднизолона у 68 пациентов с АГ. Было обнаружено, снижение смертности в группе РТХ (14,71% против 35,29%, $p = 0,04$), а также снижение частоты гепаторенального синдрома, из чего был сделан вывод, что пентоксифиллин должен использоваться вместо преднизолона у лиц тяжелым АГ.

Повышенный уровень ФНО-а, как было установлено, свидетельствует о низкой выживаемости при АГ [51], а его уменьшение в экспериментальных животных моделях было связано с ослаблением поражения печени. Таким образом, анти-ФНО-а терапия является одной из наиболее привлекательных в случае тяжелого АГ [36]. Некоторые лекарственные препараты были проверены, в том числе моноклональные антитела Инфликсимаб [32] и Этанерсепт [12], а также пентоксифиллин. К сожалению, несмотря на первоначальные перспективы пилотных исследований [7], моноклональные ФНО-а терапии показали скромные выгоды, с увеличением уровня инфицирования [32] и смертности [12], и, следовательно, не могут быть в настоящее время рекомендованы для лечения АГ. Только для РТХ было доказано преимущество в снижении смертности, что, возможно, объясняется его ренопротективными и гемореологическими эффектами, а также ослаблением воспалительного ответа [14].

РТХ уменьшает производство провоспалительных хемокинов / цитокинов, в том числе ФНО-а [20] и оказывает анти-фиброгенные эффекты [18]. В настоящее время данные исследований неизменно показывают, что краткосрочное использование РТХ значительно уменьшает протеинурию и микроальбуминурию у больных диабетом [47]. Несмотря на эти результаты, у пациентов с АГ, рефрактерных к стероидам, отсутствует выгода от использования РТХ, о чем свидетельствует последнее когортное исследование Louvet и др. [24]. Эти результаты относятся к группе пациентов – “неответчиков”, впервые описанной Mathurin и др. [23]. Это исследование обнаружило, что в группе пациентов, получающих стероиды, ранние изменения в уровнях билирубина на 7 дней имеет наиболее важное прогностическое значение для определения пациентов – “неответчиков”, что может быть также полезным в случае использования РТХ, однако данные результаты должны быть подтверждены.

Выводы одного недавнего систематического обзора указывают на существование тенденции к снижению смертности от всех причин, снижению гепаторенального синдрома и увеличению побочных эффектов у лиц, которые получали пентоксифиллин, однако твердые доказательства для этого по-прежнему отсутствуют [41].

Несмотря на то, что лечение АГ остается одной из главных проблем ведения пациентов с тяжелой алкогольной болезнью печени, раннее выявление лиц

с потенциальным риском смерти в зависимости от прогностических моделей предоставляет возможности для внедрения альтернативных методов лечения. Использование РТХ при АГ является разумной альтернативой в лечении АГ. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для поддержания этой рекомендации.

L.A. Adams [9] представил результаты исследования эффективности пентоксифиллина при неалкогольном стеатогепатите, патогенез которого имеет много общего с алкогольной болезнью печени. Препарат назначался в дозе 400 мг 4 раза в день в течение 12 месяцев. Констатировано достоверное снижение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ). Влияние пентоксифиллина на гистологические изменения требует дальнейшего изучения.

В исследовании Satapathy и соавт. [19] лечение препаратом 9 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени НАЖБП в дозе 1200 мг/сут относительно хорошо переносилось и сопровождалось уменьшением АЛТ ($p=0,003$), стеатоза (на 55%), воспаления (на 55%) и фиброза (у 4 из 6 больных с фиброзом).

При других болезнях печени указания на применение цитокинов и антицитокиновых препаратов встречаются лишь в отдельных работах.

Гепатопротекторы

Есть данные, что применение гепатопротекторов медленно снижает прогрессию фиброза и может увеличить выживаемость. Рядом авторов показана высокая эффективность препаратов урсодезокси-холевой кислоты при лечении заболеваний печени алкогольной и вирусной этиологии [2, 4, 3].

Современное лечение хронического вирусного гепатита С основано на применении пегилированного интерферона в виде монотерапии или в комбинации с другими противовирусными средствами, такими как рибавирин или ингибиторы протеаз. Однако было показано, что подобное лечение является недостаточно эффективным у всех пациентов с 1-м генотипом ВГС и высоким содержанием данного вируса в организме, а также у всех пациентов с циррозом печени [49, 55]. В настоящее время во всем мире УДХК используют для лечения первичного билиарного цирроза и хронических заболеваний печени [33, 39]. Вплоть до 2006 г. в рамках государственной системы страхования здоровья Японии доза УДХК в размере 150 мг/день была рекомендована для стандартной терапии с целью гепатопротекции у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Однако эта доза неэффективна для лечения хронических гепатитов. В рандомизированном контролируемом многодозовом исследовании, посвященном применению УДХК при хроническом гепатите С (ХГС), было показано, что применение данного препарата в дозе 600 или 900 мг приводило к намного большему снижению плазменных уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)

по сравнению с рекомендованной на тот момент к использованию в Японии дозой 150 мг/день [4].

В работе Shuichi Sato [3] было доказано, что пероральный прием при вирусном гепатите С повышенной дозы — 900 мг/день — урсодезоксихолевой кислоты, несмотря на отсутствие противовирусного эффекта, оказывает положительное влияние на снижение активности хронического гепатита и цирроза. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что повышение дозы УДХК с 600 до 900 мг/день приводило к улучшению биохимических показателей — АСТ, АЛТ и ГГТП — начиная с 1-2-й недели данного режима терапии. Причем значения биохимических показателей продолжали улучшаться вплоть до 24-й недели лечения повышенными дозами УДХК. Кроме того, на фоне проводимой терапии наблюдалась тенденция к увеличению количества тромбоцитов. Следовательно, полученные результаты показывают, что УДХК в дозе 900 мг/день может улучшать показатели функции печени у пациентов с хроническим гепатитом С, принимавших до этого УДХК в дозе 600 мг/день. В рамках настоящего исследования частота осложнений от проводимой терапии была ниже, чем в ранее выполненных работах [4, 30]. Это, возможно, связано с тем, что пациенты, принявшие участие в исследовании, уже получали УДХК, что позволило им быстро адаптироваться к более высокой дозе данного препарата. Увеличение дозы УДХК до 900 мг/день в течение 24 недель влекло за собой тенденцию к увеличению содержания тромбоцитов [3]. Как известно, у больных с ВГС-связанными хроническими заболеваниями печени количество тромбоцитов в крови отражает гистологическую картину печени. В частности, при низком содержании тромбоцитов следует предполагать прогрессирование печеночного фиброза [44, 50]. Учитывая приведенные данные, в будущем предстоит изучить влияние УДХК на гистологическую картину печени [3].

УДХК обладает прямым цитопротекторным и мембраностабилизирующим действием. В пилотных исследованиях применение УДХК (в дозе 13–15 мг/кг/день) в течение 12 мес. сопровождалось значительным улучшением показателей печеночных тестов, липидного обмена, уменьшением явлений стеатоза печени, без существенного снижения массы тела. Успешное применение УДХК при лечении алкогольного гепатита обусловлено наличием у данного препарата антиапоптотического и противовоспалительного действия, что проявляется способностью подавлять высвобождение цитохрома С (принимает участие в переносе электронов по дыхательной цепи) и предотвращать проницаемость наружной митохондриальной мембраны [17]. Продолжает изучаться комбинация кортикостероидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется наиболее перспективным для клинической практики.

С целью контроля воспалительных и фиброген-

ных эффектов метаболического синдрома на течение НАЖБП изучались препараты разных групп. Первым таким препаратом была УДХК, показавшая благоприятный эффект в небольшом исследовании Santos и соавт. [11]. В более масштабном рандомизированном исследовании, выполненном Lindor и соавт. [57], лечение УДХК в дозе 13-15 мг/сут на протяжении 2 лет не превосходило по эффективности плацебо в отношении биохимических и гистологических маркеров НАЖБП. В более позднем плацебо контролируемом исследовании Dufour и соавт. [45] комбинированная терапия УДХК и витамином Е (800 МЕ/сут) улучшала уровни АЛТ, АСТ и стеатоз, а монотерапия УДХК — только АЛТ. Учитывая эти данные, УДХК в монотерапии для лечения НАЖБП не рекомендуется.

Исходя из патогенеза ХГ, актуальным представляется использование препаратов, содержащих «эссенциальные» фосфолипиды, которые являются основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени; восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые ферментативные системы. На фоне абстиненции при алкогольном гепатите также показан прием «эссенциальных» фосфолипидов. Антифибротическое действие эссенциальных фосфолипидов обусловлено как воздействием на активность коллагеназы, что снижает образование коллагена, так и устранением цитолитических процессов в печени.

Патогенетически оправдано также назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью, в частности S-аденозил-L-метионина (адеметионин). Адеметионин — природное вещество, участвующее по крайней мере в трех типах биохимических реакций — трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов, а также влияющее на баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Реакции трансметилирования служат важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть клеточных мембран и их поляризацию. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность разных ферментных систем. Патогенные факторы, особенно этанол и другие гепатотоксичные вещества, вызывают повреждение цитоплазматической и митохондриальной мембран гепатоцитов, что закономерно ведет к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клетки. Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта, при недостатке которого, характерном для хронических болезней печени, снижается устойчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов, постоянно образующихся

вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ. Кроме того, адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Третья группа реакций, в которых принимает участие адеметионин, – синтез полиаминов – имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.

Недавно установлено, что адеметионин способен вмешиваться в цитокиновый каскад, ослабляя действие провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α . Получены результаты, свидетельствующие об усилении под влиянием адеметионина синтеза физиологического антагониста ФНО- α – интерлейкина-10. Адеметионин также подавляет активность индуцибельной синтазы оксида азота, доминирующей в очаге воспаления.

Назначение адеметионина оправдано при стеатозе печени различного генеза. При алкогольной болезни печени применение этого препарата продемонстрировало наиболее значимые клинические результаты на различных ее стадиях – от стеатоза до цирроза. С учетом патогенетических механизмов неалкогольного стеатоза и НАСГ адеметионин также целесообразно назначать этой категории пациентов в комбинации с инсулиновыми сенситайзерами. На фоне применения адеметионина у больных жировым гепатозом быстрее купируется «синдром правого подреберья», диспепсический синдром, нормализуются размеры печени, а при наличии стеатогепатита снижается активность трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы. Таким образом, представляется вероятным, что терапия адеметионином позволяет не только ускорить регресс жировой дистрофии, но и предотвратить окисление жира в печени, ведущее к воспалению и последующим фибротическим изменениям. Адеметионин назначают в дозе 800–1600 мг/сут курсом от 4 до 12–24 нед в зависимости от исходной стадии болезни и динамики клинико-биохимических параметров [1].

Ингибиторы ренин-ангиотензина.

Ингибирование ренин-ангиотензиновой системы, возможно, является наиболее обещающей стратегией в лечении фиброза печени. Ингибиторы ренин-ангиотензина широко используются в качестве антифибротических агентов у пациентов с хроническими заболеваниями почек и сердца и являются достаточно безопасными, когда они назначаются на длительный период времени. Мало информации в настоящий момент имеется в отношении использования этих подходов у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Для неотчетчиков на противовирусную терапию при ВГС и ВГВ использование ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы кажется перспективным. [52]. Предварительные пилотные исследования у пациентов с ХГС и НАСГ подтверждают, что ренин-ангиотензиновые блокаторы могут оказывать благоприятное воздействие на прогрессию фиброза.

Большие надежды возлагаются на препараты из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартаны), которые сегодня изучаются в масштабных многоцентровых исследованиях с участием больных НАЖБП. Хорошо известно, что ренин-ангиотензиновая система влияет на все компоненты метаболического синдрома, а также на звездчатые клетки печени, вырабатывающие коллаген. На животных моделях НАЖБП было показано, что ингибиторы РАС значительно улучшают биохимические и гистологические параметры [13, 16]. Телмисартан, помимо своего основного действия, обладает способностью селективно модулировать пролифератор-активируемые пероксисомальные рецепторы типа g (PPAR g) и таким образом оказывать дополнительные благоприятные эффекты при НАЖБП. Так как большинство больных метаболическим синдромом (и НАЖБП) имеют артериальную гипертензию, сартаны как эффективные и безопасные антигипертензивные препараты позволяют одновременно воздействовать на несколько патофизиологических процессов. Пациенты с трансплантацией, получающие ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы и антигипертензивные препараты, показывают менее выраженную прогрессию фиброза, чем пациенты, получающие другие типы терапии. Однако, этот подход не может быть рекомендован в клинической практике до тех пор, пока не будут получены результаты клинических исследований.

Последние данные говорят о том, что у этих пациентов антиоксиданты и активаторы инсулина (такие как тиазолидон) могут обладать антифибротическим эффектом. Для подтверждения этих данных необходимы масштабные клинические испытания

Антиоксиданты

Антиоксиданты (такие, как витамин Е, силимарин, фосфатидилхолин и S-аденозил-L-метионин) ингибируют активацию ЗКП, защищают гепатоциты от апоптоза и способствуют уменьшению экспериментального фиброза печени и могут увеличить выживаемость. Антиоксиданты демонстрируют хороший эффект у пациентов с алкоголь-индуцированными заболеваниями печени и НАСГ. Результаты рандомизированного исследования M.Phillips и соавт., опубликованные в 2006 г., показали, что на фоне лечения глюкокортикостероидами (преднизолон 30 мг/сут в течение 1 мес) внутригоспитальная летальность составила 30%, а на фоне применения антиоксидантного коктейля – 46%. Тем не менее общее количество микробиологически доказанных инфекций было выше у пациентов на фоне приема кортикостероидов. Через 1 год среди выживших пациентов обеих групп показатель летальности достоверно не отличался.

Лечение витамином Е с целью снижения окислительного стресса изучалось при многих хронических состояниях. В контролируемом исследовании Yakaryilmaz и соавт. [25] витамин Е (800 МЕ/сут 24 нед) уменьшал инсулинорезистентность,

уровни АСТ ($p=0,01$) и АЛТ ($p=0,01$) и гистологическую степень стеатоза. В плацебо контролируемом исследовании Federico и соавт. [5] сравнивали витамин Е (360 мг/сут), силибинин (376 мг/сут) и фосфатидилхолин (776 мг/сут), назначаемые на 12 мес двум группам больных – с НАЖБП и гепатитом С. Через 6 мес лечения во всех группах авторы наблюдали снижение АЛТ ($p<0,01$), индексов фиброза печени ($p<0,05$) и стеатоза по данным УЗИ ($p<0,01$), однако через год лечения его благоприятный эффект уменьшился. Метаанализ исследований, в которых применяли витамин Е, показал, что лечение высокими дозами этого витамина (1400 МЕ/сут) повышает общую смертность и поэтому не рекомендуется [37]. На сегодня считается, что витамин Е в монотерапии не играет существенной роли в лечении НАЖБП.

Коррекция метаболического синдрома

Группа препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, является наиболее изученной при НАЖБП, учитывая понимание того факта, что инсулинорезистентность играет ведущую роль в развитии данной патологии. В различных исследованиях при лечении этими препаратами отмечалось улучшение аминотрансфераз и гистологии печени, однако масштабный Кокрановский метаанализ, выполненный Angelico F. и соавт. в 2007, не выявил каких-либо доказательств в пользу назначения или неназначения пациентам с НАЖБП препаратов, влияющих на инсулинорезистентность.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон и розиглитазон) являются агонистами рецепторов PPAR γ и влияют на инсулинорезистентность скелетных мышц, жировой ткани и печени путем повышения уровней адипонектина и окисления жирных кислот, а также снижения синтеза жирных кислот. На уровни провоспалительных цитокинов и лептина эти препараты действия не оказывают. В рандомизированном исследовании Sanyal и соавт. [8] пиоглитазон в комбинации с витамином Е достоверно уменьшал стеатоз, баллонирующий некроз и перипеллюлярный фиброз по сравнению с монотерапией витамином Е. В исследовании Belfort и соавт. [10] лечение пиоглитазоном на фоне гипокалорийной диеты привело к значительному улучшению биохимических маркеров и гистологии печени по сравнению с плацебо на фоне диеты. В недавно завершившемся исследовании FLIRT розиглитазон улучшал биохимические маркеры ($p<0,005$) и стеатоз ($p<0,014$), но не влиял на гистологическую картину печени [48]. Одним из побочных эффектов лечения тиазолидиндионами является умеренное увеличение веса.

Препарат класса бигуанидов метформин на протяжении нескольких десятилетий используется в лечении сахарного диабета. Его действие состоит в снижении глюконеогенеза и продукции триглицеридов в печени и улучшении чувствительности к инсулину. К преимуществам метформина следует отнести низкую стоимость, хорошую переносимость

и нейтральность по отношению к весу. В исследовании Bugianesi и соавт. (2005) сравнивали эффективность метформина 2 г/сут, витамина Е 800 МЕ/сут и диеты. Во всех трех группах было отмечено снижение активности АЛТ, однако в группе метформина оно было более выраженным. Кроме того, лечение метформином сопровождалось уменьшением стеатоза ($p=0,004$), воспаления ($p=0,012$) и фиброза ($p=0,012$).

Лечение метаболического синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С также должно снижать прогрессию фиброза [52].

Статины

Первоначальные опасения относительно безопасности статинов у пациентов с ХГ не подтвердились [53, 26]. Аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут) приводил к снижению активности АЛТ [6]. Лечение правастатином в дозе 80 мг/сут сопровождалось тенденцией к снижению АЛТ [26].

Новый гиполипидемический препарат эзетимиб (блокирует всасывание холестерина в кишечнике) изучался в двух исследованиях на мышах с моделью НАЖБП. В обоих исследованиях он снижал активность АЛТ, а в одном исследовании также уменьшал стеатоз и фиброз [27, 28]. Клинические исследования эзетимиба у пациентов с НАЖБ не проводились.

Итак, в настоящее время отсутствуют какие-либо стандарты лечения фиброза печени. Хотя экспериментальные исследования выявили ключевые цели для предупреждения прогрессии фиброза у грызунов [13,16, 21,58], эффективность большинства лечебных мероприятий не изучена у людей. Это является следствием того, что необходимо выполнять серийные биопсии печени для связи фиброза печени, необходимости долговременных исследований и факта, что люди, возможно, менее чувствительны к антифибротическим лекарствам, чем грызуны. Развитие доступных и точных неинвазивных маркеров фиброза печени может сыграть положительную роль в разработке подобного рода клинических испытаний.

Литература

1. Пиваккин В.Т. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом / В.Т. Пиваккин, А.О. Буевров // *Здоровье Украины*.-2010.- №2.-С. 3-4
2. Эффективность урсодезоксиcholевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом / Е.Н. Широкова, Е.А. Кузнецова, М.В. Маевская и др // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2007. – № 3. – С. 8–12.
3. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients / S. Shuichi, M. Tatsuya, T. Hiroshi et al. // *World J Gastroenterol.*- 2009.- Vol.15, № 22.-P. 2782–2786.
4. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C / M. Omata, H.Yoshida, J. Toyota et al. // *Gut.* — 2007. — Vol.56. — P.1747-1753.
5. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations / A. Federico, M. Trappolliere, C. Tuccillo et al. // *Gut.*- 2006.- Vol. 55.-P. 901-902.
6. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients / E. Gomez-Dominguez, J. Gisbert, J. Moreno-Monteagudo et al. // *Aliment Pharmacol Ther.*- 2006.-Vol. 23.- P. 698-699.
7. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis / K.V. Menon, L. Stadheim, P.S. Kamath et al. // *Am J Gastroenterol.*- 2004.-Vol. 99.-P. 255-60.
8. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of

- nonalcoholic steatohepatitis / A. Sanyal, P. Mofrad, M. Contos et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.*-2004.-Vol. 2.-P. 1107-1115.
9. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis / L.A. Adams, C.O. Zein, P. Angulo et al. // *Am. J. Gastroenterol.*- 2004.- Vol. 99.- P. 2356-2358.
10. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis / R. Belfort, S. Harrison, K. Brown et al. // *N Engl J Med.*- 2006.- Vol. 355.-P. 2297-2307.
11. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid / V.Santos, V. Lanzoni, J. Szjenjfeld et al. // *Brazilian J Med Bio Res.*- 2003.- Vol. 36.-P. 723-729.
12. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis / N.C. Boettcher, C.J. Peine, P. Kwo et al. // *Gastroenterology.*- 2008.- Vol.135.- P.1953-1960.
13. ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats / J. Toblli, M. Munoz, G. Cao et al. // *Obesity.*- 2008.- Vol. 16.-P. 770-776.
14. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes / M. Daila Vesira, M. Mussap, P. Gallina et al. // *J Am Soc Nephrol.*- 2005.- №16(Suppl. 1).- P. S78-S82.
15. Albanis E. Treatment of hepatic fibrosis: almost there / E. Albanis, R. Safadi, S.L. Friedman // *Curr Gastroenterol Rep.*- 2003.- Vol.5(1).- P. 48-56.
16. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis / A. Hirose, M. Ono, T. Saibara et al. // *Hepatology.*- 2007.- Vol.45.- P. 1375-1381.
17. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis-a randomised clinical trial / M. Phillips, H. Curtis, B. Portmann et al. // *J Hepatology.*- 2006.- Vol. 44, № 4.-P. 633-6.
18. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D.A. Brenner // *J Clin Invest.*- 2005.- Vol. 115.- P. 209-218.
19. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis / S. Satapathy, P. Sakhuja, V. Malhotra et al. // *J Gastroenterol Hepatol.*- 2007.- Vol. 22.-P. 634-638.
20. Bergheim I. Treatment of alcoholic liver disease / I. Bergheim, C.J. McClain, G.E. Arteel // *Dig Dis.*- 2005.-№ 23.- P. 275-284.
21. CD137-mediated pathogenesis from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-transgenic mice. / J. Wang, W. Zhao, L. Cheng et al. // *J Immunol.*- 2010.- Vol.185, №12.- P.7654-7662.
22. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study / P. Jepsen, P. Ott, P.K. Andersen et al. // *Hepatology.*- 2010.- Vol. 51.-P.1675.
23. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone / P. Mathurin, M. Abdelnour, M.J. Ramond et al. // *Hepatology.*- 2003.- Vol. 38.-P. 1363-1369.
24. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids / A. Louvet, E. Diaz, S. Dharancy et al. // *J Hepatol.*- 2008.-Vol. 48.-P. 465-470.
25. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor- α expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study / F.Yakaryilmaz, S. Gulter, B. Savas et al. // *Intern Med J.*-2007.- Vol. 37.-P. 229-235.
26. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial / J. Lewis, M. Mortensen, S. Zweig et al. // *Hepatology.*-2007.- Vol. 46.-P. 1453-1463.
27. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice / S. Zheng, L. Hoos, J. Cook et al. // *Eur J Pharmacol.*-2008.- Vol. 584.- P. 118-124.
28. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese model of metabolic syndrome / M. Deushi, M. Nomura, A. Kawakami et al. // *FEBS Lett.*- 2007.- Vol. 581.- P. 5664-5670.
29. Fallowfield JA. Reversal of fibrosis: no longer a pipe dream? / J.A. Fallowfield, T.J. Kendall, J.P. Iredale // *Clin Liver Dis.*- 2006.- № 10(Suppl.3).- P. 481-497.
30. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study / R. Olsson, K.M. Boberg, O.S. de Muñcaz-dell et al. // *Gastroenterology.*- 2005.- Vol. 129.- P.1464-1472.
31. IL-13 receptor α 2 down-modulates granulomatous inflammation and prolongs host survival in schistosomiasis / M. M. Mentink-Kane, A. W. Cheever, R. W. Thompson et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2004.- Vol.101.- P.586-590.
32. Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: an open label trial / P. Sharma, A. Kumar, B.C. Sharma et al. // *J Hepatol.*- 2009.- Vol. 50.-P. 584-591.
33. Influence of ursodeoxycholic acid on the mortality and malignancy associated with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study / H. Jackson, M. Solaymani-Dodaran, T.R. Card et al. // *Hepatology.*- 2007.- Vol.46.- P.1131-1137.
34. Kaufman J. Expression of CD154 (CD40 ligand) by human lung fibroblasts: differential regulation by IFN- γ and IL-13, and implications for fibrosis / J. Kaufman, P.J. Sime, R.P. Phipps // *J. Immunol.*- 2004.- Vol. 172.-P.1862-1871. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proinflammatory and anti-inflammatory effect / D.R. Nelson, Z. Tu, C. Soldevila-Pico et al. // *Hepatology.*- 2003.- Vol. 38, № 4.- P.859-68.
35. Mathurin P. Treatment of severe forms of alcoholic hepatitis: where are we going? / P. Mathurin, A. Louvet, S. Dharancy // *J Gastroenterol Hepatol.*- 2008.- № 23(Suppl. 1).- P. S60-S62.
36. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality / E. Miller, R. Pastor-Barriso, D. Dalal et al. // *Ann Intern Med.*-2005.- Vol. 142.- P. 37-46.
37. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss / J.B. Dixon, P.S. Bhathal, N.R. Hughes et al. // *Hepatology.*-2004.- № 39.-P.1647-1654.
38. Pares A. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid / A.Pares, L. Caballeria, J. Rodes // *Gastroenterology.*- 2006.- Vol.130.- P.715-720
39. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis / D. Lebre, D. Thabut, F. Oberli et al. // *Gastroenterology.*- 2010.-Vol. 138.-P.1755.
40. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis / K.W'hitfield, A.Rambaldi, J.Wetterster et al. // *Cochrane Database Syst Rev.*-2009.- №4.- CD007339.
41. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial / E. Akerivadi, R. Boila, W. Briggs et al. // *Gastroenterology.*- 2000.- Vol. 119, №6.- P.1637-1648.
42. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial / B.K. De, S.Gangopadhyay, D.Dutta et al. // *World J Gastroenterol.*-2009.-№ 15.-P.1613.
43. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple noninvasive indexes / J. Macias, J.A. Giron-Gonzalez, M. Gonzalez-Serrano et al. // *Gut.*- 2006.- Vol.55.- P.409-414.
44. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in non-alcoholic steatohepatitis / J. Dufour, C. Oneta, J. Gowers et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.*-2006.- № 4.-P. 1537-1543.
45. Regulation and function of the interleukin 13 receptor α 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response / M. G. Chiaramonte, M. Mentink-Kane, B. A. Jacobson et al. // *J. Exp. Med.*- 2003.- Vol.197.-P. 687-701.
46. Rodriguez-Moran M. Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes / M. Rodriguez-Moran, F. Guerrero-Romero // *Curr Diabetes Ren.*- 2008.- Vol.4.-P. 55-62.
47. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: Oneyear results of the randomized placebo-controlled fatty liver improvement with rosiglitazone therapy (FLIRT) trial / V. Ratziu, P. Giral, S. Jacqueminet et al. // *Gastroenterology.*- 2008.- Vol. 135.- P. 100-110.
48. SCF 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders / C. Sarrazin, R. Rouzier, F. Wagner et al. // *Gastroenterology.*- 2007.- Vol. 132.- P.1270-1278.
49. Shabeen A.A. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review / A.A. Shabeen, R.P. Myers // *Hepatology.*- 2007.- Vol.46.- P.912-921.
50. Soluble TNF-R1, but not tumor necrosis factor alpha, predicts the 3-month mortality in patients with alcoholic hepatitis / L. Spahr, E. Giostra, J.L. Frossard et al. // *J Hepatol.*- 2004.-Vol. 41.- P. 229-234.
51. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking / R. Issa, X.Zhou, C.M. Constantinou et al. // *Gastroenterology.*-2004.-Vol. 126.- P.1795-1808.
52. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study / M. Ekstedt, L.Franzen, U. Mathiesen et al. // *J Hepatol.*-2007.- Vol. 47.- P. 135-141.
53. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis-a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials / A. Rambaldi, H.H. Saconato, E. Christensen et al. // *Aliment Pharmacol Ther.*- 2008.- Vol. 27.-P.1167.
54. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients / T.L. Kieffer, C. Sarrazin, J.S. Miller et al. // *Hepatology.*- 2007.- Vol.46.- P.631-639.
55. The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10-producing innate effector and regulatory T cells / M.Hesse, C.A. Piccirillo, Y.Belkaid Y et al. // *J. Immunol.*- 2004.- Vol.172.-P.3157-3166.
56. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K. Lindor, K. Kowdley, E. Heathcote et al. // *Hepatology.*- 2004.- Vol. 39.- P.770-778.
57. Weber S.N. Liver fibrosis: from animal models to mapping of human risk variants / S.N. Weber, H.E. Wasmuth // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*- 2010.- Vol. 24, №5.- P.635-646.

Сучасні можливості медикаментозної корекції фіброзу печінки.

О.І. Стіліді, І.Л. Кляритська.

Предметом публікації є аналіз основних лікарських препаратів, що використовуються в лікуванні фіброзу печінки. Розглядаються питання переваг та недоліків антифібротичних схем терапії, а також наведені дані міжнародних досліджень з даної теми.

Modern possibilities of pharmacological correction of liver fibrosis.

E.I. Stilidi, I.L. Klyaritskaya.

The subject of this publication is the analysis of the main drugs used in treating liver fibrosis. Questions of the advantages and disadvantages of antifibrotic regimens were reviewed, and international research data on this topic were provided.