

УДК 616.36-004.4-085.244

Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый¹, С.В. Морозов², Н.Ю. Стукова³

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава,

² отделение гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН

³ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»

Сведения об авторе

Цель исследования. Изучить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на биохимические показатели и динамику плотности печени у пациентов с циррозом печени (ЦП) алкогольной этиологии.

Материал и методы. Обследовано 106 пациентов с алкогольным компенсированным ЦП, отказавшихся от применения алкоголя и давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Плотность печени определялась при помощи *ультразвуковой эластографии печени* (УЭП) у всех включенных в исследование больных исходно и через 12 мес от начала лечения. ЦП диагностировали при плотности печени 12,5 кПа и выше. Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы. В основную группу ($n=60$) вошли больные ЦП, которые получали урсофальк в суточной дозе 15 мг/кг. Пациенты контрольной группы ($n=46$) урсофальк не получали.

Результаты. В исследование включено 44 женщины (41,5%) и 62 мужчины (58,5%), средний возраст пациентов $44,15 \pm 14,23$ года. За 12 мес в обеих группах выявлена достоверная положительная динамика лабораторных показателей, однако у больных, получавших препарат УДХК, отмечено достоверно более значимое снижение показателей цитолиза и холестаза. По данным УЭП, плотность печени до лечения составила $37,9 \pm 9,1$ кПа в основной группе и $39,6 \pm 10,2$ кПа в контрольной. В динамике выявлена тенденция к уменьшению показателей плотности печени в обеих группах до $29,2 \pm 8,4$ и $38,8 \pm 9,4$ кПа соответственно. В сравнении с исходными данными достоверные различия достигнуты лишь в группе, принимавшей урсофальк ($p < 0,001$).

Выводы. На фоне полного отказа больных ЦП от употребления алкоголя отмечена положительная динамика биохимических показателей и уменьшение плотности печени, по данным УЭП. У пациентов, принимавших препарат УДХК, выявлено достоверное более выраженное снижение показателей холестаза и цитолиза, удалось добиться значимого уменьшения плотности печени.

Ключевые слова: цирроз печени, эластография, урсофальк.

Effect of ursodeoxycholic acid drugs on blood biochemical parameters and results of liver elastography in patients with alcohol-induced liver cirrhosis

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, S.V. Morozov, N.Yu. Stukova

Aim of investigation. To study the effect of *ursodeoxycholic acid* (UDCA) on biochemical parameters and dynamics of liver tissue density at patients with *liver cirrhosis* (LC) of alcoholic etiology.

Material and methods. Original study included 106 patients with alcohol-induced compensated LC, abstinent from alcohol intake and given voluntary informed consent to participation in investigation. In all patients included in the study liver density was evaluated by *ultrasound elastography of the liver* (UEL) before and after 12 months after onset of treatment. LC was diagnosed at liver density of 12,5 kPa and higher. All patients were divided in two comparable groups. The main group included LC patients who received ursofalk in a daily dose of 15 mg/kg ($n=60$). Patients of control group ($n=46$) did not receive ursofalk.

Results. Forty four women (41,5%) and 62 men (58,5%) were included in investigation, middle age of patients was $44,15 \pm 14,23$ year. In 12 months in both groups significant improvement of laboratory scores was revealed, however at patients receiving UDCA, significantly more pronounced decrease of scores of cytotoxicity and cholestasis was marked. According to UEL data, density of the liver before treatment was $37,9 \pm 9,1$ kPa in the main group and $39,6 \pm 10,2$ kPa in controls. After 12 months of treatment trend to decrease of liver density scores in both groups by $29,2 \pm 8,4$ and $38,8 \pm 9,4$ kPa respectively was revealed. In comparison to pre-treatment data significant differences were found only in the group receiving ursofalk ($p < 0,001$).

Conclusions. On a background of complete abstinence from alcohol intake improvement of biochemical scores and decrease of liver density of patients with LC, according to UEL was revealed. In patients, receiving UDCA drug, significantly more pronounced decrease in parameters of cholestasis and cytotoxicity was revealed, significant decrease in liver density became possible.

Key words: liver cirrhosis, elastography, ursofalk.



Формирование и прогрессирование фиброза является общей чертой, характеризующей течение хронических заболеваний печени [4, 13]. Важность адекватной и своевременной оценки выраженности этого патологического процесса в настоящее время не вызывает сомнений: она необходима в клинической практике для определения прогноза заболевания и возможности своевременно скорректировать тактику лечения больных [8, 18]. До недавнего времени биопсия печени с последующей гистологической оценкой полученного материала являлась единственным методом, дающим достоверное представление о выраженности фиброза. Ряд факторов, таких как инвазивность метода получения биоптата печени, значительная внутри- и межисследовательская вариабельность оценки выраженности фиброза в пределах биоптата, воз-

можность гистологической оценки только фрагмента ткани печени, что не всегда отражает изменения, характерные для органа в целом [5], послужили толчком к активной разработке и внедрению в клиническую практику новых методов, позволяющих с достаточной степенью надежности и без ущерба для здоровья пациента определить стадию заболевания печени.

Непрямая *ультразвуковая эластография печени* (УЭП) является новым методом, основанным на свойстве волн механического колебания распространяться с различной скоростью в средах с разной плотностью. Известно, что в ходе прогрессирования фиброза печени эластичность органа уменьшается и, соответственно, увеличивается его плотность [29, 32], поэтому измерение плотности печени позволяет с высокой точностью объективизировать выраженность фибротического процесса. Учитывая неинвазивность и вос-

производимость метода, а также достоверную корреляцию с гистологическими данными, полученными в ряде работ, представляется логичным использование УЭП не только для диагностики исходной стадии фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, но и для определения динамики изменений в органе в ходе лечения [2, 7, 9, 11, 12, 14]. Так, данные, опубликованные V. Grando-Lemaire и соавт., свидетельствуют, что плотность печени, по данным эластографии, уменьшается в процессе проведения комбинированной терапии с использованием пегилированных интерферонов и рибавирина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. При этом более выраженное снижение плотности паренхимы печени было выявлено именно у больных с вирусологическим ответом на лечение [16]. Это неудивительно, учитывая, что согласно современным представлениям, прогрессирование

фиброза печени прекращается, а по данным некоторых исследователей, может подвергаться и обратному развитию под влиянием этиотропной или патогенетической терапии на фоне прекращения действия этиологического фактора. Кроме того, опубликованные данные свидетельствуют о возможности прямого антифибротического действия ряда лекарственных средств [21, 28, 31]. Хотя точный механизм действия препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) неизвестен, такие их свойства, как уменьшение цитотоксического действия гидрофобных желчных кислот, ингибирование пролиферативной активности фибробластов, стимулирование TGF- β , увеличение гепатобилиарной секреции и уменьшение апоптоза с успехом используются для лечения холестатических заболеваний печени, в частности, первичного билиарного цирроза [10, 15]. В исследовании K.D. Lindor и соавт., возникновение варикозно-расширенных вен пищевода в течение 4 лет наблюдения у пациентов с первичным билиарным циррозом печени (ЦП) наблюдалось у 58% больных в группе плацебо и лишь у 16% больных, получавших препарат УДХК ($p < 0,001$) [22]. Кроме того, в ряде работ отмечено улучшение течения заболевания и повышение эффективности противовирусной терапии при добавлении препаратов УДХК в схемы лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [6, 20]. Немногочисленность данных о целесообразности использования препарата УДХК у больных ЦП различной этиологии делают актуальным исследование в данном направлении.

Цель исследования. Изучить влияние препаратов УДХК на динамику биохимических показателей и плотности печени у больных алкогольным ЦП.

Материал и методы исследования

Обследованы 106 пациентов с признаками алкогольного ЦП (данные анамнеза, клинических, ультразвуковых, лабораторных исследований), давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из числа обследованных было 44 (41,5%) женщины и 62 (58,5%) мужчины в возрасте от 23 до 63 лет. Средний возраст больных составил $44,15 \pm 14,23$ года.

В исследование не включались пациенты, которые, по данным опроса и результатам клинико-лабораторных исследований, продолжали употреблять алкоголь более 22 г/сут, больные с декомпенсацией цирроза печени (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, асцит, стадия печеночной энцефалопатии более 1 по тесту связи чисел и клиническим данным), тяжелой сопутствующей патологией, ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м², поскольку у таких пациентов интерпретация результатов эластографии печени была затруднительной), а также случаи, при которых было невозможно оценить анализируемые параметры в один или оба контрольных срока.

Плотность печени определяли методом УЭП на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ Росздрава, в отделении гастроэнтерологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», в отделении гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН. УЭП проводили всем больным по стандартной методике [2] до включения пациентов в исследование и спустя 12 мес после начала лечения. Наличие цирроза печени диагностировалось в тех случаях, когда плотность печени, по данным УЭП, составляла 12,5 кПа и выше.

Биохимические анализы крови проводились при помощи биохимического анализатора (Конелаб 20) по стандартной методике. Оценивали активность аланинамино-

трансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровень общего билирубина.

Все пациенты разделены на две сопоставимые по полу и возраст группы. Больные, вошедшие в основную группу ($n=60$), получали лечение, включавшее прием препарата урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк, Dr. FALK PHARMA GmbH, Германия) после еды в дозе 15 мг/кг в сутки ежедневно, разделенной на 2 или 3 приема. В конечный анализ данных не включались результаты исследования тех больных основной группы, комплаентность которых составляла менее 80%. Пациенты контрольной группы ($n=46$) урсофальк не получали, допускалось назначение гепатопротекторов – препаратов на основе алколоидов расторопши (силимарин), эссенциальных фосфолипидов.

В ходе исследования анализировались результаты общеклинических и биохимических методов исследования, данные УЭП.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью стандартных прикладных программ (MS Excel 2003, Statistica 6.0).

Результаты исследования

Основную группу пациентов, получавших урсофальк, составили 60 больных ЦП: 22 (36,7%) женщины и 38 (63,3%) мужчин. Возраст пациентов в группе не отличался у представителей разных полов: средний возраст женщин составил $49,2 \pm 13,2$ года, мужчин $41,1 \pm 11,2$ года, $p > 0,05$.

Контрольную группу составили 46 больных ЦП: 22 (47,8%) женщины и 24 (52,2%) мужчины. Возраст пациентов существенно не отличался от такового у основной группы и составил у женщин $47,2 \pm 10,2$ года и мужчин $38,1 \pm 9,8$ года (при сравнении групп мужчин и женщин $p > 0,05$).

Динамика биохимических показателей крови пациентов, принимавших (основная группа) и не принимавших (контрольная группа) препараты УДХК, $M \pm m$

Биохимические показатели	Основная группа		Контрольная группа		p*	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АлАТ, ЕД/л	97,4±10,3	38,3±12,1	103,2±13,2	58,4±9,4	0,71	0,021
АсАТ, ЕД/л	112,5±18,1	40,2±11,3	107,3±15,8	64,1±36,6	0,89	0,053
ЩФ, ЕД/л	512,6±42,2	256,8±21,1	541,2±51,3	374,9±28,6	0,78	0,034
ГГП, ЕД/л	328,5±24,9	67,6±26,5	315,4±41,8	126,5±39,7	0,82	0,011
Билирубин общий, мкмоль/л	40,6±9,8	28,1±5,9	38,2±7,4	29,4±6,3	0,67	0,88

*p – критерий статистической значимости различий результатов биохимических показателей между группами сравнения до лечения и в конце периода наблюдения.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения представлена в таблице. Исходные показатели биохимического анализа крови существенно не отличались в обеих группах. Как у пациентов основной группы, так и в группе контроля наблюдалась достоверная положительная динамика лабораторных показателей. При проведении парного сравнения в конце периода наблюдения оказалось, что у больных, получавших препарат УДХК, происходило более значимое снижение показателей цитолиза и холестаза. В то же время, достоверных отличий по динамике общего билирубина не обнаружено.

При сравнении результатов УЭП, не отмечено существенных отличий по показателям плотности печени у пациентов основной и контрольной групп исходно:

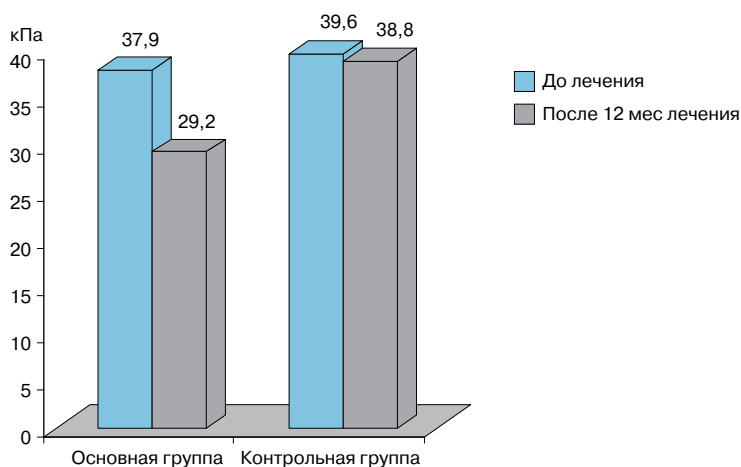
результаты УЭП до лечения составили 37,9±9,1 кПа и 39,6±10,2 кПа соответственно. По данным УЭП, на фоне прекращения действия этиологического агента (алкоголь) выявлена тенденция к уменьшению показателей плотности печени: 29,2±8,4 кПа в основной и 38,8±9,4 кПа в контрольной группе. При этом в сравнении с исходными данными достоверные отличия достигнуты лишь в группе, принимавшей препараты УДХК ($p < 0,001$), в то время как в группе контроля уровень статистической значимости различий составил 0,86 (см. рисунок).

Обсуждение полученных результатов

Лечение больных ЦП является актуальной проблемой. Злоупотребление алкого-

лем – наиболее частая причина развития цирроза печени в нашей стране – от 40–50% до 70–80% [1, 3]. Господствующая до недавнего времени концепция о необратимости изменений структуры печени при циррозе в настоящее время претерпевает существенные изменения. Современные данные свидетельствуют о том, что процессы фиброгенеза и фибролиза протекают параллельно и в случае устранения этиологического фактора возможна, как минимум, приостановка прогрессирования болезни, а в ряде случаев и обратное развитие сформировавшихся изменений.

Настоящее исследование не лишено недостатков (отсутствие гистологической верификации диагноза, динамической оценки выраженности стеатоза и фиброза печени, а также оценки взаимосвязи изучаемых показателей с динамикой индекса массы тела, стратифицированной оценки корреляции показателей с возрастом и полом пациентов). Тем не менее, учитывая, что между показателями плотности печени, по данным УЭП, и результатами гистологической оценки выраженности фиброза существует достоверная корреляция [2, 7, 11], наличие тесной взаимосвязи между результатами УЭП и клиническими проявлениями у пациентов с циррозом печени [19, 30], а также высокая воспроизводимость метода ультразвуковой эластографии печени [12, 24], можно экстраполировать его



Динамика результатов УЭП у пациентов обеих групп

результаты на возможность динамики гистологических изменений в печени.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже у пациентов, не получавших лекарственную терапию, наблюдалось некоторое уменьшение плотности печени, хотя и не достигшее достоверных отличий, что в целом подтверждает современные представления о возможности приостановки прогрессирования болезни в отсутствие воздействия этиологического агента.

Выявленную нами выраженную тенденцию к снижению плотности печени у пациентов основной группы вряд ли можно объяснить исключительно антифибротическими эффектами препарата УДХК. Вероятно, на результатах исследования могли сказаться также и уменьшение воспалительного отека и инфильтрации паренхимы печени у больных ЦП на фоне абстиненции и лечения. С другой стороны, положительная динамика данных УЭП у пациентов контрольной группы, не получавших препарат УДХК, объясняется тем, что пациенты не употребляли алкоголь согласно критериям включения в исследование.

Таким образом, результаты исследования дают основание

предполагать, что назначение пациентам с алкогольным ЦП препарата УДХК оказывает дополнительное выраженное позитивное влияние в виде уменьшения воспалительной инфильтрации и отека паренхимы печени. Однако отсутствие гистологической верификации результатов наших исследований требует продолжения работы в этом направлении.

Несмотря на то что механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты полностью не ясны, в ряде работ была показана ее способность уменьшать активность воспаления и увеличивать выживаемость пациентов с холестатическими заболеваниями печени [10, 22, 27]. Поэтому более выраженная положительная динамика биохимических показателей крови у пациентов основной группы не является удивительной. В работе К. Nakamura и соавт. была показана возможность иммуномодулирующих эффектов УДХК у пациентов с наличием аутоиммунного перекреста при хроническом вирусном гепатите С (ассоциировавшегося с наличием гипергаммаглобулинемией, наличием аутоантител АМА и ANA) [25]. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что УДХК может уменьшать NF-κB-зависимую транскрипцию,

связываясь с рецепторами к глюкокортикоидам [23] и уменьшать синтез цитокининдуцированной фосфолипазы А2 [17], что может усиливать антифибротические эффекты препарата за счет уменьшения активности воспаления *in vivo* [26]. Холеретическое и антиапоптотическое действие препарата, влияние его на структуру желчных кислот в мелких желчных протоках могут способствовать более быстрому восстановлению структуры органа после элиминации этиологического фактора.

Выводы

На фоне устранения этиологического агента у пациентов с алкогольным циррозом печени отмечается положительная динамика биохимических показателей и плотности печени, по данным ультразвуковой эластографии. У больных алкогольным ЦП, принимавших препарат урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) в суточной дозе 15 мг/кг в течение 12 мес, выявлено достоверное более выраженное снижение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП, отмечено значимое уменьшение плотности печени.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. – Москва, 2001.
2. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и соавт. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России // Эксп. клин. гастроэнтерол. – 2008. – № 2. – С. 40–49.
3. Подымова С.Д. Болезни печени. – Москва, 2008.
4. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P.1160–1174.
5. Al Kaway A.B., Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice // Liver International. – 2007. – Vol. 27(9) – P. 1166–1173.
6. Attili A.F., Rusticali A., Varriale M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis. A 12-month double-blind, placebo-controlled trial // J. Hepatol. – 1994. – Vol. 20. – P. 315–320.
7. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology – 2005. – Vol. 128. – P. 343–350.
8. Chalasani N., Said A., Ness R. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2224–2229.
9. Corpechot C., El Naggar A., Poujol-Robert A. et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC // Hepatology – 2006. – Vol. 43(5). – P. 1118–1124.
10. Degott C., Zafrani E.S., Callard P. et al. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression // Hepatology – 1999. – Vol. 29. – P. 1007–1012.
11. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study // Gut – 2006. – Vol. 55. – P. 403–408.
12. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G. et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease // Gut – 2007. – Vol. 56. – P. 968–973.
13. Friedman S.L., Rockey D.C., Bissell D.M. Hepatic fibrosis 2006: report of the Third AASLD Single Topic Conference // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. – P. 242–249.
14. Gomez-Dominiguez E., Mendoza J., Rubio S. et al. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24. – P. 513–518.
15. Goulis J., Leandro G., Burroughs A.K. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis // Lancet – 1999. – Vol. 354. – P. 1053–1060.

16. *Grando-Lemaire V., De Ledinghen V., Bourcier V.* et al. Liver stiffness measurement as a tool to measure liver fibrosis in treated patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (Suppl). – S214.
17. *Ikegami T., Matsuzaki Y., Fukushima S.* et al. Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells // *Hepatology* – 2005. – Vol. 41. – P. 896–905.
18. *Jensen D.M.* Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1620–1630.
19. *Kazemi F., Kettaneh A., N'kontchou G.* et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 230–235.
20. *Kiso S., Kawata S., Imai Y.* et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum gamma-glutamyltranspeptidase levels // *J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 75–80.
21. *Li D., Friedman S.L.* Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14(7). – P. 618–633.
22. *Lindor K.D., Jorgensen R.A., Therneau T.M.* et al. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis // *Mayo Clin. Proc.* – 1997. – Vol. 72 (12). – P. 1137–1140.
23. *Miura T., Uchida R., Yoshikawa N.* et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 47371–47378.
24. *Morozov S.V., Trufanova Y.M., Isakov V.A.* The reproducibility of transient elastography in patients with chronic liver diseases // *Gastroenterology* – 2008. – Vol. 134(4). – A.310.
25. *Nakamura K., Yoneda M., Takamoto S.* et al. Effect of ursodeoxycholic acid on autoimmune-associated chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 413–418.
26. *Omata M., Yoshida H., Toyota J.* et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1747–1753.
27. *Poupon R.E., Poupon R., Balkau B.* The UDCA-PBC Study Group. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1342–1347.
28. *Prado K., Patzina R., Bergamaschi D.* et al. Histological response study of chronic viral hepatitis C patients treated with interferon alone or combined with ribavirin // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 12(5). – P. 362–367.
29. *Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M.* et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // *Ultrasound Med. Biol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1705–1713.
30. *Vizzutti F., Arena U., Romanelli R.G.* et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45(5). – P. 1290–1297.
31. *Wang Y.J., Wang S.S., Bickel M.* et al. Two novel antifibrotics, HOE 077 and Safironil, modulate stellate cell activation in rat liver injury: differential effects in males and females // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 152(1). – P. 279–287.
32. *Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A.* et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 48–54.