

Фиброз печени как основной прогностический фактор хронических заболеваний печени и ключевая мишень фармакотерапии

С.Н. Мехтиев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, sabirm@mail.ru

О.А. Мехтиева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, olgam-pantera@mail.ru

О.М. Берко³, <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, berkooley@yandex.ru

А.С. Ловицкий¹, <https://orcid.org/0009-0001-7187-3541>, sashalovicky1105@yandex.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

³ Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

Резюме

Введение. Согласно литературным данным, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самая распространенная патология печени в России и в мире. Прогноз пациента определяется стадией фиброза печени (ФП). Печеночный фиброгенез – потенциально обратимый процесс, требующий своевременной терапии.

Цель. Представить современные сведения о распространенности ФП, механизмах его развития и возможностях лечения у пациентов с НАЖБП с практической оценкой антифибротического эффекта комбинации эссенциального фосфолипида (ЭФ) и глицирризиновой кислоты (ГК).

Материалы и методы. В исследование были включены 83 человека (средний возраст – $61,4 \pm 3,27$ года, соотношение мужчин и женщин – 65:18, индекс массы тела – не более 40 кг/м^2). Оценка стадии фиброзных изменений в печени проводилась на основании динамической ультразвуковой транзиентной фиброэластографии со сдвиговой волной – до начала терапии, а также через 6 и 12 мес. лечения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 39$) получала фиксированную комбинацию ЭФ + ГК, 2-я ($n = 44$) – препарат ЭФ. У 59 человек преобладал стеатоз печени, у 24 – неалкогольный стеатогепатит.

Результаты. При оценке полугодовой терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК в 1-й группе в течение 6 мес. выявлена достоверная регрессия показателей ФП, преимущественно отмечаемая при фиброзных изменениях стадии II. Спустя 12 мес. терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК количество пациентов с ФП стадии II и III также достоверно регрессировало с 49 до 31% и с 38 до 23% соответственно. Монотерапия ЭФ продемонстрировала свою эффективность только при фиброзных изменениях стадии I.

Заключение. Замедление процессов фиброгенеза, а в некоторых случаях и их регресс, возможно при длительном применении комбинированного препарата ЭФ + ГК, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, фиброгенез, глицирризиновая кислота, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Мехтиев СН, Мехтиева ОА, Берко ОМ, Ловицкий АС. Фиброз печени как основной прогностический фактор хронических заболеваний печени и ключевая мишень фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2025;19(15):126–135. <https://doi.org/10.21518/ms2025-352>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Liver fibrosis as a major prognostic factor in chronic liver diseases and a key target for pharmacotherapy

Sabir N. Mekhtiev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, olgam-pantera@mail.ru

Olesya M. Berko³, <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, berkooley@yandex.ru

Aleksandr S. Lovitskiy¹, <https://orcid.org/0009-0001-7187-3541>, sashalovicky1105@yandex.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Gastroenterology Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

³ North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

Abstract

Introduction. According to the available data from literature, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver pathology in Russia and worldwide. The stage of liver fibrosis (LF) determines the prognosis for patients. Liver fibrogenesis is a potentially reversible process and requires timely initiation of therapy.

Aim. To provide current information on the prevalence of LF, the mechanisms of its development and therapeutic options in patients with NAFLD, as well as practical evaluation of the antifibrotic effects of essential phospholipid (EP) combined with glycyrrhizic acid (GA).

Materials and methods. A total of 83 people (mean age 61.4 ± 3.27 years, a male-to-female ratio 65:18, body mass index no more than 40 kg/m^2) were included in the study. The stage of liver fibrotic changes was evaluated using dynamic ultrasound transient shear-wave fibroelastography before therapy initiation, at 6 and 12 months of therapy. The patients were divided into 2 groups: group 1 ($n = 39$) received a fixed-dose combination of EP/GA, group 2 ($n = 44$) received EP. Liver steatosis was the predominant condition in 59 individuals, while non-alcoholic steatohepatitis was present in 24 patients.

Results. The evaluation of six-month fixed-dose EP/GA therapy showed significant regression of LF indicators in group 1, which was mainly observed in fibrotic changes F2. After 12 months of fixed-dose EP/GA therapy, the number of patients with LF F2 and LF F3 also significantly regressed from 49% to 31% and from 38% to 23%, respectively. The EP monotherapy only demonstrated its efficacy in patients with fibrotic changes F1.

Conclusion. The fibrogenesis processes may be slowed down, and in some cases regressed, during the long-term use of the combination drug EP/GA, which demonstrated its efficacy and safety in clinical trials and in real-life clinical practice.

Keywords: liver fibrosis, steatosis, steatohepatitis, fibrogenesis, glycyrrhizic acid, essential phospholipids

For citation: Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Berko OM, Lovitskiy AS. Liver fibrosis as a major prognostic factor in chronic liver diseases and a key target for pharmacotherapy. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(15):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-352>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным глобального систематического анализа, в 2017 г. во всем мире хроническими заболеваниями печени (ХЗП) страдали 1,5 млрд человек [1]. Наиболее частой этиологической формой была неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), встречаемость которой составила 60% от всех ХЗП. Следующими по частоте были хронические вирусные гепатиты В (ХВГВ) и С (ХВГС) – 29 и 9% соответственно, а также алкогольная болезнь печени (АБП) – 2% [1]. Заболевания печени ежегодно уносят более 2 млн жизней, что составляет 4% от общего числа смертей в мире (1 из 25), при этом рак печени является причиной от 600 000 до 900 000 смертей [2]. В настоящее время НАЖБП занимает второе место среди причин трансплантации печени в США (21% трансплантаций печени в 2018 г.) и Европе (8,4% трансплантаций печени в 2016 г.), а среди женщин является ведущей причиной [2]. По оценкам, глобальная распространенность НАЖБП среди взрослых составляет 32% и выше среди мужчин (40%), чем среди женщин (26%) [3]. Глобальная распространенность НАЖБП со временем увеличилась: с 26% в исследованиях, проведенных в 2005 г. и ранее, до 38% в исследованиях, проведенных после 2016 г. [3].

В России патология печени также занимает ведущее место в структуре причин гастроэнтерологической смертности [4]. Распространенность НАЖБП в России, согласно исследованию DIREG 2, составила 37,3% в 2015 г. [5]. Второй по частоте патологией печени в России является АБП: по данным скрининга, проведенного в 2014 г., ею страдает 6,9% населения [6]. Несколько ниже распространенность вирусных гепатитов: для ХВГВ этот показатель составил 1,1% в 2022 г., а для ХВГС – 2,9% в 2020 г. [7].

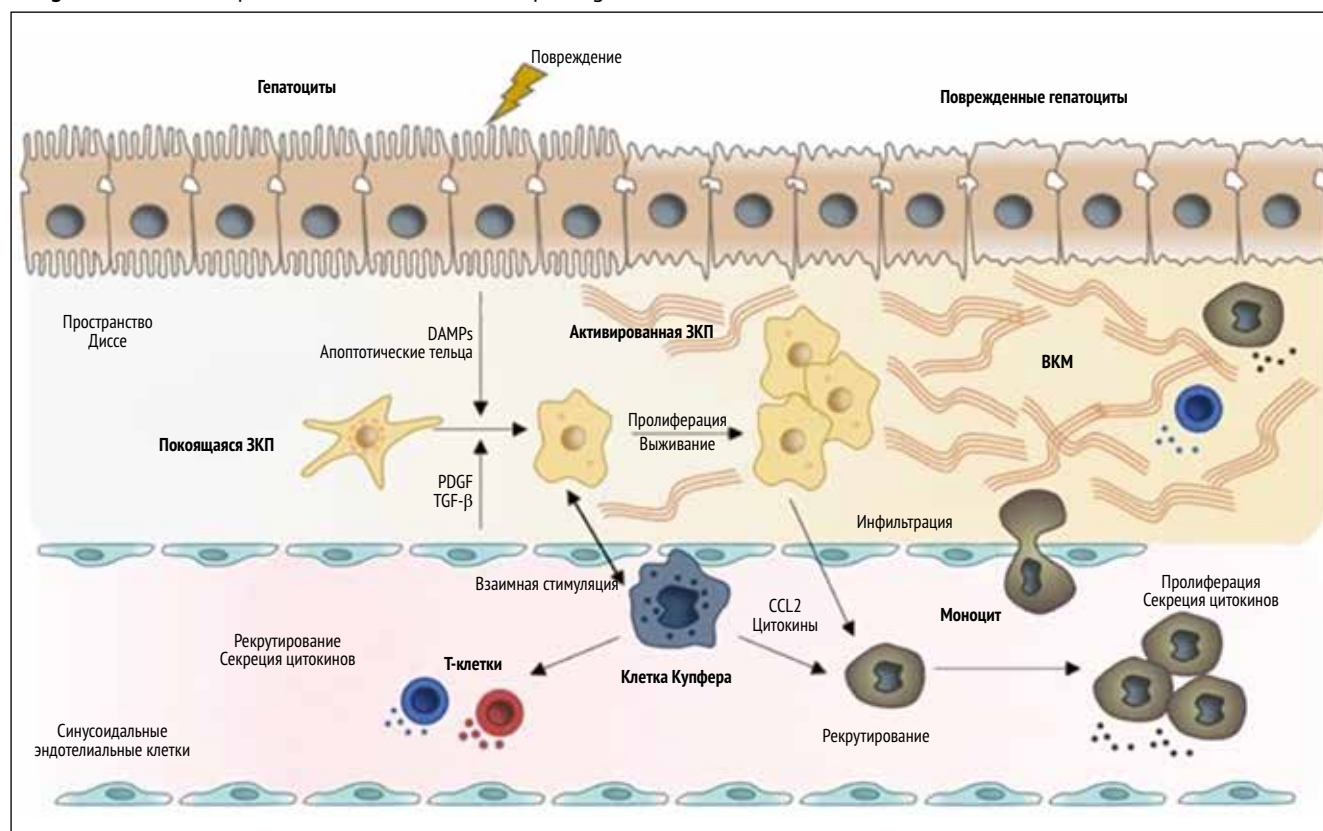
Ввиду высокой распространенности ХЗП во всем мире, особенно НАЖБП, а также неблагоприятного прогноза на продвинутых стадиях фиброзных изменений в печени и цирроза печени (ЦП), в настоящее время активно изучаются механизмы развития и прогрессирования печеночного фиброгенеза и ведется поиск лекарственных средств с антифибротическим действием.

Патогенез печеночного фиброза

Фиброз печени (ФП) представляет собой исход альтерации печеночной ткани различной этиологии [8]. Т.е. первым звеном в развитии ФП является факт повреждения гепатоцитов. При разрушении плазматической мембраны и гибели гепатоцитов происходит высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (damage-associated patterns, DAMPs). DAMPs посылают сигналы опасности окружающим клеткам, включая звездчатые клетки печени (ЗКП) и клетки Купфера, тем самым участвуя в запуске воспалительных реакций и фиброгенеза (рисунок) [9].

К числу DAMPs относятся нуклеиновые кислоты, внутриклеточные белки, аденозинтрифосфат (АТФ), митохондриальные или ядерные соединения, такие как высокомолекулярные групповые белки box 1 (high-mobility group box-1, HMGB1) [10]. HMGB1 является одним из наиболее изученных DAMPs в контексте заболеваний печени и представляет собой ДНК-связывающий негистоновый ядерный белок, повсеместно экспрессируемый в эукариотических клетках [9]. При некрозе гепатоцитов HMGB1 высвобождается в больших количествах, сигнализируя о повреждении [11]. Кроме того, HMGB1 может секретироваться клетками, подвергшимися стрессу, и способствовать иммунным реакциям и воспалению путем

- **Рисунок.** Схема патогенеза печеночного фиброза
- **Figure.** Schematic representation of liver fibrosis pathogenesis



ЗКП – звездчатая клетка печени; ВКМ – внеклеточный матрикс; DAMPs – damage-associated patterns (молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением); PDGF – platelet-derived growth factor (фактор роста тромбоцитов); TGF-β – transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста бета); CCL2 – C-C motif ligand 2 (СС-хемокин).

взаимодействия с Toll-подобными рецепторами 4 и 9 (Toll-like receptors, TLRs) [12, 13]. На модели прогрессирования ФП, связанного с ХВГВ, было показано, что HMGB1 напрямую активирует ЗКП путем регулирования их аутофагии [14]. Также было продемонстрировано, что HMGB1 играет важную роль в рекрутировании провоспалительных нейтрофилов в места некротического повреждения печени [15].

При апоптозе, напротив, выявляются низкие уровни DAMPs, поскольку клеточные компоненты в основном сохраняются в апоптотических тельцах [10, 11]. Однако при апоптозе клеток происходит активация рецептора смерти Fas, что, в свою очередь, может давать профиброгенный эффект [16]. Сами апоптотические тельца могут фагоцитироваться ЗКП и клетками Купфера, также вызывая стимуляцию фиброгенеза [17]. Кроме того, ДНК из апоптотических гепатоцитов запускает активацию TLR9 на ЗКП и выработку коллагена [18].

В качестве еще одного потенциального фактора гепатотоксичности следует рассматривать липидную перегрузку гепатоцитов [19]. Липотоксичность обусловлена накоплением токсичных промежуточных продуктов синтеза триглицеридов, таких как насыщенные свободные жирные кислоты (СЖК) и их производные, а также свободного холестерина или сложных липидов, таких как лизофосфатидилхолин и церамиды [20, 21]. Кумуляция этих липидов приводит к запуску окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулаума, митохондриальной

дисфункции и индукции апоптоза [19]. СЖК являются одним из сильнейших индукторов апоптоза в гепатоцитах, который, в свою очередь, стимулирует высвобождение АТФ, что приводит к миграции моноцитов [22]. Накопление СЖК в ЗКП и клетках Купфера запускает активацию пути TLR4 с последующей воспалительной реакцией [19]. Свободный холестерин также способен приводить к апоптозу и некрозу гепатоцитов [23]. При его высоких концентрациях в клетках печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) начинается кристаллизация холестерина, что после гибели гепатоцитов приводит к рекрутированию и агрегации купферовских клеток в «короноподобные структуры» с последующей их трансформацией в пенистые клетки, что, в свою очередь, способствует активации ЗКП за счет высвобождения провоспалительных цитокинов [24].

ЗКП являются основными клетками-предшественниками миофиibroбластов, играя тем самым ключевую роль в фиброгенезе [25]. В нормальной печени ЗКП представляют собой покоящиеся непролиферативные перисинусоидальные клетки, характеризующиеся звездчатой морфологией и большим количеством цитоплазматических липидных капель [26]. При повреждении печени ЗКП активируются и трансдифференцируются из спокойного фенотипа в пролиферативный и сократительный фенотип миофиibroбластов [27]. Во время этого процесса активированные ЗКП постепенно теряют звездчатую морфологию и липидные капли, в то же время обильно

продуцируя компоненты внеклеточного матрикса (включая коллагены типов I, III и IV, фибронектин, ламинин и протеогликаны) и провоспалительные медиаторы. Кроме того, активированные ЗКП экспрессируют высокие уровни актина гладких мышц альфа (α smooth muscle actin, α -SMA) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1), которые способствуют переходу от адипоцитарного фенотипа к профиброгенному и воспалительному фенотипу [9]. При кратковременном повреждении миофибробласты, участвующие в репарации тканей печени, быстро инактивируются или подвергаются апоптозу, что является физиологической реакцией [28]. Однако при хроническом повреждении персистирующая активация ЗКП приводит к нарушению баланса между отложением и растворением внеклеточного матрикса, что запускает прогрессирующий ФП [25]. При выраженном ФП большое количество активированных ЗКП и сократимость миофибробластов способствуют сужению печеночных синусоидов, что влияет на кровоток и обмен питательных веществ и участвует в дисфункции печени [9].

Макрофаги представляют собой крупнейшую популяцию непаренхимальных клеток в печени и играют центральную роль в развитии воспаления и ФП. Печеночные макрофаги включают резидентные купферовские клетки печени и моноцитарные макрофаги, происходящие из костного мозга [29]. Активация клеток Купфера и рекрутирование макрофагов, происходящих из моноцитов, запускаются высвобождением DAMPs, противовирусным ответом, а также липидной перегрузкой гепатоцитов с развитием липотоксичности [9]. Макрофаги можно разделить на широкий спектр различных фенотипов: от классически активированных провоспалительных макрофагов (M1) до альтернативно активированных иммунорегуляторных макрофагов (M2). Эти подклассы индуцируются разными регуляторами и обладают разными маркерами и функциональной активностью [9]. На ранней стадии повреждения доминирующие популяции макрофагов являются провоспалительными. Резидентные клетки Купфера быстро секретируют интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), хемокины CCL2 и CCL5, что приводит к активации ЗКП и привлечению других иммунных клеток, включая макрофаги, происходящие из моноцитов [30]. Инфильтрация моноцитов в печень контролируется хемокиновым рецептором 2 (CCR2) и его лигандом CCL2 и вносит основной вклад в развитие ФП [31]. Взаимная стимуляция воспалительных клеток и ЗКП приводит к усилению и сохранению профиброгенного состояния [32]. Активированные ЗКП модулируют рекрутирование иммунных клеток посредством секреции провоспалительных и хемоаттрактантных молекул, а также секретирования внеклеточного матрикса, который образует сеть миграции и удержания лейкоцитов [33]. Активированные макрофаги секретируют цитокины для стимуляции ЗКП, которые, в свою очередь, продуцируют колониестимулирующий фактор макрофагов, ИЛ-6 и другие цитокины для поддержания профибротической активности макрофагов [34]. Более того, активация купферовских клеток

увеличивает активность NF- κ B в ЗКП, что дополнительно способствует секреции провоспалительных цитокинов [34].

Диффузный ФП приводит к формированию узлов регенерации, ремоделированию и капилляризации синусоидов, следствием чего является развитие портальной гипертензии (ПГ). Однако в настоящее время установлено, что, помимо грубой структурной перестройки печени, в основе развития ПГ лежат дисфункция эндотелия и расстройство паракринного взаимодействия поврежденных гепатоцитов, синусоидальных эндотелиальных клеток, клеток Купфера и активированных ЗКП [35]. ПГ инициируется повышенным внутрипеченочным сосудистым сопротивлением и гипердинамическим состоянием кровообращения. Последнее характеризуется высоким сердечным выбросом, увеличением общего объема крови и висцеральной вазодилатацией, что приводит к увеличению мезентериального кровотока. ПГ и кровотечения из варикозно расширенных вен желудка и пищевода являются основной причиной смерти больных ЦП [36].

Влияние фиброза печени на прогноз у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Метаанализ 2020 г. оценил влияние стадии ФП, определенной по биопсии печени, на прогноз у пациентов с НАЖБП. В анализ вошли 13 исследований, включавших суммарно 4 428 пациентов. Оценивались риски смерти (относительный риск, ОР) на стадиях ФП I–IV в сравнении с его отсутствием (стадия 0) (табл. 1) [37].

Как следует из табл. 1, для пациентов с ЦП (ФП стадии IV) на фоне НАСГ ОР смерти от всех причин составил 3,26 (1,78–5,98), а ОР смерти, связанной с печенью, – 3,74 (0,83–16,83). Тогда как у пациентов с ЦП без НАСГ ОР общей смертности оказался несколько меньше – 2,91 (1,08–7,87), а ОР печеночной смертности в 2,5 раза выше – 8,17 (1,27–52,58). Данные показатели в 2–3 раза превышали аналогичные у пациентов с менее продвинутыми стадиями ФП, так же как и ОР потребности в трансплантации печени. Указанная динамика свидетельствует, что не НАСГ, а именно стадия ФП является ключевым показателем, определяющим прогноз у пациента с НАЖБП.

Другое исследование по оценке влияния ФП на прогноз у пациентов после резекции печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) продемонстрировало аналогичную динамику изменений в зависимости от выраженности ФП. Исследование включало 189 пациентов, перенесших резекцию по поводу одиночной ГЦК < 5 см. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от стадии ФП (легкая или тяжелая), определяемой гистологическим исследованием. По результатам, тяжелый ФП был выявлен у 49 пациентов (25,9%) и у них же достоверно чаще регистрировались печеночная недостаточность после операции и рецидив ГЦК [38].

Схожие результаты были получены и для внутрипеченочных холангиокарцином (ХК). Анализ данных 729 пациентов с внутрипеченочной ХК показал, что одно-, трех- и пятилетняя общая выживаемость составляла 50,9, 28,0 и 16,1% в группе с низким показателем ФП (n = 465)

- **Таблица 1.** Стратифицированный метаанализ относительного риска смерти у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с неалкогольным стеатогепатитом и без него в зависимости от стадии фиброза печени
- **Table 1.** LF stage-stratified meta-analysis of the relative risk of death in patients with and without non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis

Смертность и клинические события	ОР для стадии I (95% ДИ)	ОР для стадии II (95% ДИ)	ОР для стадии III (95% ДИ)	ОР для стадии IV (95% ДИ)
Смертность от всех причин (НАЖБП с НАСГ)	0,91 (0,54–1,51)	1,24 (0,74–2,07)	1,99 (1,17–3,41)	3,26 (1,78–5,98)
Смертность от всех причин (НАЖБП без НАСГ)	1,15 (0,87–1,52)	1,40 (0,85–2,28)	2,60 (1,64–4,09)	2,91 (1,08–7,87)
Смертность, связанная с печенью (НАЖБП с НАСГ)	0,35 (0,07–1,77)	0,78 (0,21–2,92)	1,24 (0,31–4,93)	3,74 (0,83–16,83)
Смертность, связанная с печенью (НАЖБП без НАСГ)	1,10 (0,40–3,04)	7,31 (0,68–78,10)	26,0 (2,60–260,04)	8,17 (1,27–52,58)
Трансплантация печени (НАЖБП без НАСГ)	0,47 (0,02–8,79)	3,50 (0,52–23,69)	Невозможно оценить	15,07 (0,63–359,22)
Все печеночные события (НАЖБП с НАСГ)	0,47 (0,17–1,29)	1,21 (0,51–2,91)	2,16 (0,85–4,47)	6,48 (2,89–14,85)
Все печеночные события (НАЖБП без НАСГ)	1,08 (0,45–2,58)	2,85 (1,12–7,24)	4,56 (1,64–12,6)	9,8 (3,12–30,76)

Примечание. ОР – относительный риск; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

и 39,3, 20,1 и 8,0% в группе с высоким показателем ФП (n = 264) соответственно. Авторами сделан вывод, что высокие показатели ФП достоверно связаны с высокой активностью воспаления и холестаза у пациентов с ХК, получавших различные методы лечения [39].

Обратимость фиброза печени

Долгое время считалось, что ФП является необратимым процессом [40]. Однако успехи в лечении вирусного гепатита продемонстрировали способность печени реканализировать рубцовую ткань и способствовать обратному развитию ФП [41]. Все больше данных свидетельствует о том, что как продвинутый ФП, так и ЦП подвергаются частичному разрешению после прекращения действия повреждающего фактора [40]. Обширные экспериментальные исследования с использованием мышиной модели ЦП [42, 43] и клинических данных по ЦП у человека [44, 45] показали, что устранение этиологического источника хронического повреждения приводит к снижению противовоспалительных и фиброгенных цитокинов, повышению активности коллагеназы, снижению продукции внеклеточного матрикса и апоптозу ЗКП [46, 47]. Хотя частичный регресс ФП хорошо описан, возможность полного восстановления нормальной архитектоники органа остается спорной [48].

Возможности лечения фиброза печени

Основными задачами при лечении ФП являются устранение этиологического фактора, который послужил причиной запуска фиброгенеза, и непосредственное воздействие на сам печеночный фиброгенез. Этиотропная терапия ХЗП подробно представлена в соответствующих клинических рекомендациях.

Из доступных на территории Российской Федерации лекарственных средств единственной молекулой с доказанным антифибротическим эффектом является глицирризиновая кислота (ГК). ГК – это биологически активный ингредиент корня солодки, обладающий

противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами. В исследованиях на мышах и культурах клеток печени человека ГК уменьшала уровни маркеров фиброгенеза печени, выраженность ФП и снижала активацию ЗКП [49].

Систематический обзор и метаанализ литературы за период с 2010 по 2020 г. оценивали противофибротическое действие фармацевтических субстанций солодки голой. По результатам анализа литературных данных, ГК показала снижение уровня гидроксипролина, что потенциально может значительно улучшить патологические изменения, связанные с ФП. Также некоторые результаты исследований позволяют предположить, что ГК способствует обратному развитию ФП путем ингибирования сигнального пути TGF- β 1 [50].

В многоцентровом (23 исследовательских центра) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом пострегистрационном клиническом исследовании фазы IV оценивалась терапевтическая эффективность и безопасность двух лекарственных форм оригинального комбинированного препарата ГК и эссенциальных фосфолипидов (ЭФ + ГК) (Фосфоглив) при НАЖБП. Исследование проводилось в течение 12 нед. с использованием двухэтапной терапевтической схемы, которая сравнивалась с плацебо. В исследование вошли 180 человек (120 – в основную группу и 60 – в группу контроля). Основная группа получала ЭФ 500 мг с ГК 200 мг внутривенно струйно 3 раза в неделю в течение 2 нед. с последующим переходом на пероральный прием ЭФ 65 мг + ГК 35 мг – 6 капсул в сутки на протяжении 10 нед. Группа контроля получала плацебо в идентичной форме и по релевантной схеме. Антифибротическое действие комбинации оценивалось посредством подсчета индекса фибротической активности NAFLD fibrosis score (NFS). В основной группе через 12 нед. терапии не наблюдалось значимых изменений NFS, в то время как в группе контроля отмечалась отрицательная динамика показателя. При сравнении NFS между группами через 12 нед. различия оказались статистически

значимыми, на основании чего был сделан вывод о замедлении процессов фиброгенеза на фоне приема комбинации ЭФ + ГК [51].

Оценка безопасности применения ГК в различных ее формах и комбинациях показала, что оригинальный комбинированный препарат ЭФ + ГК в разных формах выпуска и введения обладает высоким профилем безопасности, нетоксичен, не обладает мутагенным, канцерогенным и тератогенным действием, а также потенциалом для развития лекарственной зависимости. Общая частота нежелательных явлений низкая, что подтверждает благоприятный профиль безопасности и переносимости с точки зрения соотношения «риск – польза» [52].

Цель настоящей работы – представить современные сведения о распространенности ФП, механизмах его развития и возможностях лечения у пациентов с НАЖБП с практической оценкой антифибротического эффекта комбинации эссенциального фосфолипида (ЭФ) и глицеризиновой кислоты (ГК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для практической оценки антифибротического эффекта препарата ЭФ + ГК (Фосфоглив) в комбинации парентеральной и пероральной форм было проведено открытое сравнительное исследование с применением ЭФ у пациентов с НАЖБП.

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет с установленным диагнозом «жировая дегенерация печени» (K76.0 по МКБ-10), у которых индекс массы тела был не более 40 кг/м² и активность аминотрансфераз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в сыворотке крови была нормальной или повышенной в 1,5–3 раза при соотношении АСТ/АЛТ менее 1, что свидетельствовало о неалкогольной природе заболевания. Критериями не включения являлись: ЦП; болезни печени другой этиологии, включая алкогольную; наличие алкогольного анамнеза; наркотическая зависимость (актуальная или в анамнезе); прием в течение последних 6 мес. лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторными или гепатотоксическими свойствами; сахарный диабет; соматические заболевания (острые, хронические в стадии обострения, в стадии декомпенсации, тяжелого течения); непереносимость компонентов исследуемого препарата; состояние пред-, мено- и постменопаузы, при котором необходима заместительная гормональная терапия; беременность.

С целью оценки динамики ФП у больных НАЖБП было обследовано 83 человека. Средний возраст пациентов составил 61,4 ± 3,27 года, соотношение мужчин и женщин – 65:18. Общая длительность наблюдения – 12 мес. Из форм НАЖБП среди пациентов преобладал стеатоз печени (СП) у 59 человек и НАСГ – у 24 человек. Все исследуемые методом произвольной рандомизации были разделены на 2 группы: в 1-ю (опытную) группу вошло 39 человек (31 мужчина и 8 женщин), во 2-ю (группу сравнения) – 44 человека (34 мужчины и 10 женщин).

Контрольная группа в данном исследовании не предусматривалась (табл. 2).

Оценка стадии фиброзных изменений в печени у больных НАЖБП проводилась на основании динамической ультразвуковой транзитной фиброэластографии со сдвиговой волной на аппарате Mindray Resona I9. Исследование выполнялось до начала терапии, а также через 6 и 12 мес. лечения. Результаты исходных показателей ФП представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, пациенты со стадией ФП 0 отсутствовали в обеих группах. Количество больных с фиброзными изменениями в печени стадии I составило 12% с выраженным преобладанием в группе сравнения до 10%, тогда как в опытной группе их число не превышало 2%. В основном в выборке преобладали пациенты с продвинутыми стадиями ФП II и III, количество которых было сопоставимым в обеих группах. Число пациентов с максимальной стадией IV было незначительным и сопоставимым при обоих вариантах лечения.

Пациенты опытной группы получали фиксированную комбинацию ЭФ + ГК (Фосфоглив) в двух лекарственных формах по 5,0 г внутривенно струйно 2 раза в неделю и в остальные дни, по 1 капсуле Фосфоглив форте 3 раза

● **Таблица 2.** Распределение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, n = 83 (100%)

● **Table 2.** Distribution of patients with non-alcoholic fatty liver disease, n = 83 (100%)

Форма НАЖБП n = 83 (100%)	1-я группа, n = 39 (46%)		2-я группа, n = 44 (54%)	
	Мужчины, n = 31 (37%)	Женщины, n = 8 (10%)	Мужчины, n = 34 (41%)	Женщины, n = 10 (12%)
СП, n = 59 (72%)	22 (27%)	6 (7%)	23 (28%)	8 (10%)
НАСГ, n = 24 (29%)	9 (11%)	2 (2,5%)*	11 (13%)	2 (2,5%)

Примечание. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; СП – стеатоз печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

● **Таблица 3.** Выраженность фиброзных изменений в печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени по данным ультразвуковой транзитной фиброэластографии, n = 83 (100%)

● **Table 3.** Severity of liver fibrotic changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease based on findings of ultrasound transient fibroelastography, n = 83 (100%)

Стадия фиброза	1-я группа, n = 39 (46%)	2-я группа, n = 44 (54%)
0	–	–
I, n = 10 (12%)	2 (2%)	8 (10%)
II, n = 39 (46%)	19 (22%)	20 (24%)
III, n = 29 (37%)	15 (19%)	14 (18%)
IV, n = 5 (5%)	3 (3%)	2 (2%)

в сутки в течение всего периода наблюдения. Пациенты группы сравнения получали препарат ЭФ по аналогичной схеме. Общая продолжительность лечения составила 12 мес. Был проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности фиксированной комбинации и монотерапии ЭФ в идентичной форме и по релевантной схеме, с учетом наличия или отсутствия предикторов прогрессирования в каждой выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке полугодовой терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК в опытной группе в течение 6 мес. была выявлена достоверная регрессия показателей ФП, а в группе сравнения наблюдалась только тенденция к уменьшению этих показателей (табл. 4).

Как следует из данных, представленных в табл. 4, на фоне терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК

● **Таблица 4.** Динамика стадии фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени через 6 мес. терапии по данным ультразвуковой транзистентной фиброэластографии, n = 83

● **Table 4.** Changes in stages of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease at 6 months of therapy based on findings of ultrasound transient fibroelastography, n = 83

Стадия фиброза	1-я группа, n = 39 (100%)		2-я группа, n = 44 (100%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	–	3 (8%)	–	2 (5%)
I	2 (5%)	7 (18%)*	8 (18%)	5 (11%)
II	19 (49%)	13 (33%)*	20 (45%)	22 (50%)
III	15 (38%)	14 (36%)	14 (32%)	12 (27%)
IV	3 (8%)	2 (5%)*	2 (5%)	3 (7%)

Примечание. * – различия с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,05).

● **Таблица 5.** Динамика стадии фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени через 12 мес. терапии по данным ультразвуковой транзистентной фиброэластографии, n = 83

● **Table 5.** Changes in stages of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease at 12 months of therapy based on findings of ultrasound transient fibroelastography, n = 83

Стадия фиброза	1-я группа, n = 39 (100%)		2-я группа, n = 44 (100%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	–	5 (13%)	–	4 (9%)
I	2 (5%)	13 (33%)*	8 (18%)	5 (11%)
II	19 (49%)	12 (31%)*	20 (45%)	19 (43%)
III	15 (38%)	9 (23%)*	14 (32%)	13 (30%)
IV	3 (8%)	–	2 (5%)	3 (7%)

Примечание. * – различия с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,01).

наблюдалось значимое уменьшение фиброзных изменений в печени, преимущественно отмечаемое при стадии II, которая регрессировала почти у половины пациентов до стадии I. У 1 пациента со стадией II и у 2 пациентов со стадией I ФП регрессировал полностью. Понижение продвинутого ФП было зафиксировано у 1 пациента со стадией IV и у 2 пациентов со стадией III.

В свою очередь, в группе сравнения у пациентов, получавших монотерапию ЭФ, отмечалась разнонаправленная динамика. Так, у пациентов со стадиями II и IV положительная динамика изменений отсутствовала. У большинства пациентов со стадией III также отмечалось отсутствие динамики, за исключением одного случая регресса до стадии II и одного случая прогрессии до IV. У 2 пациентов со стадией I отмечался полный регресс фиброзных изменений, тогда как у 1 – прогрессирование до стадии II.

Оценка показателей ФП через 12 мес. терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК в сравнении с монотерапией ЭФ была еще более значимой (табл. 5).

Данные, представленные в табл. 5, свидетельствуют о сохранении выраженной динамики регресса фиброзных изменений в печени на фоне терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК, особенно при наиболее продвинутых стадиях заболевания. Так, к концу периода наблюдения не было зафиксировано ни одного больного с ФП стадии IV. Количество пациентов с ФП стадии II и III также достоверно регрессировало: с 49 до 31% и с 38 до 23% соответственно. Значимый прирост числа больных со стадией 0 (до 13%) и со стадией I (от 5 до 33%) отмечался за счет регресса более высоких уровней ФП.

Среди пациентов, получавших монотерапию ЭФ, также сохранялась разнонаправленная динамика. Так, процентный состав пациентов со стадиями ФП II, III и IV суммарно за год наблюдения значимо не изменился. Наибольшая положительная динамика регресса фиброзных изменений была зарегистрирована у больных со стадией I, которая регрессировала у половины пациентов до стадии 0. Данный факт свидетельствует об эффективности этого вида терапии преимущественно при стадии заболевания I.

Длительный курс терапии не выявил серьезных нежелательных явлений в обеих группах. При этом в опытной группе у 2 пациентов отмечалась головная боль и у 4 – транзиторное повышение артериального давления, обусловленное минералокортикоидоподобным эффектом ГК. Данное побочное действие было купировано назначением спиронолактона в дозе 25–50 мг и не потребовало отмены препарата. В группе сравнения у 2 пациентов отмечалась тошнота и у 3 – головная боль, что также не потребовало коррекции лечения.

Таким образом, фиксированная комбинация ЭФ + ГК продемонстрировала высокую антифибротическую активность у пациентов с НАЖБП и способствовала регрессу ФП, в том числе при продвинутых стадиях заболевания. Предложенная 12-месячная схема лечения является безопасной, высокоэффективной и позволяет значительно улучшить прогноз у пациентов с НАЖБП и ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом следует отметить, что проблема ХЗП, особенно НАЖБП, заключается в их широкой распространенности, прогрессирующем течении и ведущей роли среди причин гастроэнтерологической смертности в России. Прогноз при НАЖБП зависит в первую очередь от выраженности фиброзных изменений в печени, что существенно влияет не только на сердечно-сосудистые риски и риск ГЦК, но и на общую выживаемость пациентов. Несмотря на это, ФП как исход альтерации печеночной ткани имеет

обратимый характер. При устранении этиологического фактора возможен значимый регресс фиброзных изменений, в том числе на стадии ЦП. Замедление процессов фиброгенеза, а в некоторых случаях и их регресс, возможно при длительном применении комбинированного препарата ЭФ + ГК, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике.



Поступила / Received 22.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2025

Принята в печать / Accepted 29.08.2025

Список литературы / References

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbas N et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
2. Devarbavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79(2):516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.
3. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl.):S32–S42. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>.
4. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Онучина ЕВ, Петрунько ИЛ, Ржавичева ОС и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. *Доктор.Ру*. 2019;(3):6–10. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, Onuchina EV, Petrunko IL, Rzhavicheva OS et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doktor.Ru*. 2019;(3):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>.
5. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маевская МВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Жаркова МС и др. *Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические рекомендации*. М.; 2024. 151 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2.
6. Komova A, Maevskaya M, Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. *Am J Clin Med Res*. 2014;2(5):99–102. <https://doi.org/10.12691/ajcmr-2-5-2>.
7. Cooke GS, Flower B, Cunningham E, Marshall AD, Lazarus JV, Palayew A et al. Progress towards elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission update. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(4):346–365. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00321-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00321-7).
8. Aydin MM, Akçali KC. Liver fibrosis. *Türk J Gastroenterol*. 2018;29(1):14–21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>.
9. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(4):875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>.
10. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms19103104>.
11. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002;418(6894):191–195. <https://doi.org/10.1038/nature00858>.
12. Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat. Immunol*. 2007;8(5):487–496. <https://doi.org/10.1038/ni1457>.
13. Li J, Wang FP, She WM, Yang CQ, Li L, Tu CT et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2014;21(2):129–140. <https://doi.org/10.1111/jvh.12152>.
14. Li J, Zeng C, Zheng B, Liu C, Tang M, Jiang Y et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clin Sci*. 2018;132(15):1645–1667. <https://doi.org/10.1042/CS20180177>.
15. Huebener P, Pradere JP, Hernandez C, Gwak GY, Caviglia JM, Mu X et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J Clin Investig*. 2015;125(2):539–550. <https://doi.org/10.1172/JCI76887>.
16. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003;125(2):437–443. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00907-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00907-7).
17. Zhan SS, Jiang JX, Wu J, Halsted C, Friedman SL, Zern MA, Torok NJ. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology*. 2006;43(3):435–443. <https://doi.org/10.1002/hep.21093>.
18. Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, Town T, Badou A, Flavell RA, Mehal WZ. Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9. *Hepatology*. 2007;46(5):1509–1518. <https://doi.org/10.1002/hep.21867>.
19. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):282–302.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.031>.
20. Chiappini F, Coilly A, Kadar H, Guat P, Tran A, Desterke C et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci Rep*. 2017;7:46658. <https://doi.org/10.1038/srep46658>.
21. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides – Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(10):538–550. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.006>.
22. Xiao F, Waldrop SL, Bronk SF, Gores GJ, Davis LS, Kilic G. Lipoapoptosis induced by saturated free fatty acids stimulates monocyte migration: A novel role for Pannexin1 in liver cells. *Purinergic Signal*. 2015;11(3):347–359. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9456-5>.
23. Gan LT, Van Rooyen DM, Koina ME, McCuskey RS, Teoh NC, Farrell GC. Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent. *J Hepatol*. 2014;61(6):1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.024>.
24. Ioannou GN, Haigh WG, Thorning D, Savard C. Hepatic cholesterol crystals and crown-like structures distinguish NASH from simple steatosis. *J Lipid Res*. 2013;54(5):1326–1334. <https://doi.org/10.1194/jlr.M034876>.
25. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat Commun*. 2013;4:2823. <https://doi.org/10.1038/ncomms3823>.
26. Testerink N, Aijat M, Houweling M, Brouwers JF, Pully VV, van Manen HJ et al. Replacement of Retinyl Esters by Polyunsaturated Triacylglycerol Species in Lipid Droplets of Hepatic Stellate Cells during Activation. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034945>.
27. Affo S, Yu LX, Schwabe RF. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:153–186. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100322>.
28. Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9448–9453. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201840109>.
29. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(5):306–321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>.
30. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol*. 2014;60(5):1090–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.025>.
31. Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C et al. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1+ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2009;50(1):261–274. <https://doi.org/10.1002/hep.22950>.

32. Marra F, Tacke F. Roles for Chemokines in Liver Disease. *Gastroenterology*. 2014;147(3):577–594.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.043>.
33. Sahin H, Trautwein C, Wasmuth HE. Functional role of chemokines in liver disease models. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(12):682–690. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.168>.
34. Liu C, Tao Q, Sun M, Wu JZ, Yang W, Jian P et al. Kupffer cells are associated with apoptosis, inflammation and fibrotic effects in hepatic fibrosis in rats. *Lab Invest*. 2010;90(12):1805–1816. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.123>.
35. Гарбузенко ДВ. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):101–108. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888101-108>.
Garbuzenko DV. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(2):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888101-108>.
36. Gunaratne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020;26(40):6111–6140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111>.
37. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611–1625.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>.
38. Suh SW, Choi YS. Influence of liver fibrosis on prognosis after surgical resection for resectable single hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg*. 2019;89(3):211–215. <https://doi.org/10.1111/ans.14732>.
39. Zhang JX, Li P, Chen Z, Lin H, Cai Z, Liao W, Pan Z. Impact of liver fibrosis score on prognosis after common therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer*. 2020;20:556. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07051-5>.
40. Atta HM. Reversibility and heritability of liver fibrosis: Implications for research and therapy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5138–5148. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5138>.
41. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology*. 2022;75(2):473–488. <https://doi.org/10.1002/hep.32285>.
42. Atta H, El-Rehany M, Hammam O, Abdel-Ghany H, Ramzy M, Roderfeld M et al. Mutant MMP-9 and HGF gene transfer enhance resolution of CCl4-induced liver fibrosis in rats: role of ASH1 and EZH2 methyltransferases repression. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112384>.
43. Iimuro Y, Nishio T, Morimoto T, Nitta T, Stefanovic B, Choi SK et al. Delivery of matrix metalloproteinase-1 attenuates established liver fibrosis in the rat. *Gastroenterology*. 2003;124(2):445–458. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50063>.
44. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303–1313. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33023>.
45. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):105–117. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50013>.
46. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest*. 2007;117(3):539–548. <https://doi.org/10.1172/JCI30542>.
47. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008;134(4):657–667. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.049>.
48. Liu X, Xu J, Brenner DA, Kisseleva T. Reversibility of Liver Fibrosis and Inactivation of Fibrogenic Myofibroblasts. *Curr Pathobiol Rep*. 2013;1(3):209–214. <https://doi.org/10.1007/s40139-013-0018-7>.
49. Guo M, Wang Z, Dai J, Fan H, Yuan N, Gao L et al. Glycyrrhizic acid alleviates liver fibrosis in vitro and in vivo via activating CUGBP1-mediated IFN-γ/STAT1/Smad7 pathway. *Phytomedicine*. 2023;112:154587. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154587>.
50. Chen LP, Wu XQ, Zhang ZL, Wang L, Zhang F, Zheng SZ, Kong DS. Evaluate the effect of licorice on anti-liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Food Sci Technol*. 2022;42:e103321. <https://doi.org/10.1590/fst.103321>.
51. Ивашкин ВТ, Бакулин ИГ, Богомолов ПО, Мацеевич МВ, Гейвандова НИ, Корой ПВ и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):34–43. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.
Ivashkin VT, Bakulin IG, Bogomolov PO, Matsiyevich MV, Geyvandova NI, Koroy PV et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.
52. Оковитый СВ, Никитин ИГ. Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(8):92–103. Режим доступа: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2023_Безопасность%20применения%20глицирризиновой%20кислоты%20у%20человека.pdf.
Okovity SV, Nikitin IG. Analysis of the Safety of the Use of Glycyrrhizic Acid in Humans. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(8):92–103. (In Russ.) Available at: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2023_Безопасность%20применения%20глицирризиновой%20кислоты%20у%20человека.pdf.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Мехтиев Сабир Насреддинович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Чернуруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; sabirm@mail.ru

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Чернуруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-гастроэнтеролог, кардиолог, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; olgam-pantera@mail.ru

Берко Олеся Михайловна, врач-гастроэнтеролог, эндоскопист отделения эндоскопии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; berkooleyasa@yandex.ru

Ловицкий Александр Сергеевич, студент лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; sashalovicky1105@yandex.ru

Information about the authors:

Sabir N. Mekhtiev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Physician, Gastroenterology Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Gastroenterologist, Therapist, Cardiologist, Gastroenterology Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; olgam-pantera@mail.ru

Olesya M. Berko, Gastroenterologist, Endoscopist of the Endoscopic Department, North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; berkoolesya@yandex.ru

Aleksandr S. Lovitskiy, Student, Faculty of Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; sashalovicky1105@yandex.ru