

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ: МЕХАНИЗМЫ И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ**¹А. Т. Фиясь, ²Н. Ф. Василевская, ²Е. Ф. Пищик**¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

В обзоре приведены данные по механизмам развития фиброза при хронических заболеваниях печени с учетом различных механизмов процесса, по влиянию молекулярных, нейротрофических, генетических факторов, цитокинов на процесс фиброобразования. Приведены современные рекомендации по разным вариантам антифибротической и антикоагулянтной терапии с учетом основных этиопатогенетических факторов фиброобразования печени.

Ключевые слова: экстрацеллюлярный матрикс, цитокины, фиброгенез, антикоагулянты.

LIVER FIBROSIS: MECHANISMS AND THERAPY APPROACHES**¹A. T. Fiyas, ²N. F. Vasilevskaya, ²E. F. Pishchik**¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

The review presents the data on the mechanisms of fibrosis development in chronic liver diseases, considering various mechanisms of the process; on the influence of molecular, neurotrophic, genetic factors on the process of fibrosis. Modern recommendations of various options for antifibrotic and anticoagulant therapy are given, taking into account the main etiopathogenetic factors of liver fibrosis.

Keywords: extracellular matrix, cytokines, fibrogenesis, anticoagulants.

Автор, ответственный за переписку:

Александр Тимофеевич Фиясь; Grodno State Medical University; e-mail: gt-kafedra@yandex.ru

Corresponding author:

Aleksandr Fiyas (corresponding author); Grodno State Medical University; e-mail: gt-kafedra@yandex.ru

Для цитирования:

Фиясь, А. Т. Фиброз печени: механизмы и методы терапии / А. Т. Фиясь, Н. Ф. Василевская, Е. Ф. Пищик // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С. 127-134. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-127-134>

For citation:

Fiyas AT, Vasilevskaya NF, Pishchik EF. Liver fibrosis: mechanisms and therapy approaches. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2):127-134. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-127-134>

Введение

Фиброз печени – динамический процесс, который развивается при хронических поражениях печени и проявляется нарушением баланса между синтезом и распадом протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ), что приводит к аномальной пролиферации и накоплению фиброзной рубцовой ткани в печени. В целом фиброз печени начинается со стимуляции клеток иммунного воспаления к секреции цитокинов, факторов роста и других молекул активации. Эти факторы воздействуют на звездчатые клетки печени (HSCs), активируя ими синтез коллагена, эластина, гликопротеинов типа фибронектина и протеогликанов. Отложение этих аномальных веществ между портальными миофибробластами и клетками эпителиальной мезенхимальной ткани приводит к образованию ЕСМ, нефункционирующей соединительной ткани в печени с последующим нарушением коллагенолиза [1]. В целом гомеостаз зависит от баланса между матриксными металлопротеиназами (MMPs) 1, 2, 8 и 13 типов и их тканевыми ингибиторами (TIMPs) 1 и 2 типов. Поскольку TIMP-1 обладает антиапоптотическим эффектом в отношении HSCs, прогрессирование

фиброза коррелирует с повышением ее уровня. Другим фактором для синусоидального ремоделирования и амплификации перicyтов является ангиогенез. ЕСМ может нарушать функцию клеток печени опосредованно при секреции трансформирующего фактора роста β (TGF- β), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста соединительной ткани (CTGF), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [2]. Фиброз печени может быстро прогрессировать в цирроз при наличии повторных эпизодов тяжелого острого алкогольного гепатита, подострого гепатита и фиброзирующего холестаза у пациентов с реинфекцией вирусом гепатита С после трансплантации печени.

Патогенез фиброза печени

Молекулярные основы фиброза печени. Фиброз печени включает активацию HSCs и повышенную экспрессию или повышенную секрецию коллагена, что приводит к избыточному накоплению ЕСМ. HSCs являются перисинусоидальными липоцитами и могут находиться в

«дремлющем» состоянии в нормальной печени и активированном – при ее заболеваниях. «Дремлющие» HSCs являются «звездчатыми» клетками, содержат ретиноиды, триглицериды, холестерол и свободные жирные кислоты, экспрессируют маркеры, характерные для адипоцитов. HSCs экспрессируют активирующий пролиферацию пероксима рецептор- γ (PPAR- γ), нуклеарный рецептор, который обладает антифиброгенным эффектом благодаря ингибированию экспрессии коллагена I типа на уровне транскрипции. Он также регулирует экспрессию TGF- β , HGF, инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и других цитокинов ауто- и паракринным образом при снижении экспрессии рецептора CD95 (активатор апоптоза) синтетазы жирных кислот, и других протеинов [3]. Медиаторы фазы воспаления приводят к фенотипическим изменениям с переходом «дремлющих» HSCs в активированные HSCs с изменением отложения ECM. Избыточный синтез компонентов ECM ведет к повышенной экспрессии α -актина гладкой мускулатуры (α -SMA), изменяет экспрессию кальциевых каналов, что увеличивает входение Ca^{2+} в клетки с повышением их сократимости [4]. В активном состоянии HSCs частично теряют ретиноиды и глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) со снижением экспрессии адипогенных/липидогенных факторов, что приводит к трансдифференцировке HSCs к фенотипу миофибробластов. При этом они являются основными продуцентами протеинов ECM, а именно коллагена типа I и типа III [1].

На рисунке 1 представлены основные механизмы активации звездчатых клеток под влиянием разных факторов, вызывающих их пролиферацию и превращение в миофиброб-

ласт-подобные клетки с развитием фиброзирования печени [5].

В развитии фиброза выделяют две фазы: воспаление и фиброгенез. Медиаторы фазы воспаления приводят к фенотипическим изменениям с переходом «дремлющих» HSCs в активированные HSCs, которые проявляют хемотаксис, мигрируют в очаги воспаления и накапливаются вокруг очагов повреждения. Цитокины, являющиеся митогенами для HSCs, играют для них роль хемоаттрактантов. HSCs могут мигрировать под действием VEGF, PDGF, VCP-1, CXCP4 и CXCR3. Гипоксия также является активатором миграции HSCs, индуцируя HSCs для продукции и секреции VEGF по HIF-1 α варианту. Активированные HSCs экспрессируют белки цитоскелетона, α -SMA, воздействуя на сокращение клеток и на разные белки соединительной ткани, включая коллаген I, III и IV типов. Соотношение эндотелина-1 (ET-1) и оксида азота (NO) регулирует сократительную активность HSCs, при этом ET-1 является ключевым стимулом для сокращения HSCs.

При прогрессировании фиброза матрикс низкой плотности, характерный для здоровой печени, деградирует и замещается избытком нефункционирующей коллагенозной ткани ECM. При генерализованном фиброзе печень содержит примерно в 6 раз больше ECM, чем в норме, включая коллаген I, II и IV типов, фибронектин, ундулин, эластин, ламинин, гиалуронат и протеогликаны. Активированные HSCs также секретируют металлопротеиназы MMP-1, MMP-2, и MMP-3, которые разрушают некоторые компоненты ECM. Однако при фиброзе печени определяется значительное повышение уровня тканевых ингибиторов матриксной MMP-1, способных снижать ее активность, что приводит к накоплению волокон коллагена [6].

В последние годы считается, что центральную роль в фиброзе печени играют миофибробласты (MF) – гетерогенная популяция, включающая печеночные MF, циркулирующие фиброциты и малую фракцию MF из мезенхимальных клеток костного мозга.

На рисунке 2 представлены механизмы развития фиброза при различных заболеваниях печени [7].

Изучение модели печеночного фиброза на трансгенных мышах позволило выявить ключе-

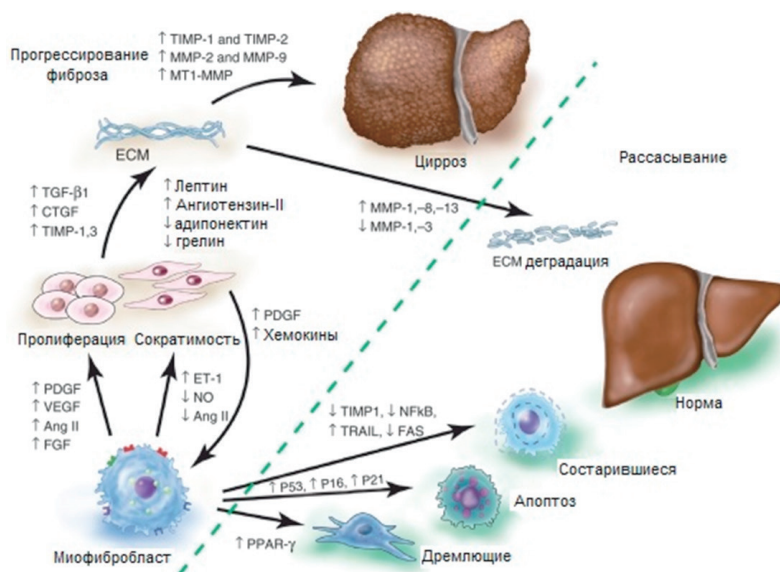


Рисунок 1. – Механизмы активации звездчатых клеток печени [5]
Figure 1. – Mechanisms of hepatic stellate cells activation [5]

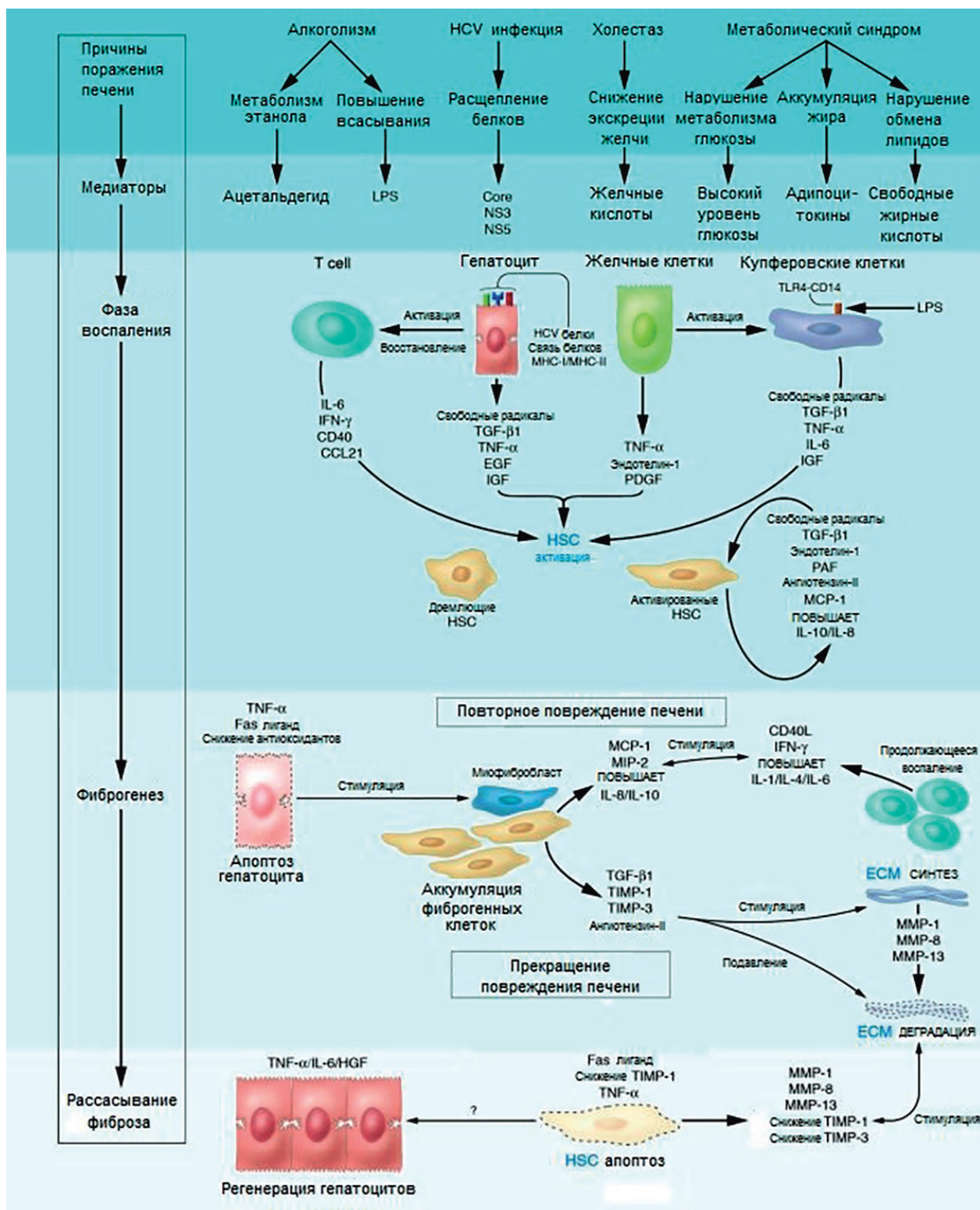


Рисунок 2. – Клеточные механизмы фиброза печени [7]
Figure 2. – Cellular mechanisms of liver fibrosis [7]

вые гены, влияющие на фиброгенез. Гены, регулирующие гепатоцеллюлярный апоптоз и/или некроз, влияют на тяжесть поражений печени и последующий фиброгенез. Гены, регулирующие воспалительный ответ (IL-1 β , IL-6, IL-10,

IL-13, INF- γ , остеопонтин), отвечают за фиброгенный ответ на воспалительный процесс. Гены, обуславливающие генерацию ROS, регулируют воспаление и отложение ECM. Факторы фиброгенного роста (TGF- β 1, FGF), вазоактивные

вещества (ангиотензин II, норадреналин) и адипокины (лектин и адипонектин) отвечают за развитие фиброза. Избыток коллагена при воспалении печени регулируется тканевым ингибитором MMP TIMP-1 и TGF- β 1 [8].

Активация HSCs и фиброзирование контролируется, помимо экспрессии генов, рядом микро-РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов снижением уровня таргетных матричных РНК [9]. Гены метилирования ДНК, экспрессируемые в «дремлющих» HSCs, отвечают за сохранение «дремлющего» фенотипа. При активации HSCs продуцируют ДНК-метил связывающий протеин, который может связывать антифибротические гены и повышать экспрессию гистон метилтрансфераз, что ведет к повышению транскрипции коллагена через TGF- β 1 и TIMP-1.

Цитокины регулируют воспалительный ответ, модулируя фиброгенез. MCP-1 стимулирует фиброгенез; IL-10 и INF- γ оказывают противоположный эффект. TGF- β 1 преобразует HSCs в миофибробласт-подобные клетки, стимулируя синтез протеинов ECM и подавляя его распад. Вазодилаторные субстанции (NO, релаксин) являются антифибротиками, в то время как сосудосуживающие субстанции (норадреналин, эндотелин II) вызывают противоположный эффект. Ангиотензин II локально экспрессируется в пораженных зонах печени и активирует HSCs, индуцируя воспалительный процесс в печени и стимулируя фиброгенное действие активированных HSCs, включая пролиферацию и миграцию клеток, секрецию провоспалительных цитокинов и синтез коллагена. Эти действия в основном обусловлены генерацией ROS посредством нефагоцитарных форм NADPH оксидазы. В обычных условиях эта NADPH оксидаза продуцирует относительно низкий уровень ROS; высокий уровень оксидантов экспрессируется в ответ на цитокины, стимулирующие редокс-сенситивный внутриклеточный путь [10].

Адипокины также участвуют в регуляции фиброгенеза печени. Они являются цитокинами, в основном секретлируемые жировой тканью и в меньшей степени – стромальными клетками. Лептин вызывает фиброгенез и активацию Купферовских клеток, макрофагов и клеток эндотелия путем повышения продукции TGF- β 1. Он модулирует фенотип HSCs через рецептор лептина (OB-R), что ведет к стимуляции Янус-киназы 2 (JAK2) и сигнальной трансдукции и активации транскрипции STAT-3 пути. Лептин частично подавляет PRAF- γ , предохраняя HSCs от активации и поддерживая их в «дремлющем» состоянии. Дефицит лептина может снижать активность норадреналина, что ведет к снижению активности натуральных киллеров (НК), предупреждает освобождение профиброгенных цитокинов и снижает продукцию ECM [11].

Натуральные Т-киллеры (НКТ) ингибируют фиброз печени путем уничтожения активированных HSCs. При воспалении печени НКТ индуцируют апоптоз HSCs посредством действия INF- γ , который напрямую ингибирует активацию HSCs и также амплифицирует цитотоксичность НКТ против HSCs путем обратной регуляции рецептора естественной цитотоксичности (HKG2B) и TNF-относящегося апоптоз индуцирующего лиганда (TRAIL), экспрессируемых НКТ. HSCs на ранних стадиях активации более чувствительны к уничтожению их НКТ, чем «дремлющие» или полностью активированные HSCs, поскольку они слабо продуцируют ретиноиковую кислоту, что является важнейшим фактором в индукции НКТ-активирующих лиганд [12]. Нейтрофилы – важный источник ROS, однако они продуцируют также NO, что снижает влияние супероксида на продукцию коллагена. Тромбоциты, продуцирующие TGF- β 1, PDGF и эпидермальный ростовой фактор (EGF), – важный источник паракриной стимуляции в активации HSCs и фиброгенезе.

Нейрохимические и нейротрофические факторы также участвуют в печеночной фиброгенной функции HSCs. При гепатитах активированные HSCs экспрессируют специфические рецепторы CB1 и CB2, которые являются компонентами эндоканнабиноидной системы, регулирующей фиброгенный каскад. Стимуляция рецептора CB1 индуцирует фиброгенез, стимуляция рецептора CB2 является антифибротической и гепатопротекторной. Повышенная экспрессия данных рецепторов выявлена при фиброзе и при хронических заболеваниях печени [13].

Молекулярная активация HSCs. ROS способны активировать HSCs и стимулировать прогрессирование фиброза. Активированные HSCs имеют повышенную детоксикационную функцию в отношении ROS в сравнении с «дремлющими» HSCs. Повышение уровня глутатиона и перекиси водорода защищают HSCs от вызываемого ROS некроза и апоптоза, соответственно. Поскольку ROS могут активировать путь сигнальной трансдукции и факторы транскрипции, они могут обратно регулировать экспрессию ассоциированных с фиброзом генов в HSCs. Индукция оксидативного стресса гомологами NADPH оксидазы (NOX) может вызывать не только активацию HSCs, но и активацию Купферовских клеток и макрофагов [14]. Фагоцитарная NADPH оксидаза NOX2 экспрессируется в HSCs и ее активация ведет к индукции фиброгенного каскада. Описана также обусловленная ангиотензином II активация NOX1. NOX4 играет важную роль в продукции ROS и активации HSCs. Цитохром P4502E1 (CYP2E1) участвует в активации HSCs посредством продукции ROS. В присутствии клеток, экспрессирующих CYP2E1, повышается продукция коллагена HSCs; антиоксиданты или

ингибиторы CYP2E1 блокируют повышение продукции коллагена [15].

При фиброзе печени имеет место комплексное взаимодействие между разными типами печеночных клеток. Поврежденные гепатоциты освобождают ROS и фиброгенные медиаторы и вызывают миграцию лейкоцитов в очаги воспаления. Апоптоз поврежденных гепатоцитов стимулирует фиброгенное действие миофибробластов печени. Лимфоциты и полиморфноядерные клетки активируют HSCs, которые экспрессируют молекулы клеточной адгезии (ICAM-1) и модулируют активацию лимфоцитов. На фиброзирование влияют разные субпопуляции Т-хелперов, с наиболее активным фиброгенезом ассоциированы Th2. Купферовские клетки играют важную роль в воспалении печени, освобождая ROS, хемокины и профибротические цитокины. При хронических холестатических болезнях (PBC и первичном склерозирующем холангите) эпителиальные клетки стимулируют аккумулированные портальные миофибробласты к отложению коллагена вокруг поврежденных желчных протоков. Коллаген IV типа, фибриноген, урокиназный активатор плазминогена (u-PA) стимулируют HSCs активированными латентными цитокинами типа TGF- β 1. Измененный ECM может быть резервуаром для факторов роста и MMPs.

Антифибротическая терапия при заболеваниях печени

Наибольшее затруднение при разработке антифибротической терапии – отсутствие надежных методик для определения регрессии фиброза в ответ на терапию. В настоящее время для определения стадии фиброза (помимо биопсии печени) чаще применяются неинвазивные методики: определение сывороточных биомаркеров, УЗИ и радиологические методы исследования. Стандартная комбинация сывороточных биомаркеров включает индексы [16]; APRI; Формс индекс; индекс фиброз-4 (FIB-4); (Фиброиндекс); индекс Хью; шкала NFS неалкогольного стеатогепатоза; шкала BAAT. Дополнительные тесты включают: фиброТест, актиТест (параметры фиброТеста с дополнительным определением АЛТ); расширенный тест фиброза печени – ELF; фиброМетер.

Радиологические методы для определения степени фиброза печени включают транзиторную эластографию (фиброскан), магнитно-резонансную эластографию (MRE), акустическое радиационное импульсное исследование (ARFI) и послонную волновую эластографию (SWE).

Варианты специфической антифиброзной терапии включают прямое таргетное воздействие на HSCs, применение ингибиторов синтеза коллагена, антагонистов TGF- β , ингибиторов ростовых факторов соединительной ткани и

антикоагулянтную терапию. Обратное развитие фиброза может быть обусловлено несколькими механизмами: ингибирование активации HSCs, изменение их фенотипа, иммунный клиренс HSCs, апоптоз, индукция перехода в «состарившееся» состояние (антиоксиданты для снижения эффекта ROSs, INF γ , агонисты активации γ -рецептора пероксисом PPAR- γ (пиоглитазон), антагонисты рецепторов ЭТ-1, ингибиторы гистондеацетилазы).

Антагонисты TNF- α (инфликсимаб, этанерцепт, пентоксифиллин) снижают уровень печеночных ферментов и воспалительных цитокинов, включая IL-6. Блокада RAS ингибиторами АПФ может быть эффективной в терапии фиброза печени. Супрессия ROS и NOX-4, которые индуцируются TGF- β 1, также может снижать активацию HSCs [17].

Антагонисты сигнального пути PDGF или VEGF (зорафениб) снижают пролиферацию HSCs. Антифибротиком является гливек; комбинация его с ингибиторами АПФ может быть эффективной. Нилотиниб снижает фиброз, ингибируя PDGF и стимулируемое TGF- β фосфорилирование [18].

IL-30 воздействует на фиброз, связывая активированные HSCs и НКТ, и поэтому является идеальным препаратом для таргетной терапии. Протеин образующего перекись водорода клон-5 (Hic-5) вызывает фокальную адгезию TGF- β 1, нарушая пролиферацию клеток, экспансию ECM, ангиогенез и реструктуризацию сосудов. Экспрессия Hic-5 играет критическую роль в предупреждении фиброза при повышении TGF- β 1 [19]. Кроме модулирования HSCs, некоторые препараты напрямую нарушают синтез коллагена и количество α -SMA положительных клеток, что приводит к редукции фиброза.

Экспрессия TGF- β 1 может обратно регулироваться антисмысловыми олигонуклеотидами мРНК; возможно блокирование TGF- β моноклональными антителами. Активация рецепторов TGF- β может быть подавлена применением специфических ингибиторов сигнального пути. Можно также предупредить локальную активацию TGF- β интегринами, тропомиозинкиназой (TSP-1) и наноконъюгатами siPHK против TGF- β .

Антикоагулянтная терапия при заболеваниях печени

Взаимодействие воспалительных изменений в печени с коагуляционным каскадом – многофакторный и комплексный процесс. Имеются данные, что профибротическое состояние печени является протромботическим и активация коагуляционного каскада играет роль в генерации хронического воспаления печени. Распространенный фиброз ассоциирован с нарушением синтеза всех факторов свертывания, за исклю-

чением синтеза VIII фактора и фактора фон Виллебранда. При этом удлиняется протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); однако оценка данных этих тестов не отражает риска кровотечения при хронических заболеваниях печени. У таких пациентов снижено содержание протеинов С и S, антитромбина, что ведет к повышению генерации тромбина с развитием прокоагулянтного состояния с возможным развитием венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), поскольку тромбин активирует HSCs посредством рецептора активатора плазминогена (PAR-1). При циррозе печени снижен уровень плазминогена, антиплазмина, TAFI, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) [20]. Имеются данные об ускорении фиброобразования у пациентов с мутацией гена протромбина G20210A и фактора V Лейдена; при этом отмечен хороший эффект от антикоагулянтной терапии. Дополнительные факторы риска – операции на органах брюшной полости, инфекционные и воспалительные процессы. При госпитализации таких пациентов с предполагаемой продолжительной иммобилизацией или при предполагаемом оперативном вмешательстве рассматривается вопрос о профилактической антикоагулянтной терапии с учетом данных шкалы Padua [21].

У пациентов группы низкого риска рекомендуется выполнение градуированной эластической компрессии – ГЭК). У пациентов группы высокого риска оценивается возможность фармакологической профилактики ВТЭО с учетом риска кровотечения (уровень тромбоцитов, повышение МНО, наличие варикозно-расширенных вен пищевода). При высоком риске кровотечения или противопоказаниях для антикоагуляции рекомендуется выполнение ГЭК. При низком риске кровотечения и отсутствии противопоказаний для антикоагуляции рассматривается применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с повторной оценкой изменения клинического статуса; хотя не ясно, насколько дозы гепаринов, эффективные при непеченочной патологии, будут эффективными у пациентов с фиброзом.

Таблица 1. – Классификация тяжести заболеваний печени (по Child-Pugh)

Table 1. – Child-Pugh classification for severity of liver diseases

Критерии/баллы	1 балл	2 балла		3 балла
Билирубин мкмоль/л	≤34	34-51		≥51
Альбумин г/л	≤25	25-35		≥35
МНО	≤1,7	1,7-2,5		≥2,5
Категории недостаточности	Дабигатран	Аликсабан	Эдоксабан	Ривароксабан
A (5-6 баллов)	Стандартная доза не снижается			
B (7-9 баллов)	Осторожное применение стандартной дозы			Не применять
C (10-15 баллов)	НОАК не применяются			

Применение антагонистов витамина К (АВК) ограничено в связи с непредсказуемостью эффекта. Рассматривается вопрос о применении новых оральных антикоагулянтов (НОАК), однако клинические данные по их применению при циррозе печени ограничены, РКИ по их эффективности и надежности отсутствуют [21]. Исходное удлинение ПВ влияет на первоначальную дозировку АВК в сторону ее уменьшения, вследствие чего пациенты с циррозом получают неэффективную дозу АВК. Целевой интервал МНО 2,0-3,0 у таких пациентов не отражает истинного антикоагулянтного статуса. Классификация тяжести печеночной недостаточности и показания по применению НОАК проводятся согласно критериям Чайлд-Пью (табл. 1).

Суммарные данные по применению антикоагулянтов у пациентов с циррозом печени для профилактики и лечения ВТЭ приведены в таблице 2.

Измерение антифакторной-Ха активности не является достоверным методом оценки антикоагулянтной активности НМГ; более надежно применение теста генерации тромбина. Для профилактики или терапии рекомендуется применение НМГ (но не НФГ). Профилактическая доза эноксапарина (40 мг/день) у пациентов с критериями Чайлд-Пью В/С не повышает риск кровотечения при терапии на протяжении 48 недель в сравнении с группой плацебо. В группе пациентов с префиброзом при исследовании антифибротического эффекта антикоагуляции не выявлено повышения риска кровотечений при применении коротких курсов терапии варфарином. Однако есть потенциальный риск снижения уровня протеинов С и S, антитромбина, что ведет к повышению генерации тромбина с развитием прокоагулянтного состояния с возможным развитием ВТЭО. АВК могут применяться при условии регулярного лабораторного мониторинга. При антикоагуляции необходимо оценить индивидуальное соотношение риск/польза. При варикозе до антикоагуляции необходимо выполнить лигирование варикозных узлов с определенной целью: не допустить развития кровотечения [21].

Выводы

1. В связи с распространенностью патологии печени в популяции с исходом в фиброз уточнение механизмов воспаления и фиброобразования печени имеет большое значение в выборе методов диагностики и вариантов терапии.

2. В патогенезе фиброза печени наиболее значимым является уточнение молекулярных основ фиброобразования с учетом роли иммунных механизмов, цитокинов, нейрохимических

Таблица 2. – Антикоагулянты в профилактике ВТЭ при циррозе печени

Table 2. – Anticoagulants VTE prophylaxis in patients with liver cirrhosis

Препарат	Мониторинг	Осложнения	Перипроцедуральная терапия
НФГ	АЧТВ; допустимо удлинение терапевтического интервала в 1,5-2,5 раза выше нормы. Снижение АТ-III у пациентов с циррозом печени может вызвать ложное снижение показателей АЧТВ	Повышение чувствительности антикоагулянтного ответа. Повышение риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении	Прекратить введение за 4 часа до процедуры. Продолжить не ранее 24 часов после выполнения процедуры
Эноксапарин, тинзапарин	Можно применять определение антифакторной Ха активности	Повышение чувствительности антикоагулянтного ответа	Прекратить введение за 12 часов до процедуры. Продолжить не ранее 24 часов после выполнения процедуры
Варфарин	Удерживать МНО в интервале 2,0-3,0 с учетом особенностей МНО при циррозе	Нет специфических осложнений при циррозе печени	Прекратить прием за 5 дней до процедуры. Бриджинг с гепарином при отдельных показаниях для АВК. Прием продолжить не ранее 12 часов после процедуры при наличии полного гемостаза
Дабигатран	Ограниченные данные по применению при циррозе печени	Повышение чувствительности антикоагулянтного ответа	Нет обоснованных рекомендаций
Ривароксабан, аписабан	Ограниченные данные	Повышение чувствительности	Нет обоснованных рекомендаций

и нейротрофических факторов, межклеточных взаимодействий и механизмов активации звездчатых клеток.

3. Для выбора варианта антифибротической терапии необходимо применение методик обследования, позволяющих оценить функциональное и морфологическое состояние печени. В таргетной антифибротической терапии перспективным видится применение препаратов новых классов (интерлейкинов, ингибиторов тирозинкиназ, антагонистов фактора некроза опухоли), ингибирующих активацию звездчатых клеток и синтез коллагена, индуцирующих их апоптоз и переход в «состарившееся» состояние.

4. Антикоагулянтная терапия применяется при синдроме Бадд-Киари (НМГ с переходом на варфарин без указания времени окончания), остром нецирротическом тромбозе портальной вены (НФГ или НМГ в терапевтических дозах с переходом на варфарин), при внепеченочной обструкции портальных вен (длительная антикоагуляция в профилактических дозах). Антикоагулянтная терапия при идиопатической нецирротической портальной гипертензии в целом не рекомендуется и предусматривается только при наличии протромботических ситуаций или у пациентов при наличии тромбоза печеночной вены [20].

References

- Ahmad A, Ahmad R. Understanding the Mechanism of Hepatic Fibrosis and Potential Therapeutic Approaches. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(3):155-167. doi: 10.4103/1319-3767.96445.
- Wight TN, Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(6):G950-G955. doi: 10.1152/ajpgi.00132.2011.
- Seile R, Di Rosso P, Dudas J, El-Armouche H, Sebb H, Eisenbach C, Neubauer K, Ramadori G. IGF-1 induces DNA synthesis and apoptosis in rat liver hepatic stellate cells (HSC) proliferation in rat liver myofibroblasts (rMF). *Lab Invest.* 2004;94:1037-1049.
- Gassuli X, Bataller R, Gines P, Sancho-Bru P, Nicolas JM, Gorbic MN, Ferrer E, Badia E, Gual A, Arroyo V, Rodes J. Human myofibroblastic hepatic stellate cells expressed Ca²⁺ activated K⁺ channels that modulate the effects of endothelin-1 and nitric oxide. *J Hepatol.* 2001;35:739-748. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00198-2.
- Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(6):391-417. doi: 10.1177/175683X11413002.
- Iredale P, Benyan RC, Pickering J, McCulien M, Northrop M, Pawley S, Hoveii C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of fat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Investig.* 1998;102(3):538-549. doi: 10.1172/JCI101018.
- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Investig.* 2005;115(2):209-218. doi: 10.1172/jci20054248.
- Nie QH, Duan GR, Lou XD, Xie YM, Luo H, Zhou YX, Pan BR. Expression of TIMP-1 and TIMP-2 in rats with hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(1):86-89. doi: 10.3748/wjg.v10.i1.86.
- Lakner AM, Stenerwald NM, Walling TI, Chosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effect of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology.* 2012;56(1):300-310. doi: 10.1002/hep.25613.
- Wheeler VD, Kono H, Yin M, Nakagami M, Uesugi T, Arteel GE, Gabele E, Rysyn I, Yamashina S, Froh M, Adachi Y, Limuro Y, Bradford BU, Smutney OM, Connor HD, Mason RP, Goyert SM, Peters JM, Gonzalez FJ, Samulski RJ, Thurman RG. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease. *Free Radic Biol.* 2001;31(12):1544-1549. doi: 10.1016/S0891-5849(01)00748-1.
- Li Z, Oben JA, Yang S, Stafford EA, Soloski MJ, Thomas SA, Diehl AM. Norepinephrine regulates hepatic innate immune system in leptin-deficient mice with nonalcohol-

- ic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;40(2):434-441. doi: 10.1002/hep.20320.
12. Gao R, Radaeva S, Park O. Liver natural killer T-cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases. *J Leukos Biol*. 2009;86(3):513-528. doi: 10.1189/JLB.0309135.
 13. Mallat A, Teixeira-Clerc E, Letersztain S. Cannabinoid signaling and liver therapeutic. *J Hepatol*. 2013;59(4):891-896. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.032.
 14. Elpek GO. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7250-7276. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7260.
 15. Lin T, Wang P, Cong M, Xu Y, Jia J, You H. The CYP2E1 inhibitor DDC up-regulates MMP-1 expression in hepatic stellate cells via an ERK1/2 and Akt-dependent mechanism. *Bioch Rep*. 2013;33(3):e00041. doi: 10.1042/BSR20130033.
 16. Cheng JY-K, Wong GL-H. Advances in the diagnosis and treatment of liver fibrosis. *Hepatoma Res*. 2017;3:156-169. doi: 10.20517/2394-5079.2017.27.
 17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179-201. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
 18. Wang Y, Gao J, Zhang D, Zhang J, Ma J, Jiang H. New insights into antifibrotic effects of sorafenib on hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):132-144. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.027.
 19. Wu JR, Hu CT, You RI, Pan SM, Cheng CC, Lee MC, Wu CC, Chang YJ, Lin SC, Chen CS, Lin TY, Wu WS. Hydrogen peroxide inducible clone-5 mediates reactive oxygen species signaling for hepatocellular carcinoma progression. *Oncotarget*. 2015;6(32):32526-32544. doi: 10.18632/oncotarget.5322.
 20. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2017;66(6):1313-1324. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.006.
 21. Bogari H, Patanwala AE, Cosgrave R, Katz M. Risk assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res*. 2014;134(6):1220-1223. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.031.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах:

Александр Тимофеевич Фиясь; Grodno State Medical University; e-mail: gt-kafedra@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7551-022x

Наталья Феодосьевна Василевская; Гродненская университетская клиника; ORCID: 0000-0001-9345-7373

Екатерина Федоровна Пищик; Гродненская университетская клиника; ORCID: 0000-0002-1392-3846

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Aleksandr Fiyas; Grodno State Medical University; e-mail: gt-kafedra@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7551-022x

Vasileuskaya Natalia; Гродненская университетская клиника; ORCID: 0000-0001-9345-7373

Pishchik Katsiaryna; Grodno university hospital; ORCID: 0000-0002-1392-3846

Поступила: 30.08.2019

Принята к печати: 02.10.2019

Received: 30.08.2019

Accepted: 02.10.2019