

# Włóknienie wątroby – strategie leczenia

Joanna Górka-Dynysiewicz, Jolanta Zuwała-Jagiełło, Maria Warwas

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Maria Warwas, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, ul. Szewska 38/39, 50-139 Wrocław, e-mail: warwas@biochfarm.am.wroc.pl

## Patomechanizm włóknienia wątroby

Większość powikłań w przebiegu przewlekłych chorób wątroby jest konsekwencją zaawansowanego włóknienia, prowadzącego dalej do marskości, a czasem nawet do rozwoju pierwotnego raka wątroby.

Włóknienie wątroby (ang. *fibrosis*) jest procesem bliznowacenia towarzyszącym wszystkim przewlekłym chorobom tego narządu, niezależnie od ich etiologii. Jest to złożony proces, który angażuje wiele komórek zatok wątrobowych (sinusoidalnych) oraz charakteryzuje się zaburzeniem budowy i składu macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix, ECM*).

Aktywacja komórek gwiazdzistych (ang. *hepatic stellate cells, HSC*), proces złożony oraz ściśle zaprogramowany, zapoczątkowuje i towarzyszy przebiegowi włóknienia. Polega on na przemianie spoczynkowych HSC, odpowiedzialnych również za magazynowanie retinoidów (witamina A), w proliferujące, kurczliwe miofibroblasty. Wczesne zmiany w obrębie komórki, określane mianem inicjacji procesu włóknienia, dotyczą ekspresji genów i modyfikacji fenotypu, czynią HSC wrażliwymi na cytokiny i lokalne stymulatory. Indukcja nieaktywnych genów jest odpowiedzią na stan zapalny, uszkodzenie hepatocytów i komórek dróg żółciowych oraz zmiany w składzie macierzy zewnątrzkomórkowej. Reakcją komórki na inicjację jest utrwalenie i wzmocnienie ujawnionego fenotypu poprzez nasilenie ekspresji czynników wzrostu. Aktywacja HSC jest wynikiem auto- i parakrynej stymulacji, natomiast jej utrwalenie jest ciągłym i dynamicznym procesem [1, 2].

Zmiany w komórkach gwiazdzistych skutkują oddziaływaniem parakrynnym z komórkami sąsiadującymi (np. komórkami sinusoidalnymi, komórkami Kupffera, leukocytami, limfocytami). Komórki sinusoidalne mogą brać udział w aktywacji HSC przez syntezę fibronektyny lub przez aktywację latentnego transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (ang.

**Liver fibrosis – therapeutic strategies** · Liver fibrosis represents the wound healing response to all forms of chronic liver injury. This paper reviews recent discoveries relating to the cellular and molecular mechanism that regulate fibrogenesis and the efficacy of the main treating strategies, such as: removal of stimulus injury, suppression of hepatic inflammation, down-regulation of hepatic stellate cells activation, promotion of extracellular matrix degradation and hepatic stellate cells apoptosis.

**Keywords:** liver, fibrosis, therapy.

© Farm Pol, 2010, 66(2): 101-105

*transforming growth factor beta, TGF- $\beta$* ). Komórki Kupffera stymulują syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej i proliferację HSC na skutek interakcji z cytokinami oraz pośrednimi produktami peroksydacji lipidów i reaktywnymi formami tlenu (ang. *reactive oxygen species, ROS*). Przykładowo TGF- $\beta$  generowany przez komórki Kupffera stymuluje syntezę ECM, a same komórki generują ROS np. tlenek azotu (ang. *nitric oxide, NO*) [3, 4]. Z drugiej strony, ROS wytwarzane wewnątrz komórek gwiazdzistych, a następnie uwalniane do środowiska zewnętrznego także je aktywują i stymulują syntezę kolagenu. Natomiast tlenek azotu równoważy efekt pobudzenia proliferacji i migracji HSC [5].

W przebiegu uszkodzenia wątroby leukocyty wraz z komórkami Kupffera generują substancje wpływające na stan czynnościowy HSC. Napływ leukocytów pokrywa się z pojawieniem się markerów aktywacji HSC. Neutrofile są źródłem znacznych ilości ROS i NO o antagonistycznym wpływie na syntezę kolagenu [3].

Limfocyty T pomocnicze – Th (ang. *T helper cells*), wykazujące ekspresję receptora CD4 (ang. *cluster of differentiation 4*), rezydują w wątrobie i mają zdolności sekrecyjne. Poprzez syntezę cytokin biorą udział w odpowiedzi immunologicznej gospodarza.

Włóknienie wątroby (ang. *fibrosis*) jest procesem bliznowacenia towarzyszącym wszystkim przewlekłym chorobom tego narządu, niezależnie od ich etiologii. Jest to złożony proces, który angażuje wiele komórek zatok wątrobowych (sinusoidalnych) oraz charakteryzuje się zaburzeniem budowy i składu macierzy zewnątrzkomórkowej.

Wyróżnia się populacje: Th1 i Th2, klasyfikacja ta ma odzwierciedlenie w typie wytwarzanych cytokin. Dla Th1 są to: interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), czynnik martwicy nowotworu- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$* ), interleukina-2 (IL-2) promujące odpowiedź komórkową, zaś dla Th2: interleukina-4 (IL-4), interleukina-5 (IL-5), interleukina-6 (IL-6) oraz interleukina-13 (IL-13), odpowiedzialne za wywołanie odpowiedzi humoralnej. Cytokiny pochodzące z subpopulacji Th1 hamują rozwój komórek Th2 na zasadzie sprzężenia zwrotnego. W ten sposób w organizmie gospodarza na skutek uszkodzenia aktywowana jest jedna z możliwych odpowiedzi: zależna od Th1 lub Th2, nigdy obydwie jednocześnie [4].

Obecnie panuje przekonanie, że włóknienie wątroby ma charakter dynamiczny i istnieje możliwość jego zahamowania a nawet regresji, na co wskazują badania doświadczalne i kliniczne [6–11]. Termin regresja w przypadku badań klinicznych nie oznacza jednak powrotu do fizjologicznego obrazu histologicznego. Wiadomo, że regresja włóknienia nie zawsze jest możliwa ze względu na zaistniałe już skutki nieodwracalnych etapów choroby. Dzieje się tak w przypadku powstania trwałych wiązań międzykolagenowych, podczas długiego narażenia na czynnik szkodliwy. Zbyt duża ilość powstałego kolagenu i innych składników ECM uniemożliwia ich rozkład w wątrobie, w przypadku zaburzenia równowagi między metaloproteinazami a ich tkankowymi inhibitorami [12]. Do regresji włóknienia nie może także dochodzić przy niezdolności przejścia aktywowanych HSC na szlak apoptozy [13].

Jedyną drogą leczenia zaawansowanej marskości wątroby jest transplantacja, dlatego prowadzi się intensywne badania poświęcone strategiom leczenia umożliwiającym spowolnienie włóknienia, czy jego regresję. W oparciu o poznane mechanizmy prowadzące do fibrogenyzy, zaproponowano kilka strategii [6–9], które przedstawiono w pracy. Omówione będą takie strategie, jak: usunięcie czynnika szkodliwego, spowalnianie procesu zapalnego, zahamowanie aktywacji HSC, przyspieszenie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej oraz nasilenie procesu apoptozy komórek gwiaździstych. W pracy podano jedynie wybrane przykłady badań prowadzonych w ostatnim czasie na modelach zwierzęcych czy liniach komórkowych.

**Usunięcie czynnika sprawczego** (wirusów hepatotropowych) oraz przerwanie ekspozycji na substancje hepatotoksyczne (leki, alkohol) jest podstawową i jedną z najskuteczniejszych metod zapobiegania i hamowania włóknienia wątroby. Istnieją doniesienia

o możliwości cofania się marskości pozapalnej w przebiegu przewlekłych zapaleń wirusowych typu B i typu C [14] oraz typu D [15], autoimmunologicznego zapalenia wątroby (ang. *autoimmune hepatitis, AIH*) [16], pierwotnej marskości żółciowej (ang. *cirrhosis biliaris prymaria, PBC*), w hemochromatozie i chorobie Wilsona [17, 18].

## Leki przeciwzapalne

### Kortykosteroidy

Są zalecane w terapii pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, a także w leczeniu ostrego zapalenia alkoholowego. U pacjentów z AIH, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie kortykosteroidami zaobserwowano regresję zaawansowanego włóknienia i marskości, w odróżnieniu od pacjentów z alkoholową chorobą wątroby [16, 19].

### IL-10

Również ma działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Przyczynia się do spadku syntezy cytokin prozapalnych: TNF- $\alpha$ , IL-1. Udowodniono skuteczność jej stosowania u pacjentów z zakażeniem wirusem typu HCV, którzy przeszli nieudaną podstawową terapię interferonem- $\alpha$ . Długotrwała terapia IL-10 spowodowała ograniczenie aktywności procesu zapalnego, co zahamowało rozwój procesu włóknienia [20].

### Kolchicyna

Jest alkaloidem roślinnym otrzymywanym z nasion ziemowita jesiennego. Działa niszcząco na wrzeciono kariokinetyczne w czasie mitozy lub mejozy oraz na cytoskielet komórki, poprzez uniemożliwianie polimeryzacji mikrotubul. Jest to proces przypuszczalnie niezbędny do sekrecji kolagenu. Lek ten modyfikuje proces kolagenogenezy hamując konwersję prokolagenu w kolagen, zmniejszając proliferację fibroblastów. Na tej podstawie kolchicyna jest zaliczana do leków antyfibrotycznych. Jej zastosowanie wzbudza jednak kontrowersje. Przeprowadzono próby kliniczne u osób z PBC, marskością kryptogenną i poalkoholowymi chorobami wątroby i stwierdzono poprawę stanu klinicznego jedynie u chorych z PBC. W innych klinicznych badaniach kolchicyna wydłużyła czas całkowitego przeżycia pacjentów z marskością, ale nie zredukowała śmiertelności wśród chorych z przewlekłą chorobą wątroby. Uważa się, że to metabolity kolchicyny mają większą efektywność przeciwwłóknieniową niż sama kolchicyna [21, 22].

### Kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid, UDCA*)

Kwas ten wiąże się z błoną hepatocytów, przez co przypuszczalnie ją stabilizuje i ochrania. Redukuje zapalenie i może mieć korzystny wpływ na fibrogenezę. Zasadność jego stosowania badano

w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby i pierwotnej marskości żółciowej. Nie jest ustalony bezpośredni efekt działania tego kwasu na włóknienie, jednak pacjenci we wczesnym stadium choroby odnoszą korzyści z terapii. Efekt próbny opisywany był na modelu szczurzym z podwiązanyymi przewodami żółciowymi. Regresję włóknienia zaobserwowano u dzieci z postępującą wewnątrzkomórkową cholestazą, natomiast jej brak u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, którzy przyjmowali UDCA [22, 23].

### Penicylamina (3-merkapto-D-walina)

Jest kompleksowym związkiem o działaniu przeciwzapalnym, a także przeciwwłóknieniowym stosowanym w chorobie Wilsona. Nie wykazano jednak pozytywnego efektu działania tego leku u pacjentów z PBC [7, 8].

### Metotreksat

Działanie antyfibrotyczne tego leku było badane u ludzi z PBC, bez szczególnych korzyści w porównaniu z innymi postaciami chorób wątroby, w których prowadziło do zahamowania i regresji włóknienia. Jest używany w kombinacji z kolchicyną jednak jego stosowanie musi być prowadzone przez doświadczonego hepatologa [23].

### Leki hamujące aktywację komórek gwiaździstych

#### Interferony

Duża liczba doniesień potwierdza przeciwwłóknieniowe działanie interferonu, składającego się z 3 głównych izoform:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , różniących się strukturą i działaniem biologicznym. Klasyczna postać interferonu- $\alpha$ , jak również jego forma pegylowana, czyli połączenie z glikolem polietylenowym (ang. *polyethylene glycol*, *PGE*), wykazują większe działanie przeciwwirusowe niż sam interferon- $\gamma$ . Badania u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których początkowo nie było odpowiedzi na leczenie INF- $\alpha$ , pokazały że w późniejszym czasie hamuje on włóknienie, powodując widoczną regresję na etapie wczesnej marskości. Leczenie takie w istotny sposób zmniejsza ryzyko rozwoju marskości i w dalszej perspektywie pierwotnego raka wątroby. Aktualnie w większości ośrodków za leczenie z wyboru uznaje się leczenie pegylowanymi preparatami **IFN- $\alpha$  w połączeniu z rybawiryną** (syntetyczny nukleozydowy analog guanozyny), co przynosi korzystniejsze odległe wyniki leczenia. Skuteczność terapii skojarzonej IFN- $\alpha$  z rybawiryną ocenia się na około 40% w odróżnieniu od 6–15% skuteczności przy leczeniu samym IFN- $\alpha$  u pacjentów uprzednio nieleczonych. Na skuteczność leczenia wpływają przede wszystkim: genotyp wirusa i poziom wirerii, płeć, wiek, czas trwania

zakażenia, zaawansowanie procesu chorobowego, wyrażone stopniem włóknienia oraz prawdopodobnie genetyczne predyspozycje leczonego [24].

Wykazano, że INF- $\gamma$  jest specyficznym inhibitorem syntezy składników ECM, zmniejsza on syntezę kolagenu typu I i IV, jak również powoduje wzrost ekspresji fibronektyny w aktywnych HSC oraz działa antyproliferacyjnie na fibroblasty [11]. Poważnym ograniczeniem stosowania INF- $\gamma$  jest działanie immunostymulujące oraz nefrotoksyczne (indukcja nadciśnienia tętniczego nerkopochodnego). U większości chorych w trakcie terapii występują także objawy grypopodobne [14, 24, 25].

### Przeciwutleniacze (antyoksydanty)

Stres oksydacyjny odgrywa bardzo ważną rolę w uszkodzeniu komórek wątroby, aktywacji HSC, a także w stymulacji powstawania produktów macierzy zewnątrzkomórkowej, dlatego duża grupa przeciwutleniaczy posiada potencjał przeciwwłóknieniowy.

#### $\alpha$ -tokoferol

Badania nad skutecznością przeciwutleniacza, jakim jest witamina E, przeprowadzane były zarówno na modelach zwierzęcych, jak i na ludziach. Byli to pacjenci zakażeni wirusem typu HCV, którzy nie odpowiedzieli na terapię interferonem- $\alpha$ . Okazało się, że  $\alpha$ -tokoferol hamuje aktywację komórek gwiaździstych, ale nie wpływa na proces włóknienia [8]. Badania z udziałem pacjentów z umiarkowanym alkoholowym zapaleniem wątroby wykazały, że chociaż witamina E redukuje stężenie kwasu hialuronowego, to nie wpływa na zmiany w strukturze kolagenu typu III. Zastosowanie terapii tym antyoksydantem u pacjentów z zaawansowanym poalkoholowym zapaleniem wątroby nie dawało żadnych efektów [26, 27].

### Polienylofosfatydylocholina

Jednym z leków stworzonych na bazie wielonienasyconej fosfatydylocholiny (ang. *polyunsaturated phosphatidylcholine*, *PPC*) jest Essentiale forte – sojowy ekstrakt fosfolipidów o działaniu hepatoprotekcyjnym. Lecytyna stanowiąca 74% preparatu, dobrze wchłania się po podaniu doustnym i ulega wbudowaniu do błon biologicznych, zwiększając ich płynność i pobudzając transport aktywny. Mechanizm działania leku związany jest głównie ze stabilizacją błon hepatocytów i tym samym z nieswoistym oddziaływaniem chroniącym komórki wątroby przed toksynami, np. alkoholem etylowym, lekami hepatotoksycznymi. Podawanie polienylofosfatydylocholiny prowadzi nie

Obecnie panuje przekonanie, że włóknienie wątroby ma charakter dynamiczny i istnieje możliwość jego zahamowania a nawet regresji, na co wskazują badania doświadczalne i kliniczne. Termin regresja w przypadku badań klinicznych nie oznacza jednak powrotu do fizjologicznego obrazu histologicznego.

Jedyną drogą leczenia zaawansowanej marskości wątroby jest transplantacja, dlatego prowadzi się intensywne badania poświęcone strategiom leczenia umożliwiającym spowolnienie włóknienia, czy jego regresję. W oparciu o poznane mechanizmy prowadzące do fibrogenyzy, zaproponowano kilka strategii: usunięcie czynnika szkodliwego, spowalnianie procesu zapalnego, zahamowanie aktywacji HSC, przyspieszenie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej oraz nasilenie procesu apoptozy komórek gwiazdzystych. W pracy podano jedynie wybrane przykłady badań prowadzonych w ostatnim czasie na modelach zwierzęcych czy liniach komórkowych.

tylko do zwiększenia ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach biologicznych, ale i pobudza aktywność lipazy lipoproteinowej, przyspieszającej metabolizm VLDL (lipoprotein o bardzo małej gęstości). Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że PPC jest pomocna w leczeniu zarówno alkoholowego stłuszczenia wątroby, jak i zapalenia o etiologii wirusowej lub autoimmunologicznej [10].

### Sylimaryna

Zawiera następujące substancje czynne: sylibilinę, sylibininę, sylidiominę i sylichrystynę, jak też zespół witamin: B1, B2, B6 i PP – wspomagających czynności wątroby. Jest otrzymywana z ostropestu plamistego (*Silybum marianum*), chroni komórki wątroby atakowane przez wirusy i toksyny. Preparat ma właściwości przeciwutleniające, zwiększa zdolności regeneracyjne wątroby. Istnieją sprzeczne doniesienia o skuteczności stosowania tego leku. Badania na gryzoniach dowiodły skuteczności stosowania ekstraktu i zahamowanie procesu włóknienia. Niektórzy autorzy podają, że u pacjentów nadużywających alkoholu przyjmowanie preparatu zmniejszyło śmiertelność, a także zahamowało włóknienie w jego początkowym stadium [10].

**N-acetylocysteina, resweratrol, S-adenozyl-L-metionina, glutation** i inne – to również leki o działaniu antyoksydacyjnym, hamujące aktywację HSC. Chronią hepatocyty przed apoptozą. Osłabiają włóknienie wątroby wywołane eksperymentalnie. Korzystny wpływ wymienionych preparatów wykazano u pacjentów z zapoczątkowaną marskością poalkoholową i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby [8].

Potencjał do leczenia włóknienia wykazują także: **antagoniści angiotensyny II**, np. losartan [8, 10].

### Inne związki

Synteza kolagenu hamowana była również m.in. przez: **czynnik wzrostu hepatocytów** (ang. *hepatocyte growth factor, HGF*), **antagonistę TGF-β**. Skuteczność stosowania tych leków u ludzi nie jest dokładnie poznana i może wiązać się z występowaniem objawów niepożądanych [10].

### Leki przyspieszające degradację macierzy zewnątrzkomórkowej i indukcję apoptozy

Mechanizmem odpowiedzialnym za remisję włóknienia na etapie nadmiernego nagromadzenia się składników ECM jest najczęściej zwiększona

aktywność kolagenolityczna. Włókna kolagenowe typu I i III są degradowane przez enzymy proteolityczne – metaloproteinazy-1, -8, -13 macierzy zewnątrzkomórkowej. W trakcie regresji procesu włóknienia aktywność metaloproteinaz rośnie w wyniku zahamowania ekspresji ich tkankowego inhibitora **TIMP-1** (ang. *tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1*) [28]. Zwiększona ekspresja metaloproteinaz w modelu zwierzęcym włóknienia wykazała, że składniki ECM mogą zostać zresorbowane [2]. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciw TIMP-1 i terapii genowej pozytywnie wpłynęło na przyspieszenie obumarcia wątrobowych miofibroblastów. Podczas częściowej degradacji włókien kolagenowych zachodzi zmiana oddziaływań pomiędzy aktywowanymi HSC a macierzą zewnątrzkomórkową, stan ten indukuje proces apoptozy [12].

Apoptozę aktywowanych HSC ma inicjować proces regresji włóknienia wątroby, gdyż usuwa komórki odpowiedzialne na syntezę ECM oraz TIMP. Najlepiej poznane zostało działanie **gliotoksyny** (metabolitu grzybów) na modelu szczurzym. Związek indukuje apoptozę aktywowanych HSC przez uwalnianie mitochondrialnego cytochromu c, aktywację kaspazy-3 oraz zużycie ATP [29].

Innym badanym czynnikiem jest **kurkumina**, żółty barwnik (polifenol) z kłącza ostyżu, która obniża stężenie  $\gamma$ -receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów typu gamma – **PPAR $\gamma$**  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ).

Także hamowanie aktywności lizosomalnych **ka-tepsyn B i D**, uczestniczących w aktywacji HSC, mogłyby w przyszłości stanowić cel leczenia włóknienia wątroby [30].

### Podsumowanie

W ostatnich latach poczyniono bardzo duże postępy w poznaniu patomechanizmu włóknienia i marskości wątroby. Na tej podstawie zaczęto sugerować możliwość regresji tych procesów i zaproponowano liczne strategie leczenia. Dokładny przegląd wszystkich badanych strategii przedstawiono w pracach zbiorczych [6–11], zaś w niniejszym opracowaniu ograniczono się do najistotniejszych. Aktualnie jedyną skuteczną i udowodnioną strategią u ludzi jest usunięcie czynnika sprawczego, co jest teoretycznie proste w przypadku włóknienia poalkoholowego przy współpracy pacjenta, ale nie zawsze możliwe do osiągnięcia w przypadku zakażenia wirusami (typu B i typu C). Wyzwaniem dla badaczy wciąż pozostaje opracowanie skuteczniejszych niż aktualnie metod wykrywania wczesnych zmian związanych z włóknieniem wątroby. Wcześniejsze wdrożenie terapii to większe prawdopodobieństwo jej sukcesu.

Otrzymano: 2009.10.23 · Zaakceptowano: 2009.11.20

## Piśmiennictwo

- Wynn T. A.: Cellular and molecular mechanism of fibrosis. *J. Pathol.* 2008, 214(2): 199–210.
- Friedman S. L.: Hepatic fibrosis – overview. *Toxicology.* 2008, 254(3): 120–129.
- Li J.T., Liao Z. X., Ping J., Xu D., Wang H.: Molecular mechanism of hepatic stellate cell activation and antifibrotic therapeutic strategies. *J. Gastroenterol.* 2008, 43(6): 419–428.
- Atzori L., Poli G., Perra A.: Hepatic stellate cell: A star cell in the liver. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009, 41 (8-9), 1639–1642.
- Hines I. N., Wheeler M. D.: Recent advances in alcoholic liver disease III. Role of the innate immune response in alcoholic hepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004, 287(2): G310–314.
- Lebensztejn D. M.: Odwracalność zaawansowanego włóknienia wątroby – możliwości terapeutyczne i biochemiczne monitorowanie procesu chorobowego. *Przegl. Epidemiol.* 2005, 59(2): 535–540.
- Gutkowski K., Pluta A.: Włóknienie wątroby – możliwości terapeutyczne. *Gastroenterol. Pol.* 2006, 13(3): 203–207.
- Zois C. D., Baltayiannis G. H., Karayiannis P., Tsiianos E. V.: Systematic review: Hepatic fibrosis - Regression with therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008, 28(10): 1175–1187.
- Douglas A., Wallace K., Korouth M., Barelle C., Porter A. J., Wright M. C.: Targeting liver myofibroblasts: a novel approach in anti-fibrogenic therapy. *Hepatology.* 2008, 47(4): 405–415.
- Rockey D.C.: Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2008, 12(4): 936–962.
- Ismail M. H., Pinzani M.: Reversal of liver fibrosis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2009, 15(1): 72–79.
- Issa R., Zhou X., Constantinou C. M., Fallofield J., Millward-Sadler, Gaca M. D., Sands E., Suliman I., Trim N., Knorr A., Arthur M J., Benyon R. C., Iredale J. P.: Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterol.* 2004, 126(7): 1795–1808.
- Lin Y-L., Lin C-Y., Chi C-W., Huang Y-T.: Study on antifibrotic effects of curcumin in rat hepatic stellate cells. *Phytother. Res.* 2009, 23(7): 927–932.
- Marcellin P.: Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Internat.* 2009, 29(supl. 1): 1–8.
- Farci P., Chessa L., Balestrieri C., Serra G., Lai M.E.: Treatment of chronic hepatitis D. *J. Viral Hepatol.* 2007, 14(supl. 1): 58–63.
- Czaja A.J.: Current and future treatment of autoimmune hepatitis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009, 3 (3), 269–191.
- Hammel P., Couvelard A., O'Toole D., Ratouis A., Sauvanet A., Flejou J.F., Degott C., Belghiti J., Valla D., Ruszniewski P., Levy P.: Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344(6): 418–423.
- Ekong U. D., Melin-Aldana H., Whittington P. F.: Regression of severe fibrotic liver disease in 2 children with neonatal hemochromatosis. *Periatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008, 46(3): 329–333.
- Tome S., Lucey M. R. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004, 19 (7), 707–714.
- Zhang L. J., Wang X. Z.: Interleukin-10 and chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12 (11), 1681–1685.
- Bhat A., Naguwa S. M., Cheema G. S., Gershwin E.: Colchicine revisited. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009, 1173 (Contemporary Challenges in Autoimmunity), 766–773.
- Kaplan M. M., Cheng S., Price L. L., Bonis P. A.: A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: ten-year results. *Hepatology.* 2004, 39(4): 915–923.
- Silveira M. G., Lindor K. D.: Treatment of biliary cirrhosis: Therapy with choleretic and immunosuppressive agents. *Clin. Liver Dis.* 2008, 12(2): 425–443.
- Karpińska E., Wawrzynowicz-Syczewska M., Jurczyk K., Morońska I., Urbanowicz W., Boroń-Kaczmarek A.: Skuteczność skojarzonego leczenia interferonem z rybawiryną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C zależnie od stopnia włóknienia oraz aktywności enzymów wątrobowych. *Wiad. Lek.* 2005, 58(11–12): 616–621.
- Pockros P.J.: Antifibrotics for chronic hepatitis C. *Clin. Liver Dis.* 2009, 13(3): 365–373.
- Mezey, E., Potter, J. J., Rennie-Tankersley, L.: A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J. Hepatol.* 2004, 40(1): 40–46.
- Stewart S., Prince M., Bassendine M.: A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J. Hepatol.* 2007, 47(2): 277–283.
- Yoshiji H.: Anti-fibrotic therapy: Are the matrix metalloproteinases friends or foes? *Hepatology.* 2009, 49(8): 784–750.
- Hagens W. I., Beljaars L., Mann D. A., Wright M. C., Julien B., Loterstein S., Reker-Smit C., Poelstra K.: Cellular targeting of the apoptosis-inducing compound gliotoxin to fibrotic rat liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 324(3): 902–910.
- Moles A., Tarrats N., Fernandez-Checa J C., Montserrat M.: Cathepsin B and D drive hepatic stellate cell proliferation and promote their fibrogenic potential. *Hepatology.* 2009, 49(4): 1297–1307.