

Диагностика развития фиброза печени и его оценка при хронических гепатитах

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

В данной статье изложены патогенетические основы фиброзных процессов в печени, скорость фиброзных изменений при различных заболеваниях печени, а также методы диагностики и перспективные направления в лечении фиброза.

По данным ВОЗ 2002 года, в 2001 году хронические заболевания печени были причиной 1,4 млн. смертей, включая 796 тыс. случаев смерти от цирроза и 616 тыс. – от рака печени. Как минимум 20% этих смертей (более 280 тыс.) связывают с вирусом гепатита С (ВГС).[29]. Около миллиона смертей связаны с вирусом гепатита В (ВГВ) [25]. По последним данным статистики ВОЗ в настоящее время на земном шаре инфицировано около 170 млн. человек ВГС. Приблизительно у 2 млрд человек во всем мире (т.е. 1/3 мировой популяции) имеются серологические маркеры HBV-инфекции (в том числе перенесенной), из них маркеры хронической инфекции - у 350 млн.[5,27]. Из более 300 млн. носителей HBV примерно 17 млн. инфицированы также вирусом гепатита D (HDV). Вместе с тем, при использовании современных методов диагностики в 5-25% случаев природа острых и хронических гепатитов остается нераспознанной. [31,8].

Хронический гепатит – прогрессирующее заболевание, которое часто имеет латентное течение, не имеющее клинических проявлений. В ряде случаев заболевание начинает проявлять себя на стадии цирроза печени (ЦП), когда лечение уже малоэффективно. В связи с этим возникает необходимость в динамической оценке развития фиброзных процессов в печени, для определения прогноза заболевания, проведения военно-врачебной экспертизы и выборе метода лечения.

В основе развития фиброзных изменений в печени лежит нарушения баланса между процессами синтеза и распада протеинов внеклеточного матрикса в сторону преобладания процессов образования внеклеточных матричных компонентов. Основной вклад в фиброгенез принадлежит звездчатым клеткам печени (ЗКП), которые располагаются в пространстве Диссе между эндотелиальными клетками и синусоидальной поверхностью гепатоцитов, и в меньшей степени миофибробластам и фибробластам центральных вен и портальных трактов. Активация ЗКП происходит под воздействием цитокинов продуцируемых поврежденными клетками печени, а также клетками – участницами воспаления (клетками Купфера, лимфоцитами, тромбоцитами). Активированные ЗКП – главные продуценты внеклеточных матричных компонентов, из которых основным является коллаген I, в меньших количествах представлены коллагены III и IV типов, фибронектин, ламинин, гиалуроновая кислота. За распад внеклеточного матрикса отвечают матричные металлопротеиназы (ММП) – группа эндопептидаз, производимые звездчатыми клетками. Протеолитическая активность ММП регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) – группой белков, которые тоже продуцируются ЗКП. Увеличение количества ТИМП ведет к снижению активности ММП и накоплению внеклеточного матрикса. Недостаточная деградация

накопившегося внеклеточного матрикса является основной причиной прогрессирования фиброза в цирроз. [20,10].

Как быстро развиваются фиброзные изменения в ткани печени и от чего это зависит?

При хроническом вирусном поражении печени, обусловленном моноинфекцией ВГВ у 30 % больных с умеренной степенью активности от начала заражения до развития ЦП проходит в среднем 13 лет, при высокой степени активности этот срок сокращается до 3,5 лет [11]. При ВГС развитие цирроза происходит в среднем за 30 лет от момента инфицирования. При этом у 33% больных это время может сокращаться до 13 лет, а у 31% – удлиняться до 50 и более лет[30].

Факторы неблагоприятного течения при вирусных гепатитах, предрасполагающие к развитию и ускоряющие развитие ЦП можно разделить на факторы микроорганизма, макроорганизма и факторы внешней среды. Со стороны микроорганизма при ХГВ к этим факторам можно отнести: вирусную нагрузку, С генотип, инфицирующую дозу (путь передачи), мутации в pre-core регионе. [6,19,13].

При анализе работ ряда авторов можно сделать вывод, что риск развития ЦП не зависит от таких факторов микроорганизма как, генотип ВГС и его вирусной нагрузке в сыворотке крови. [13,19]. Имеется множество работ показывающие зависимость исхода вирусного гепатита от пути заражения. [9,17,19]. Со стороны макроорганизма,[13,19,17,30]. независимо от вируса вызываемого ХГ, выявлены зависимости от расовой принадлежности, активности некрвоспалительного процесса. Мужской пол, постменопаузальный период у женщин, также негативно влияют на течение вирусных гепатитов .

Скорость фиброзных изменений неодинаков в различных возрастных периодах. Так при ВГС имеются следующая закономерность развития ЦП (табл. 1). [30]

Таблица 1 Динамика фиброзных изменений в зависимости от возраста на момент заражения.

Возраст на момент заражения(число лет)	Цирроз печени (по прошествии лет)
<20	44
21-30	38
31-40	30
41-50	20
>50	12

Сопутствующие и внешние факторы также оказывают влияние на течение ХГ вне зависимости от вируса: синдром перегрузки железом, ожирение, сахарных диабет, систематическое употребление алкоголя, постоянный прием гепатотоксичных препаратов, контакт с гепатотоксическими агентами, курение. [13,17,19].

Микст инфекция HCV/HBV, HBV/HDV, HCV/HIV. Суперинфицирование HDV значительно ухудшает течение хронической HBV-инфекции, быстрее развиваются ЦП и его осложнения. Возраст наступления ЦП у инфицированных в юности гепатитом D [2]. на 10-20 лет раньше чем у больных моноинфицировании в том же возрасте вирусами В и С.

Сочетанная инфекция вирусами гепатита В и С имеет свои особенности. В течении болезни происходит элиминация одного из вирусов (чаще В). Несмотря на

это при микстинфекции HCV/HBV фиброзные изменения более выражены, по сравнению с моноинфекцией одного из вирусов. Возможно, это объясняется тем, что у 1/3 таких больных даже при отсутствии HBsAg выявляется наличие вирусной ДНК ПЦР исследованием. [17,19]. HCV/HIV инфекция чаще всего встречается у наркоманов, больных гемофилией. У этих групп больных ЦП развивается через 15 лет у 25% инфицированных. Возможной причиной такого быстрого исхода является прием антиретровирусных препаратов. [19,33].

Динамика фиброзных изменений при невирусных поражениях печени имеет более неблагоприятное течение при наследственных метаболических нарушениях. Так при гликогенозах, галактаземии, муковисцерозе ЦП развивается в детском возрасте.

При болезни Вильсона-Коновалова, наследственном гемохроматозе, дефиците α 1-антитрипсина ЦП чаще встречается у взрослых. [11,19]. При наследственном гемохроматозе (НГХ) фиброзные изменения возникают посредством воздействия на ЗКП продуктов перекисного окисления липидов, индуцируемые избытком железа, а также прямой стимуляцией синтеза коллагена. ЦП при нераспознанном НГХ развивается обычно после 40 лет у мужчин. У женщин к 50 годам или раньше при наличии отягчающих факторов (прием алкоголя, вирусный гепатит). Лечение увеличивает показатель 5-летней выживаемости с 33 до 89 %. [5]. Болезнь Вильсона-Коновалова отличает быстро прогрессирующее течение. При отказе от лечения больные умирают от печеночной недостаточности в течение 2,5 лет. [9].

Недостаточность α 1 – антитрипсина достаточно редкое заболевание. Патогенез воздействия на печень до конца не установлен. Риск развития ЦП имеет возрастные особенности в возрасте от 20 -40 лет – 2%; от 40-50 лет – 5%; старше 50 лет – 15%. [5]. Аутоиммунный гепатит (АИГ) имеет быстро прогрессирующее течение. В течение 3 лет от начала заболевания ЦП формируется у 43% - при АИГ 1 типа, у 82 % при АИГ 2 типа. [4].

Воздействие токсических веществ. Наиболее токсичным веществом является четыреххлористый углерод - небольшое количество этого вещества вызывает некроз печеночных клеток с последующим замещением фиброзной тканью. Другие хлоруглеводороды менее токсичны для печени, но чаще распространены в народном хозяйстве в виде растворителей. Лекарственные вещества, вызывающие ЦП: метотрексат, изониазид, метилдофа, ПАСК, индерал, препараты мышьяка.

При алкогольной болезни печени основным звеном фиброгенеза является трансформация жиронакапливающих клеток Ито в фибробласты под воздействием трансформирующего фактора роста (ТФР β). Вторым звеном является активация перекисного окисления липидов. ЦП развивается у 8-15% лиц, систематически употребляющих алкоголь. Дозировка алкоголя носит индивидуальный характер. Поражение печени начинает развиваться при употреблении 30 г этанола в сутки. При употреблении алкоголя 160 г/сут ЦП неизбежно развивается через 21 год. [1,5].

При неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) у 20-37% больных заболевание прогрессирует с развитием выраженного фиброза печени. У 20% из них в течение 20 лет формируются ЦП и печеночно-клеточная недостаточность. В ряде случаев ЦП формируется в более ранние сроки - в течение 10 лет. При первичном обследовании уже у 30-40% больных НАСГ выявляется фиброз печени, у 10-15% - формирование ложных долек. [3].

Оценка выраженности фиброзных изменений.

Оценить выраженность фиброзных изменений в ткани печени можно рядом методов, которые делят на инвазивные (биопсия печени) и неинвазивные (инструментальные и лабораторные).

Морфологическое исследование ткани печени полученной методом пункционной биопсии на сегодняшний день считается «Золотым стандартом». При всех ее недостатках (малодоступность, риск развития осложнений, субъективность морфолога и т.д.), пункционная биопсия остается самым достоверным методом оценки фиброзных изменений. Кроме того морфологическое исследование позволяет установить этиологию хронических поражений печени, активность воспалительного процесса. Для объективизации оценки степени активности и стадии фиброза при хронических поражениях печени разработано множество полуколичественных методов, основные из которых предложены: K. Ishak et al, P. Scheuer, V. Desmet et al., группой Metavir, [35] M.Chevallier et al.[23].

Таблица 2 Счетные системы оценки фиброза печени.

Стадия	K. Ishak et al	P. Scheuer et al	V. Desmet et al	Metavir
0	Нет фиброза	Нет	Нет фиброза	Нет фиброза
1	Фиброзное расширение одиночных портальных трактов, с или без коротких фиброзных септ	Фиброз портальных трактов	Портальный фиброз	Звездообразное расширение портальных трактов без септ
2	Фиброзное расширение большинства портальных трактов, с или без коротких фиброзных септ	Перипортальные или портальные перегородки без изменения архитектоники паренхимы	Портальные септы	Звездообразное расширение портальных трактов с септами
3	Фиброзное расширение большинства портальных трактов, с или без коротких фиброзных септ с единичными портальными септами	Фиброз с нарушением архитектоники, но без видимого цирроза	Портальные септы	Множество септ без цирроза
4	Фиброзное расширение большинства	Вероятный или очевидный цирроз	Цирроз (Потеря нормального	Цирроз

	портальных трактов с выраженными септами порто-портальными (P-P) а также порто-центральные (P-C)		лобулярного строения печени с развитием фиброза перегородок, отделяющих и окружающих дольки)	
5	Выраженные септы (P-P и/или P-C) с единичными ложными дольками (неполный цирроз)			
6	Цирроз вероятный или определенный			

Оценка степени фиброза по M. Chevallier et al., предлагается по формуле: $SSS = CLV + PS + PT + 2(WS \times NS)$, где SSS - степень фиброза, CLV - балл централобулярных вен (0 - нормальные, 1- умеренное утолщение, 2 - заметное утолщение), PS - балл перисинусоидальных пространств (0, местный фиброз - 1, распространенный фиброз - 2), PT - балл портальных трактов (0, расширенные без септ - I, расширенные с септами - 2, цирроз - 3), WS - балл ширины септ (тонкие и/или неполные - 1, тонкий и расплывчатый соединительнотканый матрикс - 2, очень толстый и плотный соединительнотканый матрикс - 3, > 2/3 микропрепарата - 5), NS - балл количества септ (0, 6 септ на 10 мм - 2).

В.В. Серов и Л.О. Севергина предлагают оценивать признаки по баллам, по отдельности в зависимости от выраженности признака. [14]

Таблица 3 Счетная система разработанная В.В. Серовым и Л.О. Севергиной

Показатели	баллы
Фиброз большинства портальных трактов, их расширение.	1-2
Фиброз большинства портальных трактов с их расширением и сегментарный перипортальный фиброз.	3-4
Синусоидальный фиброз большинства долек.	1-4
Фиброз с образованием	5-8

Фиброз	Сумма баллов
1 стадия - слабый..	1-4
2 стадия - умеренный	5-8
3 стадия - тяжелый.	9-12
4 стадия -	13-16

портосептальных септ (более 1).	
Фиброз с образованием портосептальных септ (более 1) и нарушением строения печени.	9-12
Фиброз с образованием септ и ложных долек.	13-16

цирроз..	
----------	--

К.Batts and J.Ludwig предлагают визуальную оценку выраженности фиброза (Рис.1-4. Соответствует стадиям 1-4).

Рис 1.Фиброз ограниченный расширением портальных трактов.

Рис 2.Перипортальный фиброз или редкие порто-портальные септы без изменения архитектоники паренхимы.

Рис 3.Септальный фиброз с нарушением архитектоники, но без видимого цирроза.

Рис 4.Цирроз

Среди неинвазивных инструментальных методов оценки стадии ХГ наиболее достоверным считается эластометрия печени, проводимая на аппарате «Фиброскан» (Echosens). Принцип метода довольно прост: генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Метод имеет свои преимущества: неинвазивная и безболезненная процедура, полностью лишенная побочных действий, немедленное получение результата. О недостатках метода судить еще рано, поскольку недостаточно накоплено опыта в использовании аппарата «Фиброскан».[7].

Допплеровское исследование сосудов печени. Гемодинамические показатели кровотока в печени меняются по мере возникновения блока току крови в результате разрастания фиброзной мембраны вдоль синусоидов. Во многих странах мира ведутся исследования в этом направлении, и уже имеется ряд методик по оценке фиброзных изменений в ткани печени оцениваемых по нарушению кровотока в сосудах гепатолиенальной зоны.

В ряде работ, показано, что доплерографические показатели: индекс пульсации селезеночной артерии (ИПСА) и средняя скорость воротной вены (ССВВ) являются наиболее информативными при оценке степени фиброза печени. При увеличении выраженности фиброза ССВВ снижалась, а индексы сопротивления исследуемых артерий повышались. [26].

На основе этих закономерностей имеется ряд методик неинвазивной оценки фиброза. Одна из таких методик представлена на таблице №4

Таблица 4 Определение стадии фиброза по гемодинамическим показателям гепатолиенальной зоны

Показатели \ фиброз	F1	F3	F4
в воротной вене Vmax см/сек	34,56- 46,2		34,66- 41,6
в воротной вене Vmin см/сек	18,4- 25,5		20,02- 28,1
в воротной вене TAMX см/сек	26,65- 34,8		26,8- 33,24
В печеночной вене TAMX ретроградной фазы см/сек	16,5- 24,3		2,98- 8,22
В печеночной вене TAMX антеградной фазы см/сек			17,0- 26,78
В селезеночной вене в проекции поджелудочной железы Vmax см/сек			27,2- 36,23
В селезеночной вене в проекции поджелудочной железы TAMX см/сек			21,5- 29,45
в собственно печеночной артерии TAMX см/сек	35,5- 43,0	36,0- 44,61	34,6- 47,71
в собственно печеночной артерии Vmax см/сек		63,67- 72,5	62,16- 74,63
RI			0,71- 0,86
PI			1,54- 1,8
в общей печеночной артерии Vmin см/сек			26,0- 40,45
в общей печеночной артерии TAMX см/сек			63,65- 74,58
PI			1,41- 1,77
В селезеночной артерии в проекции поджелудочной железы Vmax см/сек		118,34- 139,69	118,11- 150,5
В селезеночной артерии в проекции поджелудочной железы TAMX см/сек			52,98- 79,9
PI			1,7- 2,24
В селезеночной артерии в проекции ворот селезенки Vmax см/сек		69,6- 85,22	
В селезеночной артерии в проекции ворот селезенки TAMX см/сек		47,29- 55,3	69,59- 88,56
RI		0,58- 0,70,	0,67- 0,74
PI		1,16- 1,43	1,16- 1,68

Где: резистентный индекс периферического сопротивления (RI), пульсаторный индекс периферического сопротивления (PI), максимальная линейная скорость

кровотока (V_{max}), минимальная линейная скорость кровотока (V_{min}), скорость кровотока усредненная по времени (T_{AMX}).[15].

Методика второго известного способа: определяют длину селезенки в мм (X_1) и кровотока в воротной вене, при этом дополнительно определяют объемный кровоток в селезеночной вене в $см^3/мин$ (X_2), индекс отношения объемного кровотока в селезеночной вене к площади продольного сечения селезенки (X_3), направление кровотока в левой желудочной вене (X_4), принимая его направление к печени за 1, от печени за 2, диаметр селезеночной артерии в см (X_5) и транспеченочный воротный объемный кровоток в $см^3/мин$ (X_6), рассчитывают дискриминантную функцию $Z=15.9850-0.0187*X_1+0.2006*X_3-1.9025*X_4-19.0493*X_5-0.0025*X_6$, где Z - критерий диагностики состояний “здоровые-больные”. Выделяют группу с заболеваниями печени по значению $Z=1,621$ и рассчитывают для них дискриминантную функцию $Y=9.7396-0.0279*X_1-0.0018*X_2+0.1873*X_3-4.9174*X_4$, где Y критерий диагностики состояний “больные хроническим гепатитом - больные ЦП” и при значении $Y>1,239$ диагностируют хронический гепатит, при $Y\leq 1,239$ - цирроз. [16].

В нашей Республике имеется собственная методика доплерографической оценки фиброза печени, основанная на расчете степени расширения воротной вены, селезеночной вены и изменения максимальной скорости потока крови. Методика дополняется фармакологической пробой (ксантинола никотинат), увеличивающая специфичность результатов. [12].

Доплерографические методики имеют ряд недостатков: возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при стеатозе печени, синдроме портальной гипертензии.[12].

Кроме того имеются перспективные разработки оценки фиброза методами магнитно-резонансной эластометрии и экспираторных проб с ^{13}C -галактозой и ^{13}C -аминопирином. [36,24].

Лабораторные методы можно разделить: на методы оценки медиаторов фиброгенеза или компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и непрямые методы, основанные на оценке биохимических показателей крови.

Концентрации компонентов матрикса и медиаторов фиброгенеза в плазме крови могут меняться в зависимости от выраженности фиброза печени. Их насчитывается более десятка: коллаген I, III, IV типов, проколлаген III типа, N-терминальный пептид проколлагена III, ламинин, матриксные металлопротеиназы 2 и 9, тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2, трансформирующий фактор роста-бета-1 (ТФР $\beta 1$), фактор роста соединительной ткани, гиалуриновая кислота, ламинин и его фрагменты, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и др. На сегодняшний момент эти методы активно разрабатываются. Существенным недостатком этих методов на сегодняшний день служит низкая специфичность к процессам фиброгенеза в печени, так как эти показатели могут отражать аналогичный процесс любой другой локализации (фиброз легких, поджелудочной железы и т. д.).

Непрямые методы, основанные на биохимических показателях (АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин и др.) и острофазных белков ($\alpha 2$ -макроглобулин, гаптоглобин, ферритин и др.). Дискриминантные функции, выведенные на базе изменений уровней этих показателей, отражают активность воспалительного процесса в ткани органа и нарушение его синтетической функции и таким образом позволяют косвенно судить о стадии фиброза. В настоящее время мы можем пользоваться системами: FibroTest (BioPredictive). Они включают определения 5 биохимических

показателей: α_2 -макроглобулин; гаптоглоблин; аполипопротеин А1, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин. FIBROSpect II (Prometheus) включает: уровень гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназ и α_2 -макроглобулин. [28]. Недостатками этих методов является ложноположительные результаты при ряде заболеваний имеющие сходные биохимические маркеры: сепсис, фиброзные изменения в легких, поджелудочной железе, болезнь Жильбера, острый гепатит и т.д.

В амбулаторной практике может оказаться полезной дискриминационная счетная шкала Bonacini. (табл 3). [22].

Таблица 5 Дискриминационная счетная шкала Bonacini.

Параметр	Количество баллов						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО	< 1.1	1, 1-1.4	> 1.4	-	-	-	-
АЛТ/АСТ	> 1,7	1. 2-1.7	0. 6-1.19	< 0.6	-	-	-
Тромбоциты	>340	28 0-340	22 0-279	16 0-219	10 0-159	4 0-99	< 40

Кол. баллов	Интенсивность фиброза
0-3	слабый фиброз
4-6	умеренный фиброз
7 и более	цирроз

Антифибротическая терапия

Учитывая патогенетические основы развития фиброза можно выделить ряд направлений в «антифиброзной» терапии:

Лечение первичного заболевания

Устранение факторов повреждающих печень приводит не только к остановке продукции фиброзной ткани, но и обратному развитию фиброза. [21].

Ослабление воспалительной или иммунной реакции

Кортикостероиды применяются, как противовоспалительное средство при аутоиммунном гепатите, первично склерозирующем холангите, первичном билиарном циррозе (ПБЦ).

Применение антагонистов фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) оправданно при заболеваниях печени, имеющих воспалительную природу, и, по данным их использования при ревматоидном артрите и болезни Крона, они отличаются относительной безопасностью. Одним из препаратов имеющимся на нашем рынке является артрофоон.

Урсодезоксихолевая кислота благоприятно воздействует на фиброз при ПБЦ, по-видимому, частично благодаря своим противовоспалительным свойствам.

Подавление активности звездчатых клеток печени

Ослабление трансформации, находящихся в покое ЗКП в активированные миофибробласты представляет собой перспективное терапевтическое направление, учитывая, что указанная трансформация занимает центральное место в фиброгенезе.

По данным исследований, выполненных в эксперименте и клинических условиях, антиоксиданты, включая α -токоферол (витамин Е), подавляют фиброгенез. При экспериментальном моделировании фиброза активацию ЗКП подавляют g-

интерферон, тиазолидиндионы (стимуляторы g подтипа рецепторов активированного пролифератора пероксисом).

Нейтрализация пролиферативной, фиброгенной, сократительной и (или) провоспалительной реакций звездчатых клеток печени.

Антагонисты рецепторов к эндотелину: бозентан, ситакзентан, амбризентан. эндотелин-1 является активным регулятором заживления поврежденных тканей и регулятором кровотока, опосредованно реализуемого с участием ЗКП.

Галофугинон, применяемый для лечения кокцидиоза, обладает противофиброгенной активностью благодаря блокированию экспрессии коллагена. Используется в разнообразных моделях тканевого фиброза, включая фиброз печени.[20]

В пилотном исследовании показано, что у пациентов с ХГС, получавших ингибитор АПФ — лозартан — 50 мг в день в течение 6 месяцев, отмечается снижение выраженности фиброза печени по сравнению с лицами, не получавшими лозартан [32].

Антифибротическую активность выявили у блокатора СВ1 рецептора римонабанта [34]

Стимуляция апоптоза звездчатых клеток печени

В эксперименте на крысах, успешно применялся глиотоксин.

Усиление деградации фибротического матрикса

Основные исследования ведутся по разработке антагонистов ТФР b1 – главного стимулятора пролиферации ЗКП. Он способствует стимуляции деградации матрикса за счет низкой регуляции ТИМП и усиления активности интерстициальной коллагеназы. [20]

Вывод.

Скорость фиброзных изменений при хронических заболеваниях печени зависит от большого количества факторов, которые до конца еще не изучены. Наиболее неблагоприятно протекают наследственные нарушения метаболизма, аутоиммунный гепатит и сочетанная патология.

Для оценки динамики фиброзных изменений наиболее достоверным на сегодняшний день методом является морфологическое исследование печеночной ткани. Поиск неинвазивных методов оценки является перспективным направлением в диагностике хронических заболеваний. В будущем с разработкой такого метода появится возможность глубже исследовать патогенез фиброзного процесса и разработать средства лечения и профилактики цирроза печени у больных с хроническими заболеваниями печени.

Литература

1. Абдурахманов, Д. Т. Алкогольная болезнь печени / Д. Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 6. С. 4–10.
2. Абдурахманов, Д. Т. Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы / Д. Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 4. С. 14–18.
3. Богомолов, П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П. О. Богомолов, Ю. О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 5. С. 2–9.

4. Буеверов, А. О. Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита / А. О. Буеверов, В. С. Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. № 4. С. 8–15.
5. Ивашкин, В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / В. Т. Ивашкин. 2е изд. М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. 536 с.
6. Ивашкин, В. Т. Современные принципы ведения пациентов с хронической вирусной инфекции: клиническое значение уровня вирусной нагрузки / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. № 5. С. 17–24.
7. Ивашкин, В. Т. Первый российский опыт неинвазивной методики диагностики фиброза печени с помощью аппарата «ФиброСкан» / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 6. С. 65–69.
8. Ключарева, А. А. Парентеральные вирусные гепатиты в Республике Беларусь / А. А. Ключарева // Рецепт. 1998. № 1. С. 26–28.
9. Майер, К.-П. Гепатит и последствия гепатита: практич. рук.: пер. с нем. / под ред. А. А. Шептулина. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. 432 с.
10. Массимо Пинциани. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / Массимо Пинциани // Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 5. С. 4–9.
11. Подымова, С. Д. Болезни печени: руководство для врачей / С. Д. Подымова. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 768 с.
12. Раевнева, Т. Г. Роль ультразвукового исследования в диагностике диффузных заболеваний печени / Т. Г. Раевнева, А. А. Ключарева, Н. В. Голобородько // Мед. панорама. 2003. №. С. 14–17.
13. Серов, В. В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В. В. Серов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. №4 С. 12–23.
14. Серов, В. В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / В. В. Серов, Л. О. Севергина // Архив патологии. 1996. № 4. С. 61–64.
15. Способ диагностики стадий хронического гепатита: пат. 2314037 РФ, МПК7 А 61 В8/00 / Якимова В. Б., Жестовская С. И., Евдокимова Е. Ю., Якимов С. В., патентообладатель ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» - № 2314037 заявка 18.04.06., опубл. 10.01. 08. // Роспатент Фипс – Режим доступа: <http://www.fips.ru/>. – дата доступа 13.07.2009 г.
16. Способ диагностики хронических диффузных заболеваний печени: пат. 2250751 РФ, МПК7 А61 В8/00 А61 В8/06 / Прозоровский К. В., Пручанский В. С., Разоренов Г. И., Разоренова Т. С., патентообладатель: Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический институт МЗ РФ - № 2250751 заявка 17.06.04., опубл. 27.04.05 // Роспатент Фипс – Режим доступа: <http://www.fips.ru/>. – дата доступа 13.07.2009 г.
17. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. М.: Медицина, 2004. 384 с.
18. Чуелов, С. Б. Этиологическая структура циррозов печени у детей / С. Б. Чуелов [и др.] // Детские инфекции. 2008. № 1. С. 14–18.

19. Чуелов, С. Б. Факторы, влияющие на прогрессирование фиброза и формирование цирроза печени при хронических вирусных гепатитах / С. Б. Чуелов, А. Л. Россина // *Детские инфекции*. 2007. № 4. С. 34–40.
20. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени (сообщение второе) // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005. № 5. С. 2–9.
21. Arthur, M.J.P. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C / M.J.P.Arthur // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 1525–1528.
22. Bonacini, M. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Bonacini [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 99, № 4. P. 1302–1304.
23. Chevallier, M. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies./ Chevallier, M., S. Guerret, P et al.//*Hepatology* 20: 349–355, 1994.
24. Giannini, E. G. Применение экспираторных проб с 13С-галактозой и 13С-аминопиринном для оценки функции печени при хронических заболеваниях печени / E. G. Giannini [и др.] // *Клин. гастроэнтерология и гепатология. Русскоеиздание*. 2008. № 2. С. 110–116.
25. Hoofnagle, J. H. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop / J. H. Hoofnagle [et al.] // *Hepatology*. 2007. № 45. P. 1056–1075.
26. Liu, С.-Н. Неинвазивная диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С с помощью доплерографии по индексу пульсации селезеночной артерии / Lui С-Н. [и др.] // *Клин. гастроэнтерология и гепатология. Рус. издание*. 2008. № 2. С. 101–109.
27. Lok, A. S. Chronic hepatitis B / A. S. Lok, B. J. McMahon // *Hepatology*. 2007. № 45. P. 507–539.
28. Patel, K. Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C / K. Patel [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008. № 6(2). P. 242–247.
29. Poynard, T. The effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / T. Poynard [et al.] // *Hepatology*. 2003. Vol. 38(1). P. 1384–1392.
30. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard [et al.] // *The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups//Lancet*.-1997. Vol. 349. P. 825–832.
31. Sehgal, R. SEN virus infection – a new hepatitis virus: a review / R. Sehgal // *Indian journal of pathology & microbiology*. 2003. Vol. 46(2). P. 253–255.
32. Sookoian, S. Effects of six months losartan administration on liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a pilot study / S. Sookoian, M.A.Fernandez, G. Castano // *World. J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 11. P. 7560–7563.
33. Soto, B. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis / B. Soto [et al.] // *J. Hepatol*. 1997. Vol. 26. P. 1–5.
34. Teixeira-Clerc, F. CB1 cannabinoid receptor antagonism : a new strategy for the treatment of liver fibrosis / F. Teixeira-Clerc [et al.] // *Nat Med*. 2006. Vol. 12. P. 671–676.
35. Theise, N. D. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach / Neil D. Theise // *Modern Pathology*. 2007. Vol. 20. P. 3–14.

36. Yin, M. Оценка выраженности фиброза печени с помощью магнитно-резонансной эластографии / М. Yin [и др.] // Клин. гастроэнтерология и гепатология. Рус. издание. 2008. № 2. С. 92–100.