



передовая статья

leading article



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-5-17>

Этиопатогенетические основы профилактической детской гепатологии: возможности предупреждения формирования фиброза печени у детей

Харитонова Л. А., Григорьев К. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

Для цитирования: Харитонова Л. А., Григорьев К. И. Этиопатогенетические основы профилактической детской гепатологии: возможности предупреждения формирования фиброза печени у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 5–17. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-5-17

✉ Для переписки: Харитонова Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Харитонова
Любовь
Алексеевна
luba2k@mail.ru

Григорьев Константин Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Резюме

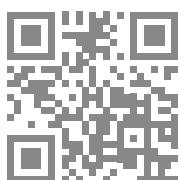
Фиброз печени — закономерный исход практически любых заболеваний печени при устойчивом росте заболеваемости во всем мире. Рассматривая патогенез фиброза печени, врач-исследователь сталкивается с тем, что нарушается равновесие процессов регенерации по отношению к процессу хронического воспаления. В ткани печени идет накопление экстрацеллюлярного матрикса.

Хотя это генетически детерминированный процесс, но модифицирующие факторы играют важную роль в прогрессировании заболевания. Фиброз печени в своем динамичном развитии приводит к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме. Современные данные свидетельствуют о возможности обратимости фиброза печени на любой стадии. Понимание молекулярных механизмов развития патологического процесса — ключевое направление работы ученых, занимающихся проблемой разработки антифибротической терапии. В статье рассматриваются современные взгляды на профилактику заболевания и перспективы влияния на процессы фиброзирования печени с акцентом на детский возраст.

Ключевые слова: фиброз печени, неинвазивная диагностика фиброза печени, антифибротическая терапия, дети, цитокины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ZSAUNY





<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-5-17>

Liver fibrosis formation in children: the basics of preventive pediatric hepatology

L. A. Kharitonova, K. I. Grigoryev

Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia

For citation: Kharitonova L. A., Grigoryev K. I. Liver fibrosis formation in children: the basics of preventive pediatric hepatology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 5–17. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-5-17

✉ Corresponding author:

Lyubov A.

Kharitonova

luba2k@mail.ru

Lyubov A. Kharitonova, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0003-2298-7427, Scopus Author ID: 7004072783

Konstantin I. Grigoriev, doctor of medical sciences, professor of department of pediatrics with infectious diseases;

Scopus Author ID: 56848239000

Summary

Liver fibrosis is a natural outcome of almost any liver disease with a steady increase in incidence throughout the world. Considering the pathogenesis of liver fibrosis, the doctor-researcher is faced with the fact that the balance of regeneration processes in relation to the process of chronic inflammation is disturbed. The extracellular matrix accumulates in the liver tissue. Although this is a genetically determined process, but modifying factors play an important role in the progression of the disease. Liver fibrosis in its dynamic development leads to liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma. Current data indicate the possibility of reversibility of liver fibrosis at any stage. Understanding the molecular mechanisms of the development of the pathological process is a key area of work for scientists involved in the development of antifibrotic therapy. The article discusses modern views on the prevention of the disease and the prospects for influencing the processes of liver fibrosis with an emphasis on childhood.

Keywords: liver fibrosis, non-invasive of liver fibrosis, antifibrotic therapy, children, cytokines

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Что касается фиброза печени (ФП) у детей, то сразу постулируем: это не взрослый фиброз в миниатюре. Будем говорить об особом педиатрическом варианте заболевания, поскольку имеются слишком большие отличия в этиопатогенезе. Даже определенное совпадение причин заболеваний печени у взрослых и детей быстрее указывают на отличия, чем на сходность происходящих перемен с печенью.

Суть фиброзирования – поведение фиброгенных клеток, прежде всего звездчатые клетки печени (ЗКП) или клеток Ито, и клеток-предшественников в стимуляции отложения избыточного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Для печени это как рубцовая ткань и часть реакции заживления раны. У детей в большинстве случаев этот процесс носит уникальный характер. Понимание этих деталей может иметь решающее значение для применения лучевой и биомаркерной диагностики заболеваний печени у детей. Лучше всего иллюстрирует

данную ситуацию билиарная атрезия, когда восприимчивость к повреждению заметно отличается в зависимости от возраста ребенка, отчасти из-за различий в размерах и зрелости гепатоцитов, но и из-за химических, иммунологических и неизвестных науке факторов.

Надо понимать, что во всех случаях фиброз – следствие хронического, а не острого поражения печени. Хроническое воспаление может быть обусловлено генетическим или стойким токсическим повреждением или, в некоторых случаях, повреждением желчевыводящих путей с обструкцией протока. В процессе заживления повреждения печени ЗКП, они же синусоидальные периплазы и, возможно, порталные фибробласты дифференцируются в а-гладкомышечные актин-позитивные миофибробласты (МФБ), которые ответственны за отложение матрикса и потенциальную микроархитектуру органа.

Различия ФП у детей и взрослых

Безусловно, феномен изучен не до конца, но можно утверждать, что существуют особенности формирования ФП у детей с точки зрения этиологии, восприимчивости к травме и реакции на травму

[1]. Поддерживают специфику генетические дефекты, реализация которых приходится преимущественно на детский возраст. Плюс анатомическая и функциональная незрелость печени, особенности

детского иммунитета, возрастные особенности воспалительного процесса, формирования МФБ и отложения матрикса, участие стволовых клеток и т.д.

Печень детей и взрослых различается как анатомически, так и функционально. В частности, у новорожденных узкие желчные протоки и не полностью развитое внутрипеченочное желчное дерево; поток желчи медленный, а профиль желчных кислот незрелый, все это может привести к обструкции протока после травмы. Подчеркнем незрелость слизистой и подслизистой оболочки детских желчных протоков по сравнению со взрослыми. Функционально неонатальные гепатоциты остаются незрелыми и лишь частично способны к детоксикации токсичных агентов.

Различия в реакции на травму, возможно, являются наиболее важной отличительной особенностью ФП у детей и взрослых. У детей скорость прогрессирования фиброза может быть значительно быстрее, чем у взрослых. Другие потенциальные компоненты фиброзного ответа, которые могут зависеть от возраста: воспаление и иммунный ответ, способность регенерировать или регрессировать фиброз, типы матрикса, роль протоковой реакции на повреждение, чувствительность стволовых

и звездчатых клеток и других предшественников МФБ и т.д. Воспаление и иммунитет изучены достаточно подробно, и существуют явные различия в клеточном и гуморальном иммунном ответе у детей и взрослых. Например, у новорожденных наблюдается снижение количества и функции дендритных клеток с усилением провоспалительных ответов Т-клеток Th17, снижением частоты и функции регуляторных Т-клеток и т.д. [2].

Фиброз как процесс избыточного роста в печени соединительной ткани, развивающийся в ответ на повреждение паренхимы органа при многих хронических заболеваниях печени, на ранних стадиях заболевания носит динамический характер и вполне устраним: ликвидация причинно-значимого агента способно привести к регрессу фиброзирования. Выраженный ФП поддается обратному развитию значительно труднее [3].

Проблема ФП актуальна в глобальном значении. Всегда существует угроза перехода процесса в цирроз печени (ЦП). При сохранении и персистенции повреждающего фактора регенерация печеночной ткани нарушается окончательно, что обуславливает прогрессирование ЦП в терминальную стадию заболевания с соответствующими осложнениями и угрозой жизни.

Этиопатогенез

К фиброзу приводят хроническое воспаление в гепатоцитах, которое может быть вызвано вирусными гепатитами (В, С, D), цитомегаловирусами, вирусами Эпштейн-Барр, аутоиммунными нарушениями, нарушениями жирового и углеводного обменов, токсическим действием липопротеидов или алкоголя, аномальным строением желчных путей, хроническими холангопатиями (прогрессирующий семейный холестаз) и другими заболеваниями печени (рис. 1). Частой причиной развития ФП считается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которой страдают по данным широкомасштабного многоцентрового отечественного исследования DIRREG2 37,3% взрослого населения РФ и до 30% детей [4].

Некоторые формы ФП начинаются исключительно или преимущественно в детском возрасте. Только для новорожденных и детей раннего возраста характерен ФП, связанный с полным парентеральным питанием, неонатальным гигантоклеточным

гепатитом, билиарной атрезией с тяжелыми последствиями в виде ФП/ЦП. Для детей старше года характерен ФП с прогрессирующими синдромами семейного внутрипеченочного холестаза, например, вызванный аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, синдромом Алажилля. Фиброз печени, вызванный инфекцией гепатита С, первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), дефицитом альфа-1-антитрипсина, болезнью Вильсона-Коновалова, муковисцидозом, гемохроматозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) могут проявляться как у детей, так и у взрослых. Но все-таки у детей, как правило, ФП возникает в более старшем возрасте, быстрее у школьников, чем в раннем и дошкольном возрасте.

Многие из причин ФП, поражающих детей, представляют генетические расстройства, определяя раннее подчас внутриутробное начало патологического сдвига, связанного с уменьшением количества полноценных гепатоцитов. Инициация фиброза

Рисунок 1.
Причины развития фиброза печени.
Figure 1.
Reasons for the development of liver fibrosis

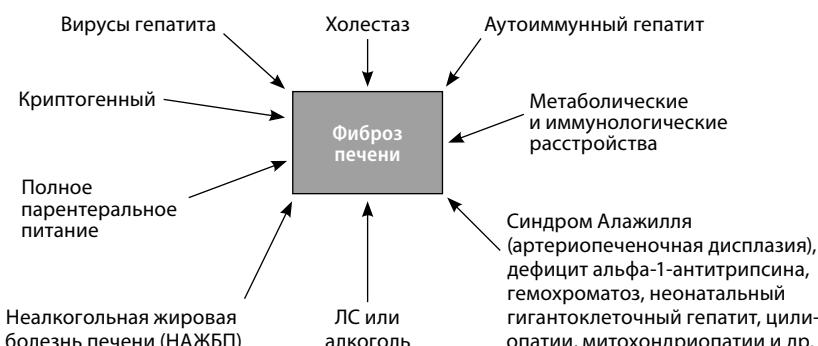
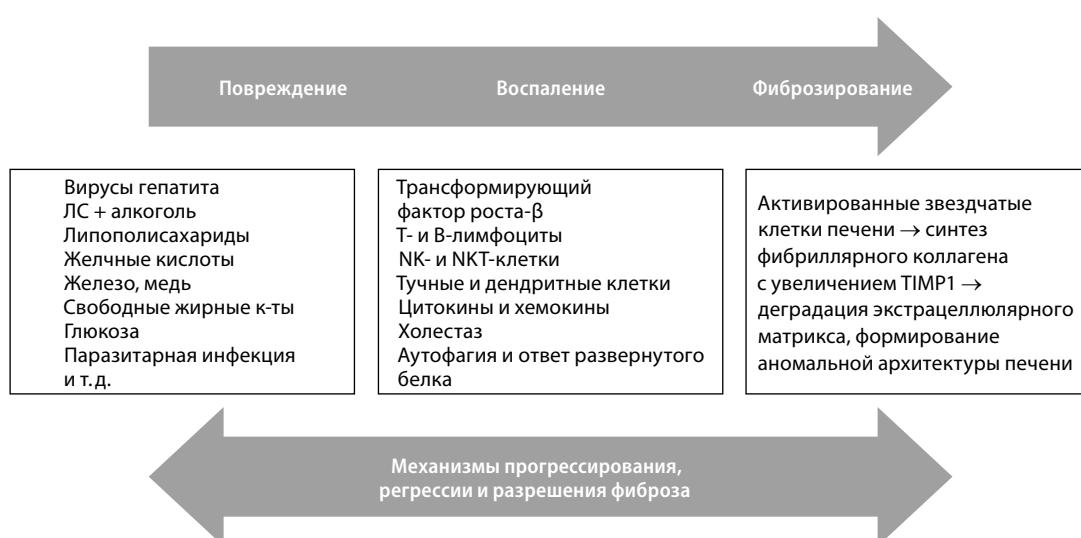


Рисунок 2.
Стадийный ход
реализации
фиброзирования
печени.

Figure 2.
Staged course of
the implementation
of liver fibrosis.



начинается с повреждения ткани вследствие генетического дефекта, за которым следует реакция фиброгенного заживления раны. Ряд генетических полиморфизмов, благодаря достижениям в области молекулярной генетики и методов визуализации, выявлены и по отношению развитию цирроза печени. Такие гены как ABCB4, ALDOB, GBE1, FAH, ASL, SLC25A13 и SERPINA1 в высокой степени экспрессируются в печени, поэтому при мутациях в этих генах печень становится наиболее вовлеченым органом. В дополнение к генетическим мутациям, предрасполагающим к ФП/ЦП, описана мутация PNPLA3 гена как основного предрасполагающего фактора НАЖБП и НАСГ [5]. Было показано, что ген PNPLA3 предрасполагает также к ФП; он кодирует белок 3 или адипонутрин, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы, и обильно экспрессируется в гепатоцитах, ЗКП, а также в адипоцитах.

Белок PNPLA3 обладает ферментативной активностью триацилглицероллипазы, ацилглицеролтрансцилазы и ретинилэстеразы, хотя его точная роль в гепатоцитах остается спорной. Звездчатые клетки печени в покое являются одним из депо ретиноидов (ретиноевой кислоты) и витамина А. Ретиноевая кислота активирует опосредованную рецептором ретиноевой кислоты транскрипцию, которая держит фиброгенез под контролем. Мутации PNPLA3 гена, меняя активность ретинилэстеразы, снижают уровень ретиноевой кислоты в ЗКП и, следовательно, понижают опосредованный контроль за фиброгенезом. Одновременно ЗКП тормозят пул ретиноидов. Существуют и другие теории влияния PNPLA3, например через липидные капли в гепатоцитах на ЗКП в состоянии покоя и регуляции пролиферации [6].

Высока частота криптогенной (с неизвестными причинами) формы ФП у детей. Большая часть случаев криптогенного ФП связана с НАЖБП, НАСГ, аутоиммунным гепатитом, заболеваниями желчевыводящих путей, целиакией, митохондриопатиями, системной красной волчанкой, синдромом Альстрома, генетическими нарушениями, таких как синдром коротких теломер, мутации кератина 18. и мутации глутатион-S-трансферазы и т.д.

В основе ФП лежит нарушение равновесия между процессами фиброзирования и регенерации с накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Запускается этапный процесс: повреждение → воспаление → фиброзирование печени (рис. 2).

Реакция ЗКП играет решающую роль в балансе про- и антивоспалительного ответа моноцитов и макрофагов (клеток Купфера), в свою очередь усиливающих выработку цитокинов и хемокинов, активирующих звездчатые клетки печени. Фиброгенные цитокины, прежде всего трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), способствуют трансдифференциации ЗКП в миофибробласти.

Пул клеток Ито/ЗКП в норме составляет примерно 10% –15% от всех клеточных структур в тканях печени и является основным источником избыточной продукции и накопления экстрацеллюлярного матрикса. При активации ЗКП превращаются в миофибробласты (МФБ) и начинают заполнять пространство Диссе и функциональные пространства, которые имеются между эндотелиоцитами в сосудах печеночной дольки. Хотя формирующийся новый матрикс состоит преимущественно из фибриллярного коллагена, помимо него наблюдается повышенное отложение необычных белков матрикса. Например, протеогликанов, богатых хондроитинсульфатом, и повышенная посттрансляционная модификация коллагена за счет образования перекрестных связей, опосредованных лизилоксидазой и т.д. Прогрессирование фиброза приводит к заметной аномальной архитектуре печени, включая капилляризированные синусоиды и фиброзные мостики [7]. Избыточная продукция и накопление компонентов ЭЦМ в ответ на повреждение приводят к формированию функциональной недостаточности печени

Конечно, при каждом конкретном заболевании выделяются свои особенности патогенеза фиброзирования. Так, при НАЖБП заболевание начинается со стадии стеатоза, т.е. с «ожирения печени». Далее к жировой дистрофии печени, то есть стеатозу, присоединяется воспаление, возникающему в результате активации ЗКП и образования из них миофибробластов.

Или изменения печени при дефиците альфа-1-анти трипсина, которые выглядят следующим образом (схема): биосинтез мутантной Z-полипептидной цепи α1-АТ → задержка Z-α1-АТ в эндоплазматическом ретикулуме → накопление гетерогенного печеночного полимера Z-α1-АТ → апоптоз гепатоцитов с высоким содержанием Z-α1-АТ → активация каспазы, деполяризация митохондрий и аутофагия → гибель гепатоцитов [8]. Заключительный этап любого патологического процесса заживления печени – замещение гепатоцитов соединительной тканью и формирование фиброза.

Развитие ФП происходит в результате взаимодействия целого ряда различных типов клеток, включая гепатоциты, клетки Купфера, инфильтрирующих иммунных клеток, практически всех морфологических составляющих тканей печени. Все межклеточные взаимодействия включают ряд растворимых и секретируемых медиаторов, которые регулируют активацию ЗКП, пути воспаления и хемотаксис.

Некоторые цитокины играют решающую роль в фиброгенезе печени. Репрезентативными цитокинами, наиболее активно участвующими в инициации или прогрессировании заболевания, принадлежат к семейству TGF-β, факторам роста тромбоцитов, роста эндотелия сосудов, роста фибробластов, роста нервов и роста гепатоцитов, ИЛ 17, ИЛ 22, ИЛ 33, интерферонам, инсулиноподобному фактору роста, TNF-α, эпидермальному фактору роста.

Активация пути TGF-β является центральным событием в индукции ФП, но активацию ЗКП

регулируют и другие молекулярные механизмы. Наиболее существенные – это путь Hippo и аутофагия. Сигнальный путь Hippo – эволюционно законсервированный путь, получивший свое название от протеинкиназы Hippo, выполняющей ключевую роль в регуляции размера клеток и органов. Было показано, что компоненты пути Hippo, такие как коактиватор транскрипции Yes-associated protein 1 и протеинкиназы, стимулирующие макрофаги 1 (MST1) и MST 2, важны для начальной активации ЗКП [9].

В прогрессировании, так и в регрессии ФП фундаментальное значение безусловно выполняют хемокины и их рецепторы. Хемокины – иммуномодулирующие медиаторы, действующие у человека через 20 различных трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком. Обычно они состоят из 75–125 аминокислот, имеют схожую третичную структуру и на основе количества и положения остатков цистеина систематизируются на четыре подсемейства – CC, CXC, CX 3C и XC, за которыми следует буква L (обозначает «лиганд») и последовательный номер [10]. Отдельные лиганды и родственные им рецепторы (например, CCR, CXCR, CX 3CR, XCR) образуют чрезвычайно сложную сеть, выполняющую ключевую роль в передаче биологической информации. На сегодняшний день наиболее изученными функциями являются контроль рекрутирования клеток, воспаления, заживления ран, переноса лимфоидной ткани, ангиогенеза и метастазирования.

Миофибробласты (МФБ)

В нормальных тканях отсутствуют. Понимание источника появления активированных МФБ необходимо для разработки их ингибиторов и терапии фиброгенеза. Миофибробласты активируются в ответ на повреждение ткани для восстановления целостности ткани путем образования рубца, который в последующем должен редуцироваться. Звездчатые клетки печени/клетки Ито не дифференцируются в такие типы эпителиальных клеток как гепатоциты, холангиоциты и овальные.

При раннем холестатическом повреждении печени (вариант гепатотоксического ФП) важный

вклад в происхождение МФБ вносят не только ЗКП, но и портальные фибробласты. По данным транскриптомного анализа идентифицировано 8 субпопуляций ЗКП, одна из которых экспрессирует высокие уровни генов, регулирующих митоз. Продемонстрирована популяция зрелых МФБ с выдающимися сократительными свойствами. Был обнаружен кластер ЗКП, имеющий решающее значение для регенерации печени, иммунной реакции и ремоделирования сосудов, в котором высоко экспрессируются уникальные профили генов, таких как Rgs5, Angptl6 и Meg3 [11].

Холестаз

Это – основная причина повреждения печени и фиброза при первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите (ПСХ), а также во всех случаях повреждения внутри- и внепечечночного билиарного дерева. Патогенез холестаза неясен, но считается, что он имеет аутоиммунный компонент. При ПСХ вокруг желчных протоков появляется несколько структур, которые вызывают повреждение желчных протоков. Это активирует портальные фибробласты вокруг желчных протоков, которые затем дифференцируются в МФБ,

секретирующие коллаген, подобный того, который образуется в результате активации звездчатых клеток печени. ПСХ связан с целым рядом заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, холангикарцинома, IgG4-ассоциированные состояния, аутоиммунный гепатит и неоплазия толстой кишки, что подтверждает возможное разнообразие повреждения желчных протоков. Возникающие повреждение желчных протоков приводят к активации портальных фибробластов и последующему фиброгенезу.

Паразитарные инфекции

Весьма распространенная причина поражения печени в тропических и субтропических регионах мира. Печень способны поражать широкий спектр паразитов, которые различаются по потребности в клетках-хозяевах

(внеклеточных или внутриклеточных), размерам (от одноклеточных до многоклеточных) и потенциальному вреду для клеток или органов-хозяев. Наибольшее значение имеют *Leishmania*, *Schistosoma*, *Fasciola hepatica*.

Липидные медиаторы при ФП в основном изучаются в контексте НАЖБП и НАСГ [12].

Аутофагия¹ и ответ развернутого белка

Активатором ЗКП признана аутофагия в ответ на стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР). В нормальных условиях аутофагия является важным регулятором гомеостаза печени и оказывает защитное действие на поврежденные гепатоциты. Стressовые сигналы ЭР активируют аутофагию и профиброгенный фенотип в ЗКП. Накопление неправильно свернутых или развернутых белков

в ЭР, запускающее процесс, называется реакцией развернутых белков и является критическим признаком ранней активации профиброгенных клеток, таких как ЗКП [13]. Полученные доказательства позволяют надеяться, что раннее вмешательство, направленное на процессы аутофагии или ответа развернутых белков, может быть эффективным в терапии фиброза печени.

Механизмы регрессии и разрешения фиброза

Фиброз печени потенциально обратим. Пациенты, проходящие лечение от вирусного гепатита С (ВГС)-инфекции, четко демонстрируют при полном отсутствии признаков ВГС реверсию фиброза. Однако ФП обратим только на ранних стадиях (фиброз 1 и 2 степени). Как только фиброз достигает порогового значения (степень фиброза 3 и 4), профиброгенный коллаген типа I образует поперечные связи и привязан к повреждению клеток и воспалению, что затрудняет полноценное восстановление. Два события имеют решающее значение для восстановления профиброгенного фенотипа печени: 1) апоптоз МФБ в печени и 2) переключение макрофагов с провоспалительного на тканевой фенотип.

Во время фиброгенеза печени профиброгенные компоненты ЭЦМ основательно ремоделируются, что приводит к накоплению протеаз, прежде всего матриксных металлопротеиназ (ММП), а также коллагеназ. На сегодняшний день известно 28 типов металлопротеиназ – протеаз, которые ответственны за расщепление экстрацеллюлярного матрикса. В то же время, фиброзная печень тоже накапливает полученный из МФБ тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP1), который предотвращает действие ММП и оборот компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

В результате происходит накопление профиброзного ЭЦМ и коллагена. Со временем накопление большого количества сшитых коллагеновых и эластиновых волокон приводит к секвестрации сшитых волокон в тканях, что делает их недоступными для протеолитического расщепления. По мере увеличения поперечных связей открытые волокна сами по себе становятся менее восприимчивыми к утилизации [14].

Отличительной чертой восстановления морфологии печени является прекращение клеточного повреждения с последующим отсутствием или исчезновением печеночных миофибробластов. Исследования показывают, что по крайней мере 50% активированных МФБ возвращаются по строению к менее профиброгенным или покоящимся звездчатым клеткам печени [15]. Макрофаги в рассасывающейся фиброзной печени секретируют повышенные уровни ММП, тем самым способствуя реорганизации профиброгенных компонентов внеклеточного матрикса. Роль макрофагов и триггера переключения с провоспалительных макрофагов на макрофаги, способствующие разрешению во время фиброза, полностью не изучены. Но понимание этих процессов обеспечит возможность терапевтической коррекции фиброза печени.

Вопросы диагностики

Основой диагностики ФП/ЦП остается морфологическое исследование по результатам биопсии печени, которая необходима в динамике для контроля за ходом заболевания. Пункционную биопсию печени для получения биоптата проводят не менее чем из 3 участков.

Для выявления и контроля за хроническими заболеваниями печени у детей рекомендуется определенный диагностический алгоритм для оценки функции печени и выявления причинных факторов,

лежащих в основе заболевания печени, целый ряд тест-систем (табл. 1). Аминотрансферазы остаются важными индикаторами гепатоцеллюлярных поражений, а АЛТ используется в качестве специфического маркера повреждения гепатоцитов. Значительное число исследований посвящено изменениям концентраций TGF-β, коллагена IV типа, аминотерминального пропептида коллагена III типа, гиалуроновой кислоты, ММП и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови.

Методы интраскопии

Наиболее доступный метод – УЗИ. Однако с помощью УЗИ практически нельзя различить промежуточные стадии формирования ФП и не всегда удается выявить ранние признаки цирроза печени. Низкой остается специфичность УЗИ: большая группа заболеваний печени сопровождается сходной УЗ-картиною, что не позволяет установить точный клинический диагноз. Значительно повышает информативность метода

использование цветового допплеровского картирования, импульсно-волнового и энергетического допплера, трехмерной реконструкции сосудов, а также ряда сложных методик, использующих принцип гармоники и контрастного усиления эхосигнала.

В последние годы с целью диагностики фиброза при поражениях печени у детей активно используются КТ и МРТ. Данные методики значительно

¹ *Аутофагия – это процесс рециркуляции эукариотических клеток для деградации дисфункциональных внутриклеточных компонентов и повторного использования основных веществ.

Таблица 1. Диагностический алгоритм для выявления и контроля за хроническими заболеваниями печени у детей

Примечание:
 а1-АТ – а1-антитрипсин; ММП – матриксная металлопротеиназа; ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз; УЗДГ – ультразвуковая допплерография; *ФиброАкти-тесты позволяют с помощью унифицированного калькулятора проводить расчет стадии фиброза и степени активности; высокинформативны на всех стадиях ФП у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, но имеют существенные ограничения к использованию при наличии синдрома холестаза

Table 1. Diagnostic algorithm for the detection and management of cirrhosis and chronic liver disease in children

	Тесты	Исследуемые параметры
	Кровь	Гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов, протромбиновое время Реакция Кумбса, группа крови, резус-фактор
	Биохимия	Билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза и трансаминазы, гамма-глутамилтранспептидаза, альбумин и глобулины 25ОН-витамин D, паратормон, кальций, фосфор, магний Мочевина, креатинин, глюкоза крови натощак, мочевая кислота Трансферрин, ферритин, церулоплазмин и медь в сыворотке, содержание меди в моче за 24 ч (для детей старше 3 лет) Гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, ММП-2
	Тест-системы*	ФиброТест включает 5 биохимических показателей – β2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, γ-глутамилтранспептидазу, общий билирубин АктиТест включает 5 компонентов ФиброТеста + АЛТ, связанные в дискриминантную функцию
	Иммунология	Маркеры вирусного гепатита (B, C, D, G, TTV), вирусов семейства <i>Herpesviridae</i> , энтеровирусов, токсоплазмоза методами ИФА и ПЦР, α-фетопротеин Иммуноглобулины Серология ВИЧ, COVID-19 Определение аутоантител (антинуклеарные (ANA), антигладкомышечных (ASMA), антимитохондриальных антител (AMA), LKM1 (антитела к печеночно-почечным микросомам), а1-АТ, церулоплазмина
	Генетико-метаболический анализ	Метаболический скрининг (аминокислоты мочи и сыворотки, органические кислоты мочи) Генетические тесты (при подозрении на дефицит а1-АТ, синдром Алажилля, муковисцидоз, гликогеноз и др.) Тесты мочи и сыворотки на наличие желчных кислот и предшественников кислот (при подозрении на ПСВХ) Исследование костного мозга и посев фибробластов кожи (при подозрении на болезнь накопления гликогена)
	При асците	Парацентез (в случае лихорадки или внезапного асцита): Количество клеток, альбумин, общий белок, количество нейтрофилов Амилаза, цитология, ПЦР и культура микобактерий (по показанию) Сывороточный натрий, калий, бикарбонат, хлорид, мочевина и креатинин Экскреция натрия с мочой
	Другие	Эндоскопия УЗИ брюшной полости, УЗДГ сосудов печени и портальной системы, магнитно-резонансная эластография, по показаниям – КТ или МРТ Морфологическое исследование образцов ткани печени, полученных путем пункционной или интраоперационной биопсии ЭЭГ – при наличии нервно-психических расстройств

менее, чем УЗИ, зависит от оператора, где качество диагностики определяется в значительной степени опытом исследователя [16]. Внедрение в клиническую практику спиральных компьютерных томографов (СКТ), с помощью которых можно проводить исследование с внутривенным введением контрастного вещества, позволяет оценивать томограммы в артериальной, портальной, а также отсроченной фазах контрастирования. С помощью имеющейся сейчас современной техники СКТ удается фиксировать снижение перфузии контрастного вещества в фибротически измененном органе.

К недостаткам КТ и МРТ можно отнести их относительно высокую стоимость, лучевую нагрузку (в случае КТ) и стационарность аппаратуры, что не

позволяет проводить исследование пациенту в условиях операционной или в палате. Что касается СКТ, то несмотря на высокую информативность данного метода, большую сложность представляют идентификация регенераторных узлов в цирротической печени, которые достаточно сложно отличить от других очаговых образований печени.

Среди прямых методов определения плотности печени хорошо зарекомендовала себя магнитно-резонансная эластография (МРЭ), при которой генерируется прерывистая или постоянная волна сдвига, распространяющаяся в паренхиме печени. Установлена высокая чувствительность МРЭ в оценке плотности печени в целом как органа (98%), что вполне сопоставимо с биопсией печени

в диагностике фиброза. При этом доказано, что выраженность стеатоза не влияет на плотность печени, в связи с чем его ценность при сочетании цирроза и НАСГ не снижается. МРЭ – единственный метод, который может определять топографию распределения соединительной ткани, а также ее процент относительно массы всего органа, что исключительно важно для прогноза болезни [17].

За последние годы для диагностики стадийности фиброза стала активно применяться транзитентная эластография печени (ТЭП), основанная на свойстве механического колебания, распространяющегося с различной скоростью в средах с разной плотностью [18]. Это позволяет со значительной объективностью характеризовать выраженность

фибротического процесса в печени, при котором увеличивается плотность органа и уменьшается его эластичность. Применение ТЭП хорошо зарекомендовало себя для оценки стадии фиброза в динамике. Противопоказанием к проведению данного метода служит асцит, а ограничениями – избыточное отложение подкожной жировой клетчатки и стеатоз.

В отличие от взрослых пациентов, у которых эластография практически заменила инвазивную диагностику для оценки степени воспалительной активности в печени, стадии фиброза и определения показаний к лечению, у детей по-прежнему считается стандартным тестом гистологическое исследование ткани печени.

Лечение

Хотя фундаментальные исследования ФП значительно продвинулись вперед, чувствительные и специфические биомаркеры в качестве неинвазивных диагностических инструментов и, особенно, эффективные антифиброзные агенты, в том числе для педиатрической практики, еще не разработаны [19].

Но необходимость лечения фиброза связана с возможностью перехода фиброза в цирроз, и следует учитывать, что лечение ЦП у детей/взрослых требует больших материальных затрат.

Обратимость ФП у пациентов вызвала активный поиск антифиброзных препаратов, направленных на подавление накопленных фиброгенных клеток. Исходя из знания патогенеза заболевания, идеальный профиль антифиброзного препарата должен подавлять активность ЗКП/клеток Ито. Кроме того, несомненно, противофиброзным действием обладают препараты, обеспечивающие борьбу

с первопричиной заболевания – принцип первичной профилактики. К основным направлениям терапии заболеваний печени, которые останавливают/приостанавливают процесс фиброзирования, относят:

- Устранение действие повреждающего фактора;
- Отмена лекарственных препаратов, обладающих токсическим действием на гепатоциты при лекарственном поражении печени;
- Изменение образа жизни, адекватная физическая нагрузка, снижение массы тела и нормализация углеводного и жирового обмена в случае жирового гепатоза, отказ от алкоголя;
- Специализированная противовирусная терапия в случае вирусных гепатитов для устранения вирусных частиц, повреждающих клетки печени. Снижение степени ФП достижимо при условии устойчивого вирусологического ответа у больного ребенка.

Медикаментозная терапия

Применяют лекарственные препараты, которые показаны при конкретном заболевании, ставшем причиной фиброза. Приостановка хронического повреждения печени возможна с помощью так называемой заместительной терапией.

Наиболее частые наследственные заболевания, связанные с острыми и хроническими заболеваниями печени, включают болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина, муковисцидоз и гемохроматоз. Болезнь Вильсона-Коновалова эффективно лечится с помощью хелаторов D-пеницилламина и триентина или применением препаратов цинка, препятствующих всасыванию меди в желудочно-кишечном тракте. Недостаток α_1 -антитрипсина частично удается компенсировать внутривенной заместительной терапией, однако эта терапия в большей степени подходит для поражения легких, чем печени. При муковисцидозе основой терапии является применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), но ее эффективность при лечении заболеваний печени, связанных с муковисцидозом, вызывает споры. Кроме того, большое количество соединений, восстанавливающих функцию регулятора трансмембранный проводимости (CFTR), в частности,

модуляторы CFTR, пока находятся в стадии клинического изучения [21]. При гемохроматозе избыточное количество железа удаляют из организма путем железохелатирующей терапии.

Выработана стратегия противовирусного лечения заболеваний, вызванных хроническим гепатитом В (ВГВ), гепатитом С (ВГС) или гепатитом D (ВГД), на основе использования интерферона. В частности, внедрение противовирусных препаратов прямого действия предлагает весьма эффективный способ добиться элиминации вируса с частотой устойчивого вирусологического ответа до 95% [22].

Автоиммунные заболевания печени обычно поражают либо паренхиму печени, что называется аутоиммунным гепатитом, либо, альтернативно, желчные протоки, провоцируя ПСХ или первичный билиарный холангит. Иммуносупрессивное лечение, состоящее либо из одних кортикоステроидов, либо в сочетании с пуриновым аналогом азатиоприном, рекомендуется как лечение первой линии при аутоиммунном гепатите [23].

Если при вирусном гепатите есть специализированная лекарственная терапия, то для лекарственной болезни печени ее просто нет. Отменяют

«вредный» препарат. Прорывных фармакологических подходов для лечения НАЖБП и НАСГ у детей по-прежнему не разработано принципиально важно изменить образ жизни, использовать физические и спортивные нагрузки. В то же время есть лекарственные препараты, снижающие «жировую нагрузку» (стеатоз) в печени. Так, эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени, защищая их от токсических воздействий, способствуют замедлению прогрессирования заболевания.

На разных стадиях разработки находится несколько препаратов для терапии НАСГ, обладающих противовоспалительной активностью, улучшающих резистентность к инсулину, снижающих

липогенез *de novo*, модулирующих транспорт или окисление липидов или проявляющих антиапоптотические эффекты такие как фосфоглиб форте отдельно и в сочетании с пентоксифиллином или метформином [24].

Фиброз печени, вызванный шистосомозом, в настоящее время лечится производным пиразиноизохинолина празиквантелем, а несколько остро необходимых вакцин находятся на разных стадиях клинической разработки и не внедрены в практику.

Следующая группа – самая целевая группа препаратов. Это препараты с избирательным воздействием на активность звездчатых кдоток печени. К ним относятся антиоксиданты и эссенциальные фосфолипиды.

Антиоксиданты

Повышенное количество активных форм кислорода (АФК) – ключевой момент воспаления и фиброза печени. В нормальных условиях АФК необходимы для многих важных сигнальных процессов, влияют на пролиферацию клеток, участвуют в апоптозе и помогают активным клеткам разрушать и устранять патогены путем фагоцитоза. Они индуцируют апоптоз и некроз паренхиматозных клеток (например, гепатоцитов), что приводит к высвобождению «вредных» медиаторов (например, TGF- β , TNF- α), стимулируют клетки Купфера к выработке профиброгенных медиаторов, быстрому привлечению циркулирующих воспалительных клеток в печень.

Апробацию проходят ингибиторы митохондриальной дисфункции (коэнзим Q, митохинона мезилат, NIM811), эндоплазматического стресса (глицерин филбутират), НАДФН-оксидазы (GKT137831, докозагексаеновая кислота, лозартан) и Toll-подобных рецепторов (куркумин, кверцетин, ряд пробиотиков, бициклол). Перспективными выглядят препараты, влияющие на активность различных подтипов НАДФН-оксидазы (NOX). Ингибитор NOX апоцинин оказался весьма эффективным в предотвращении острого повреждения печени, вызванного липополисахаридом/ d -галактозамином [25].

Перспективные методы лечения

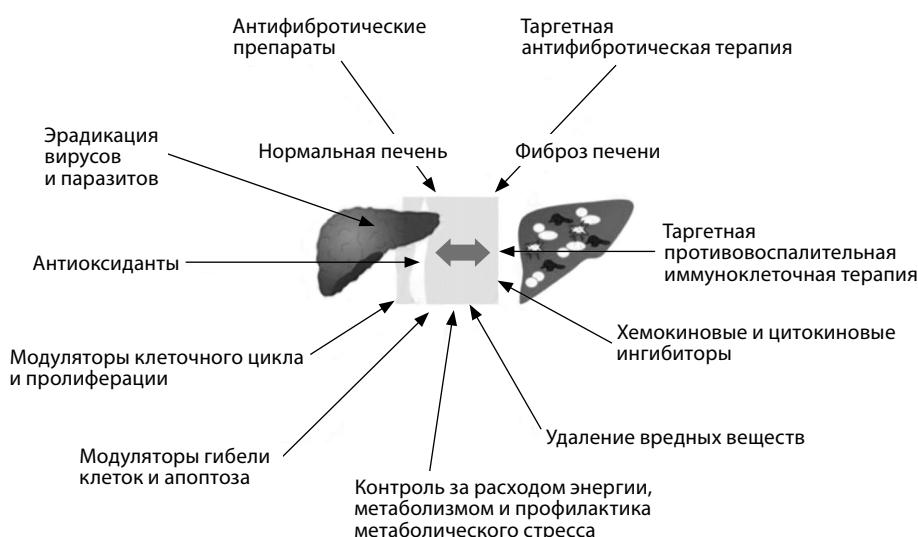
С точки зрения фундаментальной медицины, некоторые разработанные учеными концепции должны сработать в терапии фиброза печени. К наиболее актуальным концепциям относят:

- снятие повреждающих стимулов,
- ингибирование продолжающегося повреждения печени,
- дезактивация и элиминация клеток, производящих экстрацеллюлярный/ внеклеточный матрикс,

- удаление избыточной рубцовой ткани,
- противодействие биологическим медиаторам, стимулирующим воспаление и фиброгенез печени, и вызывающим разрушение нормальной архитектуры печени.

Основываясь на том факте, что ФП вызывается и реализуется различными медиаторами и путями, существует множество возможностей для вмешательства в этот процесс (рис. 3).

Рисунок 3.
Перспективные принципы/варианты лечения/профилактики фиброза печени.
Figure 3.
Promising principles/treatment/prevention options for liver fibrosis.



Ингибиторы передачи сигналов цитокинов

Это разнообразные вмешательства в активность цитокинов с использованием малых интерферирующих РНК, антисмыловых олигонуклеотидов, аптамеров, растворимых рецепторов, молекул-мусорщиков, терапевтических антител или других биологических агентов, нодо их применения в клинике еще видимо не настало время [26].

Прямое нацеливание на TGF- β служит идеальной мишенью для терапевтического его использования [27]. В настоящее время заканчивается II фаза клинического исследования фрезолимумаба – человеческого моноклонального антитела, иммуномодулятора, ингибитора изоформы белка TGF- β .

Выявлена роль ядерного рецептора витамина D в модуляции Smad пути передачи сигналов TGF- β . Соответственно, лечение витамином D ослабляет скорость процесса фиброзирования печени, а дефицит фактора витамина D, действует как отрицательный фактор.

К сожалению, не оправдались надежды, которые возлагались на некоторые цитокины в отношении лечения острого алкогольного гепатита. Клиническое применение антицитокиновых препаратов в настоящее время прекращены из-за того, что более высокая смертность наблюдалась у пациентов, которым применялась комбинированная терапия с антицитокиновыми препаратами.

Ингибиторы передачи сигналов хемокинов

Экспериментально и клинически было показано, что антагонист хемокинового рецептора 2/5 с мотивом СС двойной специфичности (CCR2/CCR5) ценикривирок блокирует накопление жира, активацию клеток Купфера, рекрутирование моноцитов, активацию ЗКП и фиброз [28].

Другие стратегии антифиброзной терапии

В прошлом многие лекарства, гепатопротекторы, травяные добавки или витамины были протестированы на экспериментальных моделях ФП и эмпирически в клинических условиях. Однако их клиническое применение в большинстве случаев затруднено из-за отсутствия эффективных стратегий, позволяющих нацеливать эти препараты на фиброгенные эффекторные клетки.

Назовем препараты, влияющие на некровоспалительную реакцию в тканях печени. К ним относятся кортикоиды. Если речь идет об «алкогольной» печени – это пентоксифиллин.

Другие экспериментальные подходы идентифицировали лизилоксидазоподобный белок 2 (LOXL2), кодирующий внеклеточную медью зависимую аминоксидазу, катализирующую ковалентное сшивание коллагена и эластина, в качестве многообещающей мишени для лекарственных средств. На экспериментальных моделях ФП было показано, что селективный ингибитор LOXL2/3 PXS- 5153A дозозависимо снижает содержание коллагена, тем самым снижая тяжесть заболевания и улучшая функцию печени. Соответственно, профилактическое назначение антител против LOXL2 предотвращает экспериментальный фиброз печени [29]. Точно так же нацеливание на галектин-3, представляющий собой белок с молекулярной массой 30 кДа, с важными функциями в межклеточной адгезии, взаимодействии клеток с матриксом,angiогенезе, активации макрофагов, воспалении и синтезе коллагена, было определено как подходящий кандидат для многосторонних наблюдений.

Если мы говорим о нарушении баланса между металлпротеиназами и их ингибиторами, то здесь создан ряд генно-инженерных препаратов. Они проходят доклинические испытания с целью коррекции нарушенного баланса факторов, влияющих на прогрессирование фиброза печени. Естественно, на уровне этого звена синтеза ЭЦМ потенциальные препараты, влияющие на баланс протеиназ, на сегодняшний день рассматриваются как весьма

перспективные. Однако, существуют сложности. Есть определенные компоненты фиброзной ткани, которые легко расщеплять ММП-ами, но есть компоненты (коллаген I, III, IV типа), которые с трудом поддаются расщеплению и обратному развитию.

Существует большая надежда на то, что сконструированные наночастицы, методы доставки лекарств с помощью магнита или терапевтически эффективные трансгены, экспрессируемые под промоторами, связанными с фиброзом, могут быть оптимизированы в ближайшем будущем для более эффективного воздействия на отдельные субпопуляции фиброгенных клеток. Над этой проблемой, в частности, активно работает российско-германская научная группа [30].

Штаммы молочнокислых бактерий (*Lactiplantibacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis* и *Weissella cibaria*) могут ослаблять активацию ЗКП, опосредованную профиброгенным цитокином TGF- β , ослаблять передачу сигналов TGF- β , связанную с фиброгенезом печени, индуцировать отложение коллагена, экспрессию других фиброгенных/воспалительных маркеров, аутофагию и апоптотические процессы [31].

Лизофосфатидная кислота (LPA) – липидный медиатор, вырабатываемый в основном активированными тромбоцитами. LPA и receptor LPA1 (LPA1R) усиливаются при многих воспалительных состояниях, включая ФП, легочный фиброз и системный. LPA оказывает патофизиологическое воздействие на рецепторы паренхиматозных клеток, а антагонисты LPA1R показали антифиброзный эффект на моделях ФП, фиброза легких и склеродермии [32].

Новая стратегия лечения ФП – подавление образования аутолизосом за счет повышения уровня pH аутосом и лизосом, приводящих к ингибированию активности звездчатых клеток печени. Для целенаправленного подавления ЗКП китайские авторы разработали стратегию последовательной доставки, основанной на нагруженном ингибитором аутофагии карведилоле (CAR) и модифицированном

гиалуроновой кислотой (НА) звездообразном нанозиме Au (Au NS@CAR-HA). В кислой среде ФП CAR-HA может сначала отсоединиться от Au NS@CAR-HA. Затем CAR будет высвобождаться из конъюгации CAR-HA путем разрыва химической связи, который запускается внутриклеточным кислотным потенциалом, тем самым подавляя активность ЗКП аутолизосом за счет регуляции pH для ингибирования аутосом и лизосом. Au NS продемонстрировал повышенную эффективность удаления АФК от перекисей водорода и супероксида, что помогло ограничить активность рецепторов, активируемых пролифераторами пероксидом β и N-концевой киназы c-Jun, тем самым понизить пролиферацию звездчатых клеток печени [33]. В отечественной практике коррекция нарушений антиоксидантного статуса осуществляется при помощи внутривенного комбинированного введения Реамберина и Флуимуцила в соответствии с клиническими протоколами терапии спустя 24

и 48 часов от времени поступления в стационар пациентов с ЦП и острой кровопотерей тяжелой степени [34].

Старение печени приводит к изменениям гистоморфологии (стеатоз и фиброз) и функции (синтез белка и выработка энергии), страдают центральные гепатоцеллюлярные процессы (автофагия, митохондриальное дыхание и пролиферация гепатоцитов). Последние исследования были сосредоточены на индуцировании автофагии для уменьшения накопления жира с использованием ресвератрола, трегалозы и каталипса, а также широко известных индукторов автофагии, таких как рапамицин и карбамазепин. Активация автофагии удаляет дисфункциональные митохондрии, снижает выработку ЭЦМ, расщепляет избыток липидов и способствует β -окислению в печени со стеатозом. Модуляция автофагии с помощью фармакологического вмешательства является многообещающей стратегией лечения стеатоза печени и предотвращения развития фиброза [35].

Заключение

Успехи в лечебных технологиях, особенно в хирургии трансплантации печени, внесли значительный вклад в судьбу больных с хроническими заболеваниями печени. Дети с диагнозом ФП/ЦП, установленным в первые годы жизни, получили возможность расти и достигать зрелого возраста.

Обильное отложение коллагена является одним из признаков фиброгенеза. Работы последних десятилетий идентифицировали ряд резидентных и инфильтрирующих клеток, которые могут либо активироваться, либо трансформироваться в фенотип, способный синтезировать ЭЦМ. Кроме того, эксперименты на клетках и животных, клинические исследования и комплексный интегрированный биоинформационный анализ раскрыли растворимые медиаторы, молекулярные пути, и профиброгенные гены, которые являются ключевыми факторами патогенеза заболевания печени. Понимание этапов продукции ЭЦМ открывает путь к предупреждению формирования ФП у детей,

патогенетической терапии, предотвращению перехода фиброза в цирроз.

В настоящее время ФП/ЦП считаются динамическими состояниями, которые можно при адекватном лечении развернуть вспять. Мнение, что фиброз необратим (также как и цирроз), отвергнуто. Лечение на начальных стадиях ФП приобретает принципиальное прогностически положительное значение. Однако, для создания профилактических программ требуется наличия препаратов антифибротической направленности таргетного действия. Удаление активированных ЗКП из поврежденной печени с помощью ингибиторов автофагии, проапоптотических агентов и индукторов старения с высоким сродством к активированным ЗКП должна стать ведущей терапевтической стратегией для лечения ФП в ближайшем будущем. Нехватка донорских органов требует от современной науки разработки и внедрения эффективного лекарственного препарата антифибротического действия.

Литература | References

- Wells R. G. Hepatic Fibrosis in Children and Adults. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2017 Apr; 9(4): 99–101. doi: 10.1002/cld.623.
- Mack C. L. What causes biliary atresia? Unique aspects of the neonatal immune system provide clues to disease pathogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015; vol.1, Issue 3:267-274. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.04.001.
- Surkov A. Modern Diagnostic Tools for Detecting Hepatic Fibrosis in Children. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(3):45–51(In Russ.)
- Сурков А. Н. Методы диагностики фиброза и цирроза печени у детей. Вопросы диагностики в педиатрии 2011; 3(4): 5–14.
- Tsukanov V. V., Yurkina A. S., Ushakova T. A., Blinov D. V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in novosibirsk (siberian federal district): regional data of open multicenter prospective study DIREG 2. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2016;9(2):17–27. (In Russ.) doi: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.017–027.
- Цуканов В. В., Юркина А. С., Ушакова Т. А., Блинов Д. В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 2: 17–27.
- Anstee Q. M., Darley R., Cockell S., et al. Genome-wide Association Study of Non-alcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis in a Histologically Characterised Cohort. *J. Hepatol.* 2020; 73 (3), 505–515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003

6. Dong X.C. PNPLA3-A Potential Therapeutic Target for Personalized Treatment of Chronic Liver Disease. *Front. Med.* 2019; 6, 304. doi: 10.3389/fmed.2019.00304.
7. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S. L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*. 2015; 64: 830–41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306842.
8. Volynets G. V., Nikitin A. V. Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(1):11–21. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11–21.
Волынец Г. В., Никитин А. В. Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина. РОС вестн перинатол и педиатр. 2020; 65:(1): 11–21. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11–21.
9. Manmadhan S., Ehmer U. Hippo Signaling in the Liver – A Long and Ever-Expanding Story. *Front. Cel Dev. Biol.* 2019; 7: 33–37. doi: 10.3389/fcell.2019.00033.
10. Hughes C.E., Nibbs R. J. B. A Guide to Chemokines and Their Receptors. *FEBS J.* 2018; 285 (16), 2944–2971. doi: 10.1111/febs.14466.
11. Zhang W., Conway S. J., Liu Y., et al. Heterogeneity of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis of the Liver: Insights from Single-Cell Transcriptomic Analysis in Liver Injury. *Cells*. 2021 Aug 19; 10(8):2129. doi: 10.3390/cells10082129.
12. Liangpunsakul S., Chalasani N. Lipid Mediators of Liver Injury in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am. J. Physiol.-Gastrointestinal Liver Physiol.* 2019; 316 (1), G75–G81. doi: 10.1152/ajpgi.00170.2018.
13. Mannaerts I., Thoen L. F.R., Eysackers N., et al. Unfolded Protein Response Is an Early, Non-critical Event during Hepatic Stellate Cell Activation. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (2), 98. doi: 10.1038/s41419-019-1327-5.
14. Acharya P., Chouhan K., Weiskirchen S., Weiskirchen R. Cellular Mechanisms of Liver Fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:671640. doi: 10.3389/fphar.2021.671640.
15. Kisselova T. The Origin of Fibrogenic Myofibroblasts in Fibrotic Liver. *Hepatology*. 2017; 65 (3), 1039–1043. doi: 10.1002/hep.28948.
16. Pediatric hepatology. Ed. B. S. Kaganov. Moscow. Dynasty, 2009: 576 p. (In Russ.)
Детская гепатология. Под ред. Б. С. Каганова. М.: Династия, 2009: 576 с.
17. Isakov V. A. How to determine the severity of liver fibrosis and why? *Klinicheskaya gastroenterologiya i hepatologiya*. 2008; 1(2):72–75. (In Russ.)
Исааков В. А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 1 (2):72–75.
18. Surkov A. N., Namazova-Baranova L.S., Vashakmadze N. D., et al. Transient Elastography Is a Noninvasive Method to Diagnose Hepatic Fibrosis Stages in Children with Rare Diseases. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(3): 56–63. (in Russ.) doi: 10.17691/stm2016.8.3.06.
Сурков А. Н., Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н. Д., Геворкян А. К., Томилова А. Ю., Потапов А. С., Симонова О. И., Кузенкова Л. М., Баранов А. А. Транзистентная эластография – неинвазивный метод диагностики стадий фиброза печени у детей с редкими болезнями. Современные технологии в медицине. 2016, Том 8, № 3: 56–63. doi: 10.17691/stm2016.8.3.06.
19. Kulebina E. A., Surkov A. N. Mechanisms of liver fibrosis formation: current concepts. *Pediatriya*. 2019; 98(6): 166–170. (in Russ) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-166–170.
Кулебина Е. А., Сурков А. Н. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления. Педиатрия. 2019; 98(6): 166–170. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-166–170.
20. Poteshkina N. G., Adzhigaitkanova S. K. Modern principles of diagnosis and treatment of complications of liver cirrhosis: teaching aid. Moscow. RNIMU n.a. N. I. Pirogov Publ., 2013: 44 p. (in Russ.)
Потешкина Н. Г., Аджигайтканова С. К. Современные принципы диагностики и лечения осложнений цирроза печени: учебно-методическое пособие. – М., РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2013: 44 с.
21. Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 14;21(22):8586. doi: 10.3390/ijms21228586.
22. Dunn R., Wetten A., McPherson S., Donnelly M. C. Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them. *World J Gastroenterol.* 2022 Jan 7;28(1):76–95. doi: 10.3748/wjg.v28.i1.76.
23. Strokova T. V., Surkov A. G., Bagaeva M. E., Zubovich A. I., Pavlovskaya E. V., Matinyan I. A. Variants of autoimmune hepatitis manifestation in children. *Pediatria n.a. G. N. Speransky*. 2018; 97 (6): 8–13. (In Russ.)
Строкова Т. В., Сурков А. Г., Багаева М. Э., Зубович А. И., Павловская Е. В., Матинян И. А. Варианты манифестиации аутоиммунного гепатита у детей. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2018; 97(6): 8–13.
24. Yagoda A. V., Koroi P. V., Slyadnev S. A., Kravchenko Yu. A. Therapy for non-alcoholic fatty liver disease: relationship with soluble adhesion molecules. *Therapy*. 2020; (4): 110–116. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.4.110–116.
Ягода А. В., Корой П. В., Сляднев С. А., Кравченко Ю. А. Терапия неалкогольной жировой болезни печени: взаимосвязь с растворимыми молекулами адгезии. Терапия. 2020; № 4: 110–116. doi: 10.18565/therapy.2020.4.110–116.
25. Peng X., Yang Y., Tang L., Wan J., Dai J., Li L., Huang J., et al. Therapeutic Benefits of Apocynin in Mice with lipopolysaccharide/D-Galactosamine-Induced Acute Liver Injury via Suppression of the Late-Stage Pro-apoptotic AMPK/JNK Pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 125, 110020. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110020.
26. Weiskirchen R., Weiskirchen S., Tacke F. Recent Advances in Understanding Liver Fibrosis: Bridging Basic Science and Individualized Treatment Concepts. 2018; F1000Res 7, F1000. doi: 10.12688/f1000research.14841.1
27. Tang P.C., Zhang Y. Y., Li J. S., et al. LncRNA-Dependent Mechanisms of Transforming Growth Factor-β: From Tissue Fibrosis to Cancer Progression. *Noncoding RNA*. 2022 May 25;8(3):36. doi: 10.3390/ncrna8030036.
28. Ambade A., Lowe P., Kodys K., et al. Pharmacological Inhibition of CCR2/5 Signaling Prevents and Reverses Alcohol-Induced Liver Damage, Steatosis, and Inflammation in Mice. *Hepatology*. 2019; 69 (3): 1105–21. doi: 10.1002/hep.30249.
29. Khurana A., Sayed N., Allawadhi P., Weiskirchen R. It's All about the Spaces between Cells: Role of Extracellular Matrix in Liver Fibrosis. *Ann. Transl. Med.* 2021 Apr;9(8):728. doi: 10.21037/atm-20-2948.
30. Levada K., Omelyanchik A., Rodionova V., Weiskirchen R., Bartneck M. Magnetic-assisted Treatment of Liver Fibrosis. *Cells*. 2019;8 (10): 1279. doi: 10.3390/cells8101279.

31. Kanmani P., Kim H. Probiotics counteract the expression of hepatic profibrotic genes via the attenuation of TGF- β /SMAD signaling and autophagy in hepatic stellate cells. *PLoS One*. 2022; 17: e0262767. doi: 10.1371/journal.pone.0262767
32. Ohashi T., Yamamoto T. Antifibrotic effect of lysophosphatidic acid receptors LPA1 and LPA3 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin. *Exp. Dermatol.* 2015; 24: 698–702. doi: 10.1111/exd.12752.
33. Lu Q., Zhou Y., Xu M., Liang X., Jing H., Wang X., Li N. Sequential delivery for hepatic fibrosis treatment based on carvedilol loaded star-like nanozyme. *J Control Release*. 2021; 341:247–60. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.11.033.
34. Evseenko D. A., Dundarov Z. A., Nadyrov E. A., Maiorov V. M. Comprehensive evaluation of the effectiveness of antioxidant therapy in patients with acute bleeding on the background of liver cirrhosis. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2020; 4(1): 68–75. (In Russ.) doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75.
Евсеенко Д. А., Дундаров З. А., Надыров Э. А., Майоров В. М. Комплексная оценка эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с острым кровотечением на фоне цирроза печени. Гепатология и гастроэнтерология. 2020; Т. 4, № 1: 68–75. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75.
35. Xu F., Tautenhahn H. M., Dirsch O., Dahmen U. Modulation of Autophagy: A Novel «Rejuvenation» Strategy for the Aging Liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:6611126. doi: 10.1155/2021/6611126.