



РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА И КОАГУЛОПАТИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет), г. Москва,

Российская Федерация

Портальная гипертензия представляет собой наиболее грозное осложнение хронических заболеваний печени. К нему приводят три тесно связанных между собой процесса: персистирующее воспаление, фиброз и патологический ангиогенез. Ряд исследований показал, что антиангиогенная терапия позволяет предотвратить прогрессирование цирроза и портальной гипертензии. Последние работы говорят о том, что роль ангиогенеза в прогрессировании фибротических изменений и их реорганизации сложна и неоднозначна. Большое внимание уделяется синусоидальному ангиогенезу и перисинусоидальному фибролизису, их вкладу в уменьшение внутрипеченочного сопротивления и компенсации портальной гипертензии. На протяжении многих лет основным проявлением нарушений коагуляции у пациентов с циррозом печени считали геморрагические осложнения, однако у 16-23% больных встречается тромбоз вен портальной системы. В настоящее время цирроз печени рассматривают как протромботическое состояние, которое требует проведения тщательной диагностики и лечения. Имеются данные, согласно которым больные циррозом, принимающие антикоагулянты, имеют меньший риск развития кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и реже переходят в декомпенсированную стадию. Однако результатов проведенных на сегодняшний день клинических исследований недостаточно для формирования четких показаний к медикаментозному и хирургическому лечению тромботических осложнений у больных циррозом печени, в связи с чем данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, ангиогенез, реорганизация фиброза, коагуляционные свойства крови, гиперкоагуляция

Portal hypertension is the most dangerous complication of chronic liver diseases. There are three closely related processes leading to this: inflammation, fibrosis and pathological angiogenesis. A number of studies showed that antiangiogenic therapy prevents the progression of cirrhosis and portal hypertension. Recent studies suggest that the role of angiogenesis in the progression of fibrotic changes and their reorganization is complex and ambiguous. Such processes as sinusoidal angiogenesis and perisinusoidal fibrolysis, their contribution to the reduction of intrahepatic resistance and compensation of portal hypertension are discussing. Historically, hemorrhagic complications have been considered the main manifestation of coagulation disorders in patients with liver cirrhosis, however, portal vein thrombosis occurs in 16-23% of cirrhosis patients. Currently, liver cirrhosis is considered as a prothrombotic condition that requires careful diagnosis and the corrective drug therapy. It was that patients with cirrhosis taking anticoagulants have a lower risk of bleeding from varicose veins of esophagus and are less likely to become decompensated. However, there are not enough results of clinical studies to form clear indications for drug and surgical treatment of thrombotic complications in liver cirrhosis, therefore this question requires further investigation.

Keywords: portal hypertension, liver cirrhosis, angiogenesis, fibrosis reorganization, coagulation blood properties, hypercoagulation

Novosti Khirurgii. 2023 Mar-Apr; Vol 31 (2): 146-156
The Role of Angiogenesis and Coagulopathy in Pathogenesis of Portal Hypertension in Liver Cirrhosis
K.S. Russkova, K.F. Chernousov, R.V. Karpova

The articles published under CC BY NC-ND license



Введение

Портальная гипертензия представляет собой симптомокомплекс, обусловленный повышением давления в системе воротной вены. Наиболее распространенная печеночная форма портальной гипертензии является грозным осложнением хронических заболеваний печени, возникающим в результате увеличения внутрипеченочного сосудистого сопротивления [1]. По данным ВОЗ, более 1,96 миллиарда

больных страдают данной патологией, смертность среди них достигает 18,0 на 100 тыс. населения [2].

Портальная гипертензия развивается у 90% больных циррозом печени различной этиологии [1]. Примерно у 50% диагностируют варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), и у 33% – ВРВ желудка. Около 40% пациентов с компенсированным циррозом печени имеют ВРВП, при декомпенсированном циррозе данная патология встречается у 85% больных

[3]. Наличие ВРВ пищевода и/или желудка значительно ухудшает прогноз пациентов, повышая риск летального исхода.

Начиная с конца 19 века велись разработки хирургических методов лечения, направленных на снижение давления в воротной вене и профилактику кровотечений, однако временное улучшение кровотока в портальной системе лишь отодвигает следующий эпизод декомпенсации и не способно устранить причину, которая привела к поражению печени [4]. Единственным радикальным методом лечения печеночной формы портальной гипертензии является трансплантация, однако дефицит донорских органов приводит к тому, что многие больные, особенно с декомпенсированным циррозом, не доживают до операции [5].

Стимуляция регенерации печени позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных циррозом за счет восстановления функциональной активности органа. В работах, проведенных в Клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, показана эффективность внутривенного введения криопреципитата при компенсированной и декомпенсированной стадиях у больных вирусным, токсическим и смешанным циррозом печени [6-9]. Простота выполнения, безопасность и экономическая выгода малоинвазивного метода открывают новые перспективы в лечении портальной гипертензии при циррозе.

Ангиогенез при циррозе печени

Непрерывное изучение механизмов развития цирроза печени позволило понять, что в основе прогрессирования заболевания лежат три связанных между собой процесса: персистирующее воспаление, фиброз и патологический ангиогенез [10]. Ангиогенез – сложный процесс образования новых кровеносных сосудов из ранее существующих. Его основным стимулирующим фактором является гипоксия [11]. Новообразование сосудов – это компенсаторный механизм, направленный на обеспечение оптимального кровоснабжения органов и тканей. Однако синусоидное строение капилляров печени обуславливает особенности ангиогенеза в органе.

Синусоидальные эндотелиальные клетки печени выполняют важные регуляторные функции: поддерживают печеночный гомеостаз, участвуют в регенерации, вазодилатации, обладают противовоспалительными, антитромботическими и антифибротическими свойствами. Они находятся в тесном контакте с кровью

и при поступлении повреждающего фактора по сосудистой системе получают наибольшую функциональную нагрузку. При длительном воздействии патогена фенотип эндотелиоцитов изменяется на профиброгенный: исчезают фенестры, образуется базальная мембрана, т.е. происходит капилляризация синусоидов. Утрачивается контроль синусоидальных клеток над звездчатыми клетками: последние приобретают свойства миофибробластов и бесконтрольно синтезируют компоненты межклеточного матрикса в пространство Диссе, что и является субстратом фибротических, а затем и цирротических изменений печени [12].

При дисфункции синусоидальных клеток нарушаются механизмы, регулирующие диаметр просвета сосудов: снижение синтеза NO приводит к вазоконстрикции в микроциркуляторном русле печени. В системном кровотоке, напротив, наблюдают артериальную вазодилатацию за счет синтезируемых в большом количестве эндогенных вазоактивных веществ (эндоканнабиноиды, нейропептид Y, NO, уротензин II, брадикинин и др.). Впоследствии это приводит к гипердинамическому циркуляторному статусу (увеличение ОЦК, сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, снижение ОПСС). Возрастает приток крови к печени по системе воротной вены, и порочный круг, формирующий портальную гипертензию, замыкается. Интенсификация кровообращения в артериальном русле приводит к усилению артериального ангиогенеза, капилляризации синусоидов и увеличению внутривенного сопротивления. Считается, что основным медиатором артериального ангиогенеза является сосудистый фактор эндотелиального роста VEGF, синтезируемый гепатоцитами, и фактор роста фибробластов FGF, а также медиаторы, как PDGF, EGF и трансформирующий фактор роста D, принимают участие преимущественно в новообразовании сосудов венозной системы [13]. Рассматривая ангиогенез в такой патогенетической связи с декомпенсацией цирроза печени, можно считать замедление или же полное прекращение новообразования патологических сосудов новым подходом в лечении портальной гипертензии [14].

Антиангиогенная терапия

В настоящее время ведется поиск способов воздействия на звенья ангиогенеза с целью предотвращения прогрессирования цирроза печени и его осложнений, наиболее значимым из которых является портальная гипертензия. Одним из первых было изучено влияние на

профиброгенные клетки полусинтетического аналога фумагилина TNP-470, который опосредованно ингибировал патологический ангиогенез [15]. Следующим этапом в исследовании антиангиогенной терапии стали нейтрализующие антитела к рецепторам VEGFR1 и VEGFR2 и ингибиторы тирозинкиназы, такие как сорафениб и сунитиниб. В эксперименте применение последних позволило снизить портальный венозный градиент давления более чем на 20% [16]. Выраженным антиангиогенным эффектом обладают также препараты группы статинов, которые индуцируют в синусоидальных эндотелиоцитах синтез естественного антиангиогенного фактора KLF2, что приводит к снижению давления в воротной вене на 15% [17]. Синтетический аналог соматостатина (октреотид) оказывает ингибирующее действие на синтез факторов роста сосудов VEGF и CD31. Согласно результатам проведенных исследований, препарат более чем на 60% снижает интенсивность ангиогенеза и уменьшает кровоток в портокавальных анастомозах у крыс [18]. Однако антиангиогенный эффект вышеуказанных препаратов изучен лишь на экспериментальных моделях у животных с искусственно индуцированным токсическим циррозом печени. В своих работах W. Kemp и соавт. показали, что неабсорбирующиеся антибиотики (рифаксимин и норфлоксацин) воздействуют на MyD88-белок-опосредованную ангиогенную активность и снижают внутрипеченочную вазоконстрикцию вне зависимости от причины цирроза печени [19]. При изучении действия ингибитора пан-каспазы эмираказана Garcia-Tsao, Bosch и соавт. обнаружили, что уменьшение активности печеночного фактора роста сосудов HVPG коррелирует со снижением давления в воротной вене у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени вирусной, токсической и смешанной этиологии [20].

Несмотря на положительные результаты, многие исследования, направленные на изучение антиангиогенной терапии, ограничены экспериментами на животных. Гепатотоксический эффект ряда препаратов также крайне нежелателен для пациентов с циррозом печени, особенно в декомпенсированной стадии [13]. Дальнейшие исследования показали, что роль ангиогенеза в развитии цирроза не так однозначна. Появляется все больше работ, описывающих положительное влияние ангиогенеза на внутрипеченочный кровоток. Хотя ремоделирование синусоидов и патологический рост сосудов считают ключевыми процессами, усугубляющими фиброз печени, значение

ангиогенеза в реорганизации соединительной ткани остается неясным [21].

Синусоидальный ангиогенез и его роль в реорганизации фиброза печени

Еще в 1998 году J.P. Iredale, R.C. Benyon, J. Pickering и соавт. собрали достаточно данных, доказывающих, что за прогрессирование фибротических изменений печени отвечают активированные звездчатые клетки печени (клетки ИТО), количество и активность которых значительно уменьшается после прекращения воздействия повреждающего фактора (токсические метаболиты, алкоголь, вирусные агенты). Однако ученым не были окончательно ясны механизмы данного процесса, а также причина реорганизации компонентов патологически синтезированного межклеточного матрикса и восстановления физиологической гистоархитектоники органа [22]. Последующие работы были посвящены более детальному изучению функции синусоидальных клеток, их роли в регенерации печени и резорбции соединительной ткани.

Фиброз — это эволюционно закрепившийся механизм ответа на повреждение, регулируемый воспалительными и иммунными механизмами [23]. Хотя фиброз долгое время считали необратимым процессом, в настоящее время его рассматривают как динамический, который может быть подвергнут обратному развитию даже на поздних стадиях. К такому выводу ученые пришли, наблюдая за пациентами с вирусным гепатитом В, у которых элиминация вируса позволила добиться реорганизации фиброза и восстановления гисто-логической картины печени, близкой к норме [24]. Репаративные процессы в печени после прекращения действия повреждающего фактора запускаются в течение нескольких дней. Их наиболее важным регулятором является описанный выше VEGF, который в большом количестве синтезируют регенерирующие гепатоциты, синусоидальные эндотелиоциты и поступающие в печень с портальным кровотоком клетки миелоидного ряда. Гиперэкспрессия синусоидального эндотелиального фактора роста сосудов способствует восстановлению антифибротического фенотипа поврежденных синусоидальных клеток и последующей инактивации клеток Ито, регенерации гепатоцитов с формированием правильной балочной гистологической структуры за счет секреции многочисленных факторов роста (HGF, Wnt2, ангиопоэтин-2, фибронектин А, активин А и др.) [25].

Синусоидальный ангиогенез в соединительнотканых септах является основой реорганизации фиброза. В отличие от артериального и венозного, при синусоидальном ангиогенезе образование новых сосудистых структур происходит из зрелых, функционально активных эндотелиоцитов фенестрированного типа за счет VEGF, активирующего сигнальные пути протеинкиназы G, растворимой гаунилатциклазы и циклического гуанозинмонофосфата. Новообразованные синусоиды принимают участие в дезорганизации участков фиброза, секретируя матриксные металлопротеиназы MMP-2 и MMP-4 (ферменты, расщепляющие соединительнотканые волокна). Эндотелиоциты также осуществляют захват денатурированных цепей α -коллагена посредством маннозных рецепторов, а VEGF снижает секрецию тканевых ингибиторов металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2 [26].

Через фенестры в синусоидных капиллярах в участки фиброзной ткани проникает большее количество нейтрофилов и моноцитов, непосредственно разрушающих компоненты ЭЦМ и синтезирующих металлопротеиназы MMP-12 и MMP-13. Увеличивается количество дендритных клеток и НК-клеток, запускающих апоптоз клеток Ито. В процессе фибролиза принимают участие и другие иммунные механизмы. Местные клетки иммунной системы, ранее участвовавшие в повреждении печеночной ткани, изменяют свой фенотип на репаративный в ответ на регуляторное воздействие новообразованных синусоидальных эндотелиоцитов. В частности, в макрофагах уменьшается экспрессия профибротического LубС и увеличивается экспрессия фибролитических ферментов MMP12 и MMP13, факторов роста, стимулирующих регенерацию печени [27]. Становится очевидно, что ангиогенез лежит в основе не только прогрессирования, но и реорганизации фибротических изменений. Более того, в эксперименте было доказано, что прямое ингибирование ангиогенеза не приводит к уменьшению фиброзной ткани и даже снижает регенеративную активность гепатоцитов [21].

Kantari-Mimoun и соавт., проводя экспериментальную работу, обнаружили связь между повышением концентрации эндотелиального фактора роста VEGF, увеличением количества сосудов в соединительнотканых септах и резорбцией фиброзной ткани. Было отмечено, что прогрессирование фиброза ассоциировано с понижением экспрессии в печени эндотелиального фактора роста [27]. Zhao и соавт. стимулировали синусоидальный ангиогенез

введением в воротную вену лабораторных животных с токсически-индуцированным циррозом мезенхимальных стволовых клеток и клеток-предшественниц эндотелиоцитов костного мозга, которые также принимали участие в перисинусоидальном фибролизисе и регулировали местный иммунный ответ [28]. Chen Li и соавт. полагают, что обладающие антифибротической активностью экзосомы являются точкой приложения всех сигнальных путей и открывают перспективу к управлению фиброгенезом в печени на молекулярном уровне [29].

Предупреждение избыточного отложения ЭЦМ и резорбции его поддающихся протеолизу компонентов играет важную роль в уменьшении внутривеночного сопротивления. В связи с этим поиск способов восстановления физиологического фенотипа синусоидальных эндотелиоцитов и стимуляции перисинусоидального фибролизиса является важной задачей в лечении цирроза печени и портальной гипертензии [30].

Изменение коагуляционных свойств крови у больных циррозом печени

На протяжении многих лет основным проявлением нарушений коагуляции у пациентов с циррозом печени считали геморрагические осложнения, однако в последнее время у таких больных все чаще диагностируют гиперкоагуляционный синдром [31]. В литературе имеется достаточно данных об этиологии и патогенезе геморрагического синдрома у больных циррозом печени, тогда как причины развития тромботических осложнений при данной патологии остаются предметом обсуждения. С одной стороны, дисбаланс между естественными про- и антикоагулянтами на фоне явлений стаза в портальной системе и эндотелиальной дисфункции, обусловленной эндотоксемией, ведет к формированию неполноценных фибрин-мономерных комплексов, из-за которых ламинарный кровоток изменяется на турбулентный [32]. С другой стороны, уменьшение альбуминовой фракции способствует снижению онкотического давления и переходу жидкого компонента крови в интерстициальное пространство, а компенсаторные гиперлипидемия и гиперхолестеринемия приводят к еще большему повышению вязкости, что наряду с замедлением кровотока в воротной вене создает необходимые условия для активации компонентов системы гемостаза, повышая риск развития тромбоза. При этом каждый фактор вносит свой вклад в ком-

плексный механизм нарушения портального кровообращения у пациентов с циррозом [33]. Это позволяет рассматривать цирроз печени как протромботическое состояние, которое требует тщательной диагностики и лечения, направленного на улучшение реологических и коагуляционных свойств крови у больных с поражением печени.

Гиперкоагуляция у пациентов с циррозом печени

При диагностике гиперкоагуляции и у пациентов с циррозом печени встает вопрос о том, является ли это состояние приобретенным (вследствие нарушения белково-синтетической функции органа), или же нарушения системы гемостаза обусловлены какой-либо наследственной патологией. Было выявлено, что наиболее часто встречаемыми являются Лейденская мутация (до 7%) и мутация гена протромбина G20210A (до 5%), а также мутация гена фактора свертывания V, которые в 6 раз увеличивают риск развития тромбоза воротной вены. Однако проведенное исследование не показало корреляции между наличием мутаций и частотой развития тромбозов у пациентов с циррозом печени вне зависимости от этиологии заболевания [34]. Приобретенная гиперкоагуляция является следствием нарушения синтетической функции печени и снижения синтеза как прокоагулянтов (факторов свертывания II, VII, IX и X), так и естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеины С и S, альфа-2-макроглобулин и альфа-1-антитрипсин). При циррозе их уровень активности достигает лишь 30-65% от должного [33].

Первостепенная роль в запуске каскада тромбообразования принадлежит локальной эндотелиальной дисфункции. Последние исследования показали, что у пациентов с циррозом печени токсической, вирусной и смешанной этиологии дисфункция эндотелия сосудов портальной системы обусловлена повышением концентрации токсических продуктов белкового метаболизма, бактериальных экзо- и эндотоксинов в циркулирующей крови. Это происходит из-за дисбаланса в составе кишечной микробиоты и нарушения проницаемости кишечной стенки, что характерно для портальной колонопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом [33, 35]. При печеночной недостаточности дисфибриногенеза вместе с нарушением функции тромбоцитов и недостаточным синтезом факторов свертывания приводят к формированию не-

полноценного, рыхлого сгустка, а продукты фибринолиза не инактивируются ретикулоэндотелиальной системой поврежденной печени и вторично способствуют развитию геморрагических осложнений. Активированные факторы свертывания циркулируют в кровяном русле и даже в низких концентрациях запускают каскад коагуляции. Все больше публикаций свидетельствуют о том, что у больных циррозом печени, особенно в декомпенсированной стадии, имеется склонность к тромбозам, несмотря на гипокоагуляцию по результатам стандартной коагулограммы, при этом не выявлено четкой корреляции между этиологией заболевания и склонностью к тромбообразованию [32]. Формируется крайне нестабильное состояние системы гемостаза, которое способно быстро стать критическим: существует риск развития не только массивных кровотечений, но и жизнеугрожающих тромбозов. По различным данным, частота развития портального тромбоза при циррозе составляет 16-23% [36].

Тромбоэластография в диагностике коагулопатии у больных циррозом печени

Очевидно, что классические тесты (МНО, АЧТВ, ПВ, ПИ, ТВ) оценивают лишь отдельные звенья гемостаза и не способны отразить полную картину изменений, которые происходят в крови у пациентов с циррозом печени. Наиболее чувствительными и информативными являются тромбоэластометрические методы, которые позволяют оценить все компоненты свертывающей системы и структуру кровяного сгустка, что особенно важно при диагностике гиперкоагуляционного статуса у больных циррозом. В своем исследовании А. Labidi и соавт. расценивают ускорение времени свертывания и времени формирования сгустка при низкой его плотности по данным тромбоэластографии (ТЭГ) как защитный механизм в ответ на поступление по системе воротной вены токсических веществ, обладающих провоспалительной активностью. Также они выявили более высокий риск развития кровотечений из ВРВП у пациентов с гиперкоагуляцией на фоне цирроза печени преимущественно вирусной этиологии [37]. Несмотря на достоинства ТЭГ в диагностике нарушений коагуляции, в настоящее время накоплено недостаточно данных, которые позволили бы включить тромбоэластометрические методы в обязательный протокол обследования пациентов, страдающих циррозом. Методом выбора при первичной диагностике тромбоза воротной

вены у таких больных является ультразвуковое исследование. Чувствительность метода достигает 90% при полной окклюзии сосуда и около 50% при частичной, а прецизионность компьютерной томографии с контрастным усилением приближена к 100% [38].

Применение антикоагулянтов в лечении портальной гипертензии у больных циррозом

Последние рекомендации говорят о необходимости назначения антикоагулянтной терапии пациентам с циррозом печени и тромбозом воротной вены [39]. При этом доказательная база собрана только для низкомолекулярных гепаринов и антагонистов витамина К. Препарат, его дозировку и длительность лечения эксперты призывают выбирать индивидуально, особенно при декомпенсированном циррозе. На сегодняшний день нет исследований, которые бы сравнивали эффективность и безопасность различных препаратов при циррозе печени. Однако известно, что больные, принимающие антикоагулянты, имеют значительно меньший риск развития кровотечения из ВРВП, ассоциированного с тромбозом воротной вены, и реже переходят в декомпенсированную стадию [40].

В экспериментальных работах показано, что применение антикоагулянтов способствовало снижению степени фиброза печени по шкале METAVIR. Опосредованное воздействие на тромбин-ассоциированные сигнальные пути способствовало изменению плотности соединительной ткани и снижению внутрипеченочного сопротивления [41]. Было выявлено, что тромбин, кроме гемостатического эффекта, также обладает профиброгенной активностью: совместно с другими сериновыми протеазами он активирует звездчатые клетки печени и стимулирует фиброгенез. Блокировка рецепторов тромбина предотвращает активацию звездчатых клеток и уменьшает выраженность фиброза [42]. Дальнейшее изучение фибролитического действия антикоагулянтов показало их прямое (ингибирование синтеза тромбина — дабигатран) и опосредованное действие (антагонист фактора ХА — ривароксабан), замедляющее переход неактивного тромбиногена в активный тромбин [43]. Однако для безопасного использования данных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени необходимо проведение более крупных клинических исследований.

Ключевой молекулой, стимулирующей регенерацию печени, является фибриноген. В ра-

ботах D. Groeneveld отмечено повышение концентрации фибриногена в микроциркуляторном русле после парциальной резекции печени с последующей ее регенерацией. Тромбогенный потенциал фибриногена в данном случае ингибируется тканевым фактором роста гепатоцитов [44]. Доказано, что внутривенное введение криопреципитата под контролем УЗИ стимулирует упорядоченную регенерацию цирротически измененной печени. Содержащиеся в криопреципитате высококонцентрированный фибриноген, про- и противовоспалительные цитокины способствуют образованию участков паренхимы правильного балочного строения и формированию синусоидов, что улучшает внутривенный кровоток и приводит к снижению портальной гипертензии у больных декомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени токсической, вирусной и смешанной этиологии [6-9].

Заключение

Портальная гипертензия, а именно печеночная ее форма, является результатом комплексных патологических изменений печени и обуславливает высокую летальность у больных циррозом. В результате нарушения метаболизма на клеточном и молекулярном уровнях происходит нарушение равновесия между процессами фиброгенеза и фибролиза, что приводит к структурным изменениям органа, которые до недавнего времени считали необратимыми. Недостаточное количество крупных клинических исследований, посвященных ведению пациентов с циррозом и коагулопатиями, их противоречивые результаты обуславливают необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы. Новые данные открывают возможности для поиска методов, способных предотвратить прогрессирование цирроза печени и портальной гипертензии.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Литературный обзор подготовлен в рамках научно-квалификационной работы (диссертации) на тему: «Миниинвазивная хирургия под контролем УЗИ в диагностике и лечении портальной гипертензии у больных циррозом печени». Авторы не получали финансовой поддержки в виде грантов и со стороны компаний-производителей медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 28;26(40):6111-40. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111
2. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(Suppl 1):S3-S13. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.042
3. Анисимов АЮ, Верткин АЛ, Девятков АВ, Дзидзава ИИ, Жигалова СБ, Затевахин ИИ, Ивашкин ВТ, Кищенко ЕА, Котив БН, Лебезев ВМ, Лопаткина ТН, Маевская МВ, Манукьян ГВ, Моныхов ДВ, Назыров ФГ, Огурцов ПП, Павлов ЧС, Прудков МИ, Хоронько ЮВ, Цициашвили МШ, Чжао АВ, Щерцингер АГ, Шиповский ВН. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [Интернет]. Российское общество хирургов, ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ [доступно 2022 Июнь 08]. Москва, РФ; 2014. 45 с. https://www.mrckb.ru/files/krovotecheniya_iz_varikoznorasshirennykh_ven_pishhevoda_i_zheludka.PDF
5. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports* [Electronic resource]. 2021 [cited 2022 Mar 02]. Available from: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(21\)00092-6/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(21)00092-6/fulltext)
6. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Electronic resource]. 2018. [cited 2022 Mar 02]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278\(18\)31966-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278(18)31966-4)
7. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Карпова РВ, Зенкова КИ. Регенерация печени при циррозе под действием криопреципитата. *Новости Хирургии*. 2017;25(4):350-58. <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2019.1.108>
8. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Карпова РВ. Регенерация цирротической печени кроликов при внутривенном введении криопреципитата. *Бюл Эксперим Биологии и Медицины*. 2012;154(9):384-86.
9. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Карпова РВ. Регенерация печеночной ткани под воздействием криопреципитата и аллопланта. *Хирургия. Журн им НИ Пирогова*. 2015;(7):27-33. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015727-33>
10. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Карпова РВ. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем УЗИ в лечении диффузных заболеваний печени. *Вестн Хирург Гастроэнтерологии*. 2011;(4):4-9.
11. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2012 Feb;32(2):199-13. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x
12. Гарбузенко ДВ. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевт Арх*. 2016;88(2):101-108. doi: 10.17116/terarkh201688101-108
13. Park S, Kim JW, Kim JH, Lim CW, Kim B. Differential Roles of Angiogenesis in the Induction of Fibrogenesis and the Resolution of Fibrosis in Liver. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):980-85. doi: 10.1248/bpb.b15-00325
14. Selicean S, Wang C, Guixh-Muntet S, Stefanescu H, Kawada N, Gracia-Sancho J. Regression of portal hypertension: underlying mechanisms and therapeutic strategies. *Hepatol Int*. 2021 Feb;15(1):36-50. doi: 10.1007/s12072-021-10135-4
15. Wang YQ, Ikeda K, Ikebe T, Hirakawa K, Sowa M, Nakatani K, Kawada N, Kaneda K. Inhibition of hepatic stellate cell proliferation and activation by the semisynthetic analogue of fumagillin TNP-470 in rats. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):980-9. doi: 10.1053/jhep.2000.18658
16. Huang Y, Feng H, Kan T, Huang B, Zhang M, Li Y, Shi C, Wu M, Luo Y, Yang J, Xu F. Bevacizumab attenuates hepatic fibrosis in rats by inhibiting activation of hepatic stellate cells. *PLoS One*. 2013 Aug 30;8(8):e73492. doi: 10.1371/journal.pone.0073492. eCollection 2013.
17. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma—a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):83-91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04896.x
18. Marrone G, Maeso-Díaz R, García-Cardena G, Abinales JG, García-Pagán JC, Bosch J, Gracia-Sancho J. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: behind the molecular mechanisms of statins. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1434-43. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308338
19. Mejias M, Garcia-Pras E, Tian C, Bosch J, Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med*. 2008 Sep-Oct;12(5A):1690-99. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x
20. Kemp W, Colman J, Thompson K, Madan A, Vincent M, Chin-Dusting J, Kompa A, Krum H, Roberts S. Norfloxacin treatment for clinically significant portal hypertension: results of a randomised double-blind placebo-controlled crossover trial. *Liver Int*. 2009 Mar;29(3):427-33. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01850.x
21. Garcia-Tsao G, Fuchs M, Shiffman M, Borg BB, Pylsopoulos N, Shetty K, Gallegos-Orozco JF, Reddy KR, Feysa E, Chan JL, Yamashita M, Robinson JM, Spada AP, Hagerty DT, Bosch J. Emricasan (IDN-6556) Lowers Portal Pressure in Patients With Compensated Cirrhosis and Severe Portal Hypertension. *Hepatology*. 2019 Feb;69(2):717-28. doi: 10.1002/hep.30199
22. Elpek GÖ. Angiogenesis and liver fibrosis. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):377-91. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.377
23. Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest*. 1998 Aug 1;102(3):538-49. doi: 10.1172/JCI1018
24. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*. 2015

- May;64(5):830-41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306842
25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):886-93. doi: 10.1002/hep.23785
26. Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Raffi S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature*. 2014 Jan 2;505(7481):97-102. doi: 10.1038/nature12681
27. Garcia-Irigoyen O, Carotti S, Latasa MU, Uriarte I, Fernández-Barrena MG, Elizalde M, Urtasun R, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S, Banales JM, Parks WC, Rodriguez JA, Orbe J, Prieto J, Páramo JA, Berasain C, Ávila MA. Matrix metalloproteinase-10 expression is induced during hepatic injury and plays a fundamental role in liver tissue repair. *Liver Int*. 2014 28. Kantari-Mimoun C, Castells M, Klose R, Meinecke AK, Lemberger UJ, Rautou PE, Pinot-Roussel H, Badoual C, Schrödter K, Österreicher CH, Fandrey J, Stockmann C. Resolution of liver fibrosis requires myeloid cell-driven sinusoidal angiogenesis. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):2042-55. doi: 10.1002/hep.27635
29. Zhao W, Li JJ, Cao DY, Li X, Zhang LY, He Y, Yue SQ, Wang DS, Dou KF. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2012 Mar 14;18(10):1048-58. doi: 10.3748/wjg.v18.i10.1048
30. Chen L, Brenner DA, Kisseleva T. Combatting Fibrosis: Exosome-Based Therapies in the Regression of Liver Fibrosis. *Hepatol Commun*. 2018 Dec 13;3(2):180-92. doi: 10.1002/hep4.1290. eCollection 2019 Feb.
31. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;18(3):151-66.
32. Куркина ИА, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени. *Полклиника*. 2015;(4-2):20-26.
33. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070
34. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1582-99.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.265
35. Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Sep 10;3(4):658-67. doi: 10.1002/rth2.12253. eCollection 2019 Oct
36. Karpova RV, Russkova KS, Lavrentieva YN. Increases in Autoantibody Level Associated with Degenerative Changes in the Intestinal Mucosa in Liver Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020 Aug 26;13:315-320. doi: 10.2147/CEG.S263176. eCollection 2020.
37. Shamseddeen H, Patidar KR, Ghabril M, Desai AP, Nephew L, Kuehl S, Chalasani N, Orman ES. Features of Blood Clotting on Thromboelastography in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1479-87.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.04.029
38. Labidi A, Baccouche H, Fekih M, Mahjoub S, BenMustapha N, Serghini M, BenRomdhane N, Boubaker J. The relationship between coagulation disorders and the risk of bleeding in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. 2019 Jul-Aug;18(4):627-32. doi: 10.1016/j.aohp.2018.12.007
39. Margini C, Berzigotti A. Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting. *Dig Liver Dis*. 2017 Feb;49(2):113-20. doi: 10.1016/j.dld.2016.11.013
40. O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, Rajasekhar A, Su GL, Sultan S, Allen AM, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1615-27.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.015
41. Mohan BP, Aravamudan VM, Khan SR, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Treatment response and bleeding events associated with anticoagulant therapy of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020 Sep-Oct;33(5):521-27. doi: 10.20524/aog.2020.0503
42. Zhang R, Huang X, Jiang Y, Wang J, Chen S. Effects of Anticoagulants on Experimental Models of Established Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec 11;2020:8887574. doi: 10.1155/2020/8887574. eCollection 2020.
43. Duplantier JG, Dubuisson L, Senant N, Freyburger G, Laurendeau I, Herbert JM, Desmoulière A, Rosenbaum J. A role for thrombin in liver fibrosis. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1682-87. doi: 10.1136/gut.2003.032136
44. Borensztajn K, von der Thüsen JH, Peppelenbosch MP, Spek CA. The coagulation factor Xa/protease activated receptor-2 axis in the progression of liver fibrosis: a multifaceted paradigm. *J Cell Mol Med*. 2010 Jan;14(1-2):143-53. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00980.x
45. Groeneveld D, Pereyra D, Veldhuis Z, Adelmeijer J, Ottens P, Kopec AK, Starlinger P, Lisman T, Luyendyk JP. Intrahepatic fibrin(ogen) deposition drives liver regeneration after partial hepatectomy in mice and humans. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):1245-56. doi: 10.1182/blood-2018-08-869057

REFERENCES

1. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 28;26(40):6111-40. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111
2. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(Suppl 1):S3-S13. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.042
3. Anisimov Alu, Vertkin AL, Deviatov AV, Dzidzava II, Zhigalova SB, Zatevakhin II, Ivashkin VT, Kitsenko EA, Kotiv BN, Lebezov VM, Lopatkina TN, Maevskaia MV, Manuk'ian GV, Monakhov DV, Nazyrov FG, Ogurtsov PP, Pavlov ChS, Prudkov MI, Khoron'ko IuV, Tsitsiashvili MSh, Chzhao AV, Shertsinger AG, Shipovskii VN. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu krovotechenii iz varikozno rashirenykh ven pishchevoda i zheludka [Internet]. Rossiiskoe obshchestvo khirurgov, assotsiatsiia gepatopankreatobiliarnykh khirurgov stran

- SNG [dostupno 2022 Iiun' 08]. Moscow, RF; 2014. 45 p. https://www.mrckb.ru/files/krovotekheniya_iz_varikoznorasshirennyx_ven_pishhevoda_i_zheludka.PDF (In Russ.)
4. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports* [Electronic resource]. 2021 [cited 2022 Mar 02]. Available from: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(21\)00092-6/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(21)00092-6/fulltext)
 5. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Electronic resource]. 2018. [cited 2022 Mar 02]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278\(18\)31966-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278(18)31966-4)
 6. Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Karpova R.V., Zenkova K. Liver regeneration in cirrhosis under the influence of cryoprecipitate. *Novosti Khirurgii* 2017;25(4):350-58. <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2019.1.108>.(In Russ)
 7. Chernousov AF, Khorobrikh TV, Karpova RV. Regeneration of cirrhotic rabbit liver with intrahepatic administration of cryoprecipitate. *Bull Experim Biol & Med.* 2012;154(9):384-86. (In Russ.)
 8. Chernousov A.F., Khorobrikh T.V., Karpova R.V. Regeneration of liver tissue under the influence of cryoprecipitate and alloplant. Surgery. *Zhurn named after N.I. Pirogov.* 2015;(7):27-33. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015727-33>.(In Russ.)
 9. Chernousov AF, Khorobrikh TV, Karpova RV. Minimally invasive surgical interventions under ultrasound guidance in the treatment of diffuse liver diseases. *Vestn Surgeon of Gastroenterology.* 2011;(4):4-9.(In Russ.)
 10. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):199-13. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x
 11. Garbuzenko D.V. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis *Terapevt Arkh.* 2016;88(2):101-10 <https://terarkhiv.ru/0040-3660/article/view/31939>. (In Russ.)
 12. DV. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy of portal hypertension in liver cirrhosis. *Ther Arch.* 2016;88(2):101-108. doi: 10.17116/terarkh201688101-108(In Russ.)
 13. Park S, Kim JW, Kim JH, Lim CW, Kim B. Differential Roles of Angiogenesis in the Induction of Fibrogenesis and the Resolution of Fibrosis in Liver. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(7):980-85. doi: 10.1248/bpb.b15-00325
 14. Selicean S, Wang C, Guixh-Muntet S, Stefanescu H, Kawada N, Gracia-Sancho J. Regression of portal hypertension: underlying mechanisms and therapeutic strategies. *Hepatol Int.* 2021 Feb;15(1):36-50. doi: 10.1007/s12072-021-10135-4
 15. Wang YQ, Ikeda K, Ikebe T, Hirakawa K, Sowa M, Nakatani K, Kawada N, Kaneda K. Inhibition of hepatic stellate cell proliferation and activation by the semisynthetic analogue of fumagillin TNP-470 in rats. *Hepatology.* 2000 Nov;32(5):980-9. doi: 10.1053/jhep.2000.18658
 16. Huang Y, Feng H, Kan T, Huang B, Zhang M, Li Y, Shi C, Wu M, Luo Y, Yang J, Xu F. Bevacizumab attenuates hepatic fibrosis in rats by inhibiting activation of hepatic stellate cells. *PLoS One.* 2013 Aug 30;8(8):e73492. doi: 10.1371/journal.pone.0073492. eCollection 2013.
 17. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma—a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan;35(1):83-91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04896.x
 18. Marrone G, Maeso-Díaz R, García-Cardena G, Abralde JG, García-Pagán JC, Bosch J, Gracia-Sancho J. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: behind the molecular mechanisms of statins. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1434-43. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308338
 19. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Bosch J, Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med.* 2008 Sep-Oct;12(5A):1690-99. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x
 20. Kemp W, Colman J, Thompson K, Madan A, Vincent M, Chin-Dusting J, Kompa A, Krum H, Roberts S. Norfloxacin treatment for clinically significant portal hypertension: results of a randomised double-blind placebo-controlled crossover trial. *Liver Int.* 2009 Mar;29(3):427-33. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01850.x
 21. Garcia-Tsao G, Fuchs M, Shiffman M, Borg BB, Pylsopoulos N, Shetty K, Gallegos-Orozco JF, Reddy KR, Feyssa E, Chan JL, Yamashita M, Robinson JM, Spada AP, Hagerty DT, Bosch J. Emricasan (IDN-6556) Lowers Portal Pressure in Patients With Compensated Cirrhosis and Severe Portal Hypertension. *Hepatology.* 2019 Feb;69(2):717-28. doi: 10.1002/hep.30199
 22. Elpek GÖ. Angiogenesis and liver fibrosis. *World J Hepatol.* 2015 Mar 27;7(3):377-91. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.377
 23. Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest.* 1998 Aug 1;102(3):538-49. doi: 10.1172/JCI1018
 24. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015 May;64(5):830-41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306842
 25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hines R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010 Sep;52(3):886-93. doi: 10.1002/hep.23785
 26. Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature.* 2014 Jan 2;505(7481):97-102. doi: 10.1038/nature12681
 27. Garcia-Irigoyen O, Carotti S, Latasa MU, Uriarte I, Fernández-Barrena MG, Elizalde M, Urtasun R, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S, Banales JM, Parks WC, Rodriguez JA, Orbe J, Prieto J, Páramo JA, Berasain C, Ávila MA. Matrix metalloproteinase-10 expression is induced during hepatic injury and plays a fundamental role in liver tissue repair. *Liver Int.* 2014 Aug;34(7):e257-70. doi: 10.1111/liv.12337
 28. Kantari-Mimoun C, Castells M, Klose R, Meinecke AK, Lemberger UJ, Rautou PE, Pinot-Roussel H,

- Badoual C, Schrödter K, Österreicher CH, Fandrey J, Stockmann C. Resolution of liver fibrosis requires myeloid cell-driven sinusoidal angiogenesis. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):2042-55. doi: 10.1002/hep.27635
29. Zhao W, Li JJ, Cao DY, Li X, Zhang LY, He Y, Yue SQ, Wang DS, Dou KF. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2012 Mar 14;18(10):1048-58. doi: 10.3748/wjg.v18.i10.1048.
30. Chen L, Brenner DA, Kisseleva T. Combatting Fibrosis: Exosome-Based Therapies in the Regression of Liver Fibrosis. *Hepatol Commun*. 2018 Dec 13;3(2):180-92. doi: 10.1002/hep4.1290. eCollection 2019 Feb.
31. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;18(3):151-66. doi: 10.1038/s41575-020-00372-7
32. Куркина ИА, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени. *Поліклініка*. 2015;(4-2):20-26.
33. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070
34. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1582-99.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.265
35. Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Sep 10;3(4):658-67. doi: 10.1002/rth2.12253. eCollection 2019 Oct
36. Karpova RV, Russkova KS, Lavrentieva YN. Increases in Autoantibody Level Associated with Degenerative Changes in the Intestinal Mucosa in Liver Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020 Aug 26;13:315-320. doi: 10.2147/CEG.S263176. eCollection 2020.
37. Shamseddeen H, Patidar KR, Ghabril M, Desai AP, Nephew L, Kuehl S, Chalasani N, Orman ES. Features of Blood Clotting on Thromboelastography in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1479-87.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.04.029
38. Labidi A, Baccouche H, Fekih M, Mahjoub S, BenMustapha N, Serghini M, BenRomdhane N, Boubaker J. The relationship between coagulation disorders and the risk of bleeding in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. 2019 Jul-Aug;18(4):627-32. doi: 10.1016/j.aohep.2018.12.007
39. Margini C, Berzigotti A. Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting. *Dig Liver Dis*. 2017 Feb;49(2):113-20. doi: 10.1016/j.dld.2016.11.013
40. O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, Rajasekhar A, Su GL, Sultan S, Allen AM, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1615-27.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.015
41. Mohan BP, Aravamudan VM, Khan SR, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Treatment response and bleeding events associated with anticoagulant therapy of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020 Sep-Oct;33(5):521-27. doi: 10.20524/aog.2020.0503
42. Zhang R, Huang X, Jiang Y, Wang J, Chen S. Effects of Anticoagulants on Experimental Models of Established Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec 11;2020:8887574. doi: 10.1155/2020/8887574. eCollection 2020.
43. Duplantier JG, Dubuisson L, Senant N, Freyburger G, Laurendeau I, Herbert JM, Desmoulière A, Rosenbaum J. A role for thrombin in liver fibrosis. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1682-87. doi: 10.1136/gut.2003.032136
44. Borensztajn K, von der Thüsen JH, Peppelenbosch MP, Spek CA. The coagulation factor Xa/protease activated receptor-2 axis in the progression of liver fibrosis: a multifaceted paradigm. *J Cell Mol Med*. 2010 Jan;14(1-2):143-53. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00980.x
45. Groeneveld D, Pereyra D, Veldhuis Z, Adelmeijer J, Ottens P, Kopec AK, Starlinger P, Lisman T, Luyendyk JP. Intrahepatic fibrin(ogen) deposition drives liver regeneration after partial hepatectomy in mice and humans. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):1245-56. doi: 10.1182/blood-2018-08-869057

Адрес для корреспонденции

119435, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Б. Пироговская, дом 6, стр. 1,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
кафедра факультетской хирургии № 1
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского,
тел.: +7 905 016-40-54,
e-mail: russkova.ksy@gmail.com,
Русскова Ксения Сергеевна

Сведения об авторах

Русскова Ксения Сергеевна, аспирант кафедры
факультетской хирургии № 1 Института клиниче-

Address for correspondence

119435, Russian Federation,
Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6-1,
I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University,
the Faculty Surgery Department No1
tel. +7 905-016-40-54,
e-mail: russkova.ksy@gmail.com,
Russkova Ksenia S.

Information about the authors

Russkova Ksenia S., Post-Graduate Student, the
Department of Faculty Surgery No1 of N.V. Sklifosovsky

ской медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0003-2150-7567>

Черноусов Кирилл Федорович, аспирант кафедры факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-1751-4601>

Карпова Радмила Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0003-0608-9846>

Institute of Clinical Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2150-7567>

Chernousov Kirill F., Post-Graduate Student, the Department of Faculty Surgery No1 of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1751-4601>

Karpova Radmila V., MD, Professor of the Department of Faculty Surgery No1 of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0608-9846>

Информация о статье

Поступила 11 марта 2022

Принята в печать 11 декабря 2023 г.

Доступна на сайте 18 декабря 2023 г.

Article history

Arrived: 11 March 2022

Accepted for publication: 11 December 2023

Available online: 18 December 2023