

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов,
Н.А. Агафонова, А.С. Прянишникова
Кафедра гастроэнтерологии факультета усовершенствования
врачей РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

В обзоре представлены сведения об основных компонентах и локализации интерстициальной ткани печени, а также современные представления о механизмах формирования, прогрессирования и обратного развития фиброза печени. Показана роль stellate клеток, гепатоцитов и эндотелиоцитов в поддержании нормального состава экстрацеллюлярного матрикса печени, а в условиях патологии – в механизмах развития фиброза. Представлены регуляторные субстанции и медиаторы, участвующие в активации и превращении stellate клеток в синтезирующие коллаген миофибробласты, которые могут быть потенциальным объектом для антифибротической терапии. Дана характеристика процессов репарации при острых и хронических повреждениях печени. Подробно проанализированы современные методы и новые направления в терапии фиброза печени. Освещены механизмы действия и эффективность стандартизированного силимарина (препарата Легалон) в профилактике и лечении фиброза при острых и хронических заболеваниях печени.

Ключевые слова: фиброз печени, stellate клетки печени, экстрацеллюлярный матрикс печени, антифибротическая терапия, силимарин, Легалон

The review provides information on the main components and the localization of liver interstitial tissue, as well as the modern understanding of the mechanisms of formation, progression and regression of hepatic fibrosis. The role of stellate cells, hepatocytes and endothelial cells in maintaining the normal composition of the extracellular matrix of the liver is presented, as well as the role of these cells in the mechanisms of fibrosis in pathological conditions. Regulatory substances and mediators involved in the activation and transformation of stellate cells in myofibroblasts synthesizing collagen, which may be potential targets for antifibrotic therapy, are presented. Characteristics of repair processes in acute and chronic liver damage are demonstrated. Modern methods and new directions in the treatment of hepatic fibrosis are analyzed in details. The mechanisms of action and efficacy of standardized silymarin (Legalon) in the prevention and treatment of fibrosis in acute and chronic liver diseases are represented.

Key words: hepatic fibrosis, stellate cells of liver, extracellular matrix of liver, anti-fibrotic therapy, silymarin, Legalon

Соединительная ткань печени

Интерстициальная соединительная ткань печени (строма) включает четыре типа тканевых структур: капсулу, периваскулярную соединительную ткань, портальные тракты, экстрацеллюлярный матрикс [1]. Капсула печени состоит из коллагеновых и эластических волокон. В ее структуру входят окончания спинномозговых нервов, участвующих в формировании болевой чувствительности, кровеносные и лимфатические сосуды, а также рудименты билиарных протоков, диаметр которых может существенно увеличиваться при наличии портальной или билиарной гипертензии. Внутренняя поверхность капсулы тесно соединена с внутрипеченочной соединительной тканью.

Периваскулярная фиброзная капсула, которая окружает портальную вену и печеночную артерию, после входа в ворота печени, как и сосуды, распадается на множество ветвей, располагаясь по ходу их разветвлений, а также окру-

жает центральную вену, мелкие стволы печеночных вен. Эта периваскулярная соединительная ткань, обозначенная как капсула Глиссона, тонкими trabeculaми проникает в печеночную паренхиму.

Соединительная ткань портального тракта (треугольник Глиссона, портальная триада, портальное поле) располагается периваскулярно, формирует интерстициальную оболочку сосудов, включая их мельчайшие разветвления, достигает пограничной пластинки – группы гепатоцитов, отделяющих печеночную дольку от портального тракта. В составе соединительной ткани выявляются единичные лимфоциты, моноциты и гистиоциты.

Внутрипеченочная соединительная ткань представлена главным образом сетью решетчатых волокон и экстрацеллюлярным матриксом печени (ЭМП). Сеть ретикулярных волокон располагается в пространстве Диссе в виде решетки на базолатеральной

поверхности печеночных пластин и обеспечивает механическую поддержку синусоидам, а также участвует в регенерации гепатоцитов.

ЭМП локализуется в печеночных дольках по ходу синусоидов в пространствах Диссе и состоит из двух компонентов – фибриллярного матрикса, представленного преимущественно коллагеном I, III и V типов, а также матрикса, свойственного базальной мембране кровеносного сосуда, основными компонентами которого являются коллаген IV, VI, XIV и XVIII типов, ряд гликопротеинов и протеогликанов. ЭМП – это биологически активная, пластическая, высокоспециализированная субстанция, способная быстро изменять свой состав в ответ на действие различных физиологических и повреждающих факторов. ЭМП имеет желеобразную консистенцию низкой плотности, что позволяет ворсинкам гепатоцита проникать в пространство Диссе и находиться в тесном

взаимодействии с эндотелиоцитами и стеллатными клетками (СК; синонимы – звездчатые клетки, липоциты, клетки Ито и др.), У человека с возрастом отмечается увеличение содержания фибриллярного компонента ЭМП в пространствах Диссе, не достигающее, однако, уровня гистологического фиброза.

Основным продуцентом ЭМП являются три типа клеток, входящих в структуру стенки синусоидов: СК (экспрессируют все компоненты матрикса, включая коллагены, гликопротеины и протеогликаны), гепатоциты (синтезируют ламинин и коллаген XVIII типа) и эндотелиоциты (секретируют фибронектин и коллаген IV типа). Ведущая роль как в синтезе, так и в деградации компонентов ЭМП принадлежит СК печени. В нормальной печени СК находятся в покое, постоянно экспрессируя определенное количество ЭМП, а также несколько типов металлопротеиназ, которые участвуют в его деградации (протеолизе), что обеспечивает нормальный количественный и качественный состав компонентов перисинусоидального пространства. В свою очередь активность металлопротеиназ контролируется ферментом – тканевым ингибитором металлопротеиназ, что поддерживает на нормальном уровне процессы синтеза и деградации ЭМП [2, 3].

Механизмы развития фиброза печени

При повреждении печени наблюдаются активация СК, которая сопровождается быстрым и существенным нарушением их структуры и функций, включая потерю накоплений ретиноидов, трансформацию в миофибробласты, пролиферацию, миграцию в зоны воспаления и некрозов гепатоцитов, а также увеличение продукции компонентов ЭМП. Маркером активации и трансформации СК в миофибробласты являются экспрессия гладкомышечного α -актина, появление или увеличение на их поверхности числа рецепторов для факторов роста, цитокинов и эндотелина, а также ряда молекул клеточной адгезии. Ведущими регуляторными субстанциями, участвующими в активации, про-

лиферации и миграции СК, являются трансформирующий фактор роста β_1 , тромбоцитарный фактор роста, а также факторы роста соединительной ткани и фибробластов. Важную роль в регуляции функций СК печени играют цитокины, большинство из которых стимулирует продукцию компонентов ЭМП, за исключением интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферонов α и γ , которые депрессируют его синтез. В свою очередь активированные стеллатные клетки продуцируют ряд хемокинов, усиливающих миграцию мононуклеаров и нейтрофилов в зоны повреждения печени [4, 5].

К активаторам СК относятся также ретиноиды и оксидативный стресс. Точный механизм действия ретиноидов недостаточно изучен, но имеются предположения, что они увеличивают активность трансформирующего фактора роста β_1 и таким образом стимулируют синтез коллагена [6]. В формировании оксидативного стресса участвуют реактивные молекулы кислорода и реактивные альдегиды, с которыми связаны процессы перекисления клеточных липидов, приводящие к некрозам гепатоцитов. Основными продуцентами реактивных молекул кислорода являются активированные клетки Купфера, лейкоциты и другие клетки в зоне воспаления, а также СК. В то же время появление реактивных альдегидов не всегда ассоциировано с наличием воспаления. В частности, при алкогольном и неалкогольном стеатозе печени в результате повышенной продукции альдегидов увеличивается синтез коллагена даже в отсутствие воспаления [5], что следует учитывать при определении показаний к антифибротической терапии.

Основная масса миофибробластов имеют маркеры гладкой мускулатуры, что свидетельствует об их происхождении из СК. Однако экспериментальные данные показали, что определенная часть активированных СК печени экспрессируют не гладкомышечный α -актин, а специфические протеины, свойственные гепатоцитам. Более того, в экспериментах *in vivo* подтверждено наличие в печени процесса, получившего название

эпителиально-мезехимальной трансформации, при котором под влиянием трансформирующего фактора роста β_1 печеночные клетки постепенно теряют морфологические признаки эпителия, прекращают синтез альбумина и приобретают свойства фибробласта. Полученные данные позволяют предполагать участие гепатоцитов в формировании фиброза [7, 8].

При патологии печени наблюдаются существенные изменения ЭМП, характер которых зависит от этиологии и продолжительности действия повреждающего фактора [2, 5]. При острых поражениях печени развивается типичный процесс репаративной регенерации, свойственный заживлению повреждения эпителиальной ткани, с поэтапным развитием вначале воспалительной инфильтрации с последующей активацией СК и трансформацией их в миофибробласты, формированием в зонах некроза и воспаления депозитов фибриллярного матрикса, необходимого для ургентного закрытия раны. В дальнейшем включаются механизмы, направленные на деградацию фибриллярного матрикса и восстановление нормального состава ЭМП, а также регенерацию эпителия.

В начальной стадии данного процесса в зонах повреждения наряду с клетками, входящими в состав воспалительных инфильтратов, выявляются активированные СК – миофибробласты. В пространствах Диссе отмечается появление депозитов фибриллярного матрикса с преобладанием коллагена III типа, увеличение количества коллагенассоциированных гликопротеинов и протеингликанов. В последующем после прекращения действия этиологического фактора происходит медленное поэтапное разрешение фиброза. В зонах повреждения уменьшается количество миофибробластов в результате их апоптоза или трансформации в покоящиеся стеллатные клетки. В настоящее время высказывается предположение о возможности обратного превращения миофибробластов в гепатоциты в процессе мезенхимально-эпителиальной трансформации, как это наблюдается в почках [9]. С участием продуцируемых стеллатными клетками металлопро-

теиназ происходит протеолитическая деградация фибриллярного матрикса с последующей нормализацией состава ЭМП. Пролiferация гепатоцитов является неотъемлемой частью острого и хронического повреждения печени, которая индуцируется как компонентами ЭМП, так и такими митогенами, как фактор некроза опухоли α и фактор роста гепатоцитов. В результате при остром повреждении печени происходит полное восстановление нормальной структуры органа. Данный процесс продолжается, как правило, более 6 недель, и его длительность определяется этиологическим фактором, а также тяжестью исходного эпителиального повреждения [2].

При хроническом повреждении печени нарушается процесс нормальной репарации, и различные его фазы наслаиваются друг на друга. В результате в зонах повреждения постоянно присутствуют миофибробласты и множество биологических субстанций, непрерывно стимулирующих их пролиферацию и функции; резко возрастает продукция фибриллярного коллагена с преобладанием I типа; наблюдается прогрессивная замена ЭМП низкой плотности на интерстициальную соединительную ткань. В дальнейшем развивается капилляризация синусоидов – процесс, при котором пространство Диссе заполняется соединительнотканнвыми волокнами, исчезают фенестры между эндотелиальными клетками, сглаживаются микроворсинки на синусоидальной поверхности гепатоцита. Капилляризация синусоидов ассоциируется с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями печени с наличием клинически значимых нарушений функций гепатоцитов и формированием портальной гипертензии. Таким образом, фиброз печени развивается в результате синтеза и накопления (фиброгенез) и/или снижения процессов деградации и удаления компонентов (фибролизис) экстрацеллюлярного матрикса печени [10]. Клинические исследования выявили четкую зависимость степени выраженности и темпов прогрессирования фиброза от тяжести и продолжительности предшествующих

некрвоспалительных изменений паренхимы печени [11].

Фиброз печени является обратимым процессом при условии, если удастся удалить или контролировать этиологический фактор. Так, в ряде исследований показано существенное морфологическое улучшение структуры печени после успешной терапии вирусного гепатита С, аутоиммунного гепатита, гемахроматоза, болезни Вильсона–Коновалова, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита [2]. В настоящее время обсуждается проблема возможности обратного развития цирроза печени (ЦП). Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о полной обратимости ЦП, который развился в пределах 6 месяцев от начала воздействия повреждающего фактора [12]. Длительно существующий ЦП вероятнее всего является необратимым процессом, однако этиологическая и патогенетическая терапия способна замедлять темпы его прогрессирования.

Диагностика фиброза

В диагностике хронических заболеваний печени ведущая роль принадлежит гистологическому исследованию, которое позволяет выявлять или подтверждать характер повреждения (устанавливать диагноз), определять степень тяжести и стадию процесса, включая фиброз, что может быть использовано в выборе тактики ведения пациентов. Для оценки тяжести воспалительно-некротических изменений и стадии фиброза предложено несколько систем. В последнее время предпочтение отдается системам Knodell в модификации K. Ishak и соавт. и METAVIR, позволяющих проводить полуколичественную оценку степеней выраженности воспаления и фиброза при хронических заболеваниях печени. Тем не менее морфологический метод имеет ряд недостатков: инвазивность, возможность развития осложнений при пункционной биопсии, высокая вариабельность в трактовке морфологической картины различными исследователями, отсутствие единой унифицированной системы трактовки результатов гистологического исследования и др. [13, 14].

В настоящее время в оценке степени выраженности активности и стадии фиброза в качестве альтернативы морфологическому исследованию используются неинвазивные методы [15]. К ним относятся биопрогностические лабораторные тесты (ФиброТест, АктиТест, ФиброМакс системы и др.), эластометрия и магнитно-резонансная эластография, ультразвуковое исследование печени, селезенки и их сосудов, компьютерная, магнитно-резонансная томография и др. Достоинством данных методов является возможность проводить динамическое наблюдение за течением заболевания и контролировать эффективность лечения.

ФиброМакс – современный метод исследования, в котором сочетаются пять неинвазивных тестов, позволяющих выявлять фиброз (ФиброТест), стеатоз печени (СтеатоТест), неалкогольный стеатогепатит (НешТест) и тяжелый алкогольный стеатогепатит (АшТест), оценивать активность процесса (АктиТест). Лабораторные показатели, результаты которых учитываются в системе ФиброМакс, включают α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипротеин А₁, гаммаглутамилтранспептидазу, общий билирубин, трансаминазы, глюкозу, триглицериды, общий холестерин.

Лечение фиброза печени

С практической точки зрения следует считать, что при каждом хроническом заболевании печени независимо от его этиологии и даже степени активности формируется и прогрессирует фиброз, который должен рассматриваться как фактор риска последующего развития ЦП. Следовательно, наличие у больных прогрессирующего фиброза печени, включая цирроз, является показанием к проведению антифибротической терапии. При этом следует учитывать, что фиброз, включая капилляризацию синусоидов, – полностью обратимый процесс с последующим восстановлением нормального строения печени. При ЦП обратному развитию подвергаются только свежие депозиты матрикса, однако это, как правило, сопровождается существенным улучшением функционального

состояния печени и замедляет темпы прогрессирования заболевания [16].

Заболевания печени, при которых развивается фиброз с последующей трансформацией в ЦП, включают хронические вирусные гепатиты В, С, D, аутоиммунный гепатит, жировую болезнь печени (алкогольный и неалкогольный стеатоз и стеатогепатит), лекарственные поражения печени, холестатические заболевания, гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, врожденный фиброз печени, поражения при сердечной недостаточности и др.

Основные направления в лечении фиброза печени включают элиминацию этиологического фактора, ответственного за развитие хронического заболевания печени и воздействие на основные звенья патогенеза формирования фиброза, а именно на модуляцию ответа печени на повреждающий фактор.

Этиологическая терапия, включающая противовирусные средства, соблюдение режима абстинентности, отмену гепатотоксических лекарств, нормализацию углеводного обмена и др., в разрешении фиброза печени имеет ограниченное значение и, как правило, требует дополнительного использования препаратов с антифибротическим эффектом.

Результаты изучения механизмов фиброгенеза на клеточном уровне позволили с новых позиций объяснить механизмы действия уже известных лекарственных препаратов и разработать ряд новых терапевтических направлений при данной патологии. Предложен достаточно обширный спектр лекарственных средств с прямой или опосредованной антифибротической активностью, эффективность которых тестировалась и была подтверждена в культуре тканей и на животных, поэтому только некоторые из них используются в клинической практике.

В зависимости от механизма действия выделяют четыре группы препаратов, влияющих на ведущие звенья патогенеза фиброза:

- 1) иммуномодуляторы;
- 2) ингибиторы активации СК;
- 3) модуляторы синтеза и деградации коллагена;

4) антиоксиданты/цитопротекторы.

Многие из этих препаратов имеют несколько механизмов действия, и в этом случае они отнесены к определенной группе с учетом ведущего эффекта. В клинической практике при выборе лекарственного препарата учитываются в первую очередь этиология и особенности патогенеза заболевания [2].

К иммуномодулирующим средствам относятся кортикостероиды, колхицин, интерферон α , интерферон γ , ИЛ-10, ИЛ-12. Из данной группы препаратов практическое использование нашли кортикостероиды в терапии аутоиммунного и алкогольного гепатита и интерферон α в лечении вирусных заболеваний печени. Кортикостероиды при аутоиммунном гепатите и интерферон α при вирусных поражениях печени замедляют развитие фиброза опосредованно – через снижение активности некровоспалительного процесса. В то же время у интерферона α в эксперименте на животных с невирусными поражениями печени был выявлен прямой антифибротический эффект [17]. Однако вопрос о возможности использования интерферона α в терапии невирусных фиброзов далек от своего разрешения.

В группу ингибиторов активации СК входит ряд средств, антифибротическая активность которых тестировалась только в культуре клеток и на экспериментальных животных, хотя некоторые из них используются в клинической практике, но по другим показаниям. В эксперименте антифибротический эффект выявлен у антагонистов или блокаторов рецепторов трансформирующего фактора роста β_1 и эндотелина, однако они не нашли применения в практике. Данным механизмом действия обладают также ингибиторы и блокаторы рецепторов ангиотензин-превращающего фермента, а также пентоксифиллин – ингибитор фактора некроза опухоли α . Перечисленные препараты широко используются в лечении сердечно-сосудистых и других заболеваний, но их клиническая значимость и эффективность в терапии фиброза печени не определены.

Модуляторы синтеза и деградации коллагена в настоящее время находят только на стадии эксперименталь-

ных исследований. Внимание исследователей привлекают субстанции, способные ингибировать ферменты, участвующие в синтезе коллагена или его компонентов.

В настоящее время для лечения фиброза широкое распространение получили препараты, обладающие антиоксидантным и цитопротективным эффектами, основными представителями которых являются витамин Е, силимарин, фосфатидилхолин, урсодоксихоловая кислота, глицирризиновая кислота. Одним из наиболее изученных препаратов данной группы является силимарин – экстракт из семян расторопши пятнистой, представляющий собой смесь флавоноидов силибинина (А и В), силикристина, силидианина, изосилибинина (А и В), изосиликристина и таксифолина. При этом силибинин является основным компонентом, с которым связан терапевтический эффект силимарина [18].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили уточнить механизм действия и клиническую эффективность силимарина при острых и хронических заболеваниях печени. В результате установлено, что его основными терапевтическими являются антиоксидантный, антиоксический, цитопротективный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, противоопухолевый и антифибротический эффекты [19, 20]. В последние годы в ряде исследований выявлено, что стандартизированный силимарин (Легалон) в высоких дозах подавляет репликацию вируса гепатита С и снижает активность воспалительного процесса в печени при хроническом вирусном гепатите С у больных, не ответивших на стандартную противовирусную терапию [21].

Особое внимание исследователей привлекает антифибротический эффект стандартизированного силимарина, который имеет два аспекта: предупреждение формирования и прогрессирования фиброза и воздействие на его обратное развитие. Анализируя результаты исследований, посвященных механизмам действия силимарина, можно считать установленным, что в основе прямого фибролитиче-

ского действия препарата лежат два процесса:

- 1) индукция апоптоза миофибробластов, что приводит к прекращению избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса печени, в первую очередь его фибриллярного компонента;
- 2) подавление активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, вследствие чего повышается его протеолитическая деградация.

Опосредованный антифибротический эффект обусловлен способностью препарата угнетать образование и/или связывать субстанции, ответственные за трансформацию стеллатных клеток в миофибробласты, а именно: продукты перекисидации липидов, свободные радикалы, альдегиды, провоспалительные лейкотриены, трансформирующий фактор роста β_1 и др. [22].

В ряде экспериментальных работ доказана способность силимарина замедлять формирование и влиять на обратное развитие фиброза. Так, в исследовании на бабуинах, которых в течение трех лет поили алкоголем, по результатам морфологического изучения печени и динамики сывороточных маркеров фиброза установлено существенное замедление развития фиброза и уменьшение частоты формирования ЦП в группе животных, получавшей силимарин [23].

В клинических исследованиях также была подтверждена эффективность силимарина в регрессе фиброза и существенном улучшении клинических и биохимических показателей при хронических заболеваниях печени, включая ЦП. Результаты международных плацебо-контролируемых исследований, включивших 600 пациентов, показали, что в группе больных алкогольным ЦП, леченных Легалон, четырехлетняя выживаемость была достоверно выше, чем в группе, получавшей плацебо [24].

Антифибротический эффект Легалона был также подтвержден в клиническом исследовании, включившем 998 пациентов с хроническими заболеваниями печени (стеатоз печени, стеатогепатит и ЦП различной этиологии), которые в течение 12 недель получали Легалон в дозе 140 мг 2–3 раза в день.

К окончанию терапии среди 95,7 % пациентов были достигнуты или существенное улучшение, или клиническая и биохимическая ремиссия заболевания. У значительной части больных наблюдалась нормализация содержания проколлагена III пептида (P-III-NP) – сывороточного маркера фиброза, что, несомненно, свидетельствует о положительном влиянии Легалона на процессы фиброгенеза в печени [25].

При использовании силимарина для профилактики развития и лечения фиброза возникает ряд проблем, основными из которых являются выбор препарата, определение суточной дозы и продолжительность терапии. При выборе препарата необходимо учитывать не только условия произрастания исходного сырья, но и технологию его производства, включая очистку, стандартизацию с использованием современных методик для определения содержания составных компонентов, способы повышения биодоступности силибинина и др. Суточные дозы и кратность приема вытекают из особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата, а продолжительность терапии определяется скоростью обратного развития фиброза.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточно большое количество препаратов из расторопши пятнистой, но только Легалон (Rottapharm/Madaus) является стандартизованным препаратом по содержанию силибинина, параметры количественной оценки которого контролируются методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющим получать более точные результаты по сравнению с ранее применявшимся колориметрическим методом. Известно, что силимарин, получаемый из экстрактов расторопши пятнистой, плохо растворяется в воде, что не обеспечивает достаточного всасывания активного вещества в кишечнике, и его биодоступность оказывается очень низкой. Для преодоления этого недостатка в производстве Легалона используется процесс совместной преципитации, запатентованный компанией Rottapharm/Madaus, при котором биодоступность силимарина повышается до 85 %.

Фармакокинетические исследования силибинина как основного компонента препарата Легалон показали, что после его приема пиковая концентрация в плазме достигается к 2 часам, период полувыведения составляет 6 часов, а полная экскреция наблюдается через 24 часа. От 3 до 8 % силимарина выводятся в неизменном виде с мочой, а 20–40 % – с желчью в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой и сульфатами, уровень которых достигает максимума в течение 2–9 часов, часть поступающего в кишку силимарина включается в энтерогепатическую циркуляцию. С учетом результатов фармакологических исследований установлено, что для поддержания стабильного уровня силимарина в организме и достижения антифибротического эффекта требуется прием Легалона в дозе 140 мг 2–3 раза в сутки [24, 25].

При определении продолжительности терапии фиброза следует принимать во внимание несколько факторов:

1. Возможность элиминировать или блокировать действие повреждающего агента и как следствие – прекращение некрозов гепатоцитов.
2. Сроки восстановления паренхимы печени, учитывая при этом, что продолжительность жизни гепатоцита составляет 150–200 дней и в течение 6 месяцев происходит обновление всех печеночных клеток [1].
3. Сроки протеолиза свежих накопленных ЭМП, которые составляют от 6 недель и более.

Принимая во внимание вышеизложенное, в случаях если удастся ликвидировать или блокировать действие этиологического фактора, продолжительность терапии Легалон составляет в среднем 3 месяца; если действие этиологического фактора сохраняется или развился ЦП, показан длительный прием препарата (6–12 месяцев и более).

Таким образом, фиброз печени, занимающий промежуточное положение между гепатитом и ЦП и являющийся обратимым процессом, должен рассматриваться как абсолютное показание к проведению антифибротической терапии. Из группы препаратов, используемых в лечении и профилак-

тике развития фиброза, следует выделять стандартизированный силимарин (Легалон), обладающий как прямым,

так и опосредованным антифибротическим эффектом, эффективность и безопасность которого подтверждена

результатами многочисленных клинических и экспериментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology, Textbook and Atlas*. Verlag: Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008.
2. Bissel DM, Maher JJ. *Hepatic fibrosis and cirrhosis*. In: Zakim D, Boyer TD. (eds) *Hepatology. A textbook of liver disease*. 4th ed. Saunders Science (USA) 2003:395–416.
3. Friedman SL. *Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver*. *Semin Liver Dis* 1990;10:20–28.
4. Albanis E, Friedman SL. *Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles of therapy*. *Clin Liver Dis* 2001;5:315–34.
5. Henderson NC, Iredale JP. *Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution*. *Clin Sci* 2007;112:265–80.
6. Okuno M, Moriwaki H, Imai S, et al. *Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGF-beta in liver stellate cells*. *Hepatology* 1997;26:913–16.
7. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, et al. *The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development and disease*. *J Cell Biol* 2006;172:973–81.
8. Zeisberg M, Yang C, Martino M, et al. *Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition*. *J Biol Chem* 2007;282:23337–347.
9. Correll MD. *Liver fibrosis: the hepatocyte revisited*. *Hepatology* 2007;46:1659–60.
10. Olaso E, Friedeman SL. *Molecular regulation of hepatic fibrogenesis*. *J Hepatol* 1998;29:836–47.
11. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. *Progression of fibrosis in chronic hepatitis C*. *Gastroenterology* 2003;124:97–104.
12. Rojkind M, Dunn MA. *Hepatic fibrosis*. *Gastroenterology* 1979;76:849–54.
13. Некрасова Т.П. *Морфологическое исследование в оценке степени фиброза печени // Гепатологический форум, 2007. № 1. С. 11–13.*
14. Goodman ZD. *Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases*. *J Hepatol* 2007;47:598–607.
15. Poynard T. *Hepatitis C and B. Management and treatment*. 2nd ed. 2004.
16. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Observir, Metavir, Clinivir and Dosvir groups*. *Lancet* 1997;349:825–31.
17. Fort J, Pilette C, Veal N, et al. *Effects of long-term administration of interferon alpha in two models of liver fibrosis in rats*. *J Hepatol* 1998;29:263–68.
18. Lee DY, Liu Y. *Molecular structure and stereochemistry of silybin A, silybin B, isosilybin A and isosilybin B, isolated from Silybum marianum (milk thistle)*. *J Nat Prod* 2003;66:1171–74.
19. Saller R, Meier R, Brignoli R. *The use of silymarin in the treatment of liver diseases*. *Drugs* 2001;61:2035–63.
20. Boigk G, Stroedter L, Herbst H, et al. *Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats*. *Hepatology* 1997;26:643–48.
21. 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*. *Gastroenterology* 2008;135:1561–67.
22. Rockey DC. *Antifibrotic therapy in chronic liver disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:95–107.
23. Lieber CS, Leo MA, Cao Q, et al. *Silymarin retards the progression of alcohol – induced hepatitis fibrosis in baboons*. *J Clin. Gastroenterol* 2003;37:336–39.
24. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. *Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver*. *J Hepatol* 1989;9:105.
25. Schuppan D, Strosser W, Burkard G, et al. *Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon® bei chronischen Lebererkrankungen*. *Z Allg Med* 1998;74:577–84.

Информация об авторах:

Яковенко Эмилия Прохоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ РГМУ;

Иванов Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии ФУВ РГМУ;

Прянишникова Антонина Семеновна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры гастроэнтерологии ФУВ РГМУ;

Яковенко Андрей Владиславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии ФУВ РГМУ;

Агафонова Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь кафедры гастроэнтерологии ФУВ РГМУ