

## РОЛЬ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Е.Е. Старостина<sup>1</sup>, С.В. Фастовец<sup>1</sup>, Л.М. Самоходская<sup>1</sup>, Т.П. Розина<sup>1, 2</sup>, Т.М. Игнатова<sup>2</sup>, Т.Н. Краснова<sup>1, 2</sup>, Н.А. Мухин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Скорость прогрессирования фиброза у разных пациентов варьируется и зависит от множества факторов, таких как расовая принадлежность, пол, возраст инфицирования, генотип вируса, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек и др. В настоящее время наиболее актуальной задачей представляется выявление специфических генетических факторов прогрессирования фиброза, что позволит определить прогноз и тактику ведения таких пациентов. В обзорной статье рассмотрены имеющиеся литературные данные о влиянии полиморфизма генов тромбофилии и тромбоцитарных рецепторов на течение и прогноз хронических заболеваний печени.

**Ключевые слова:** тромбофилия, полиморфизм генов, хронические заболевания печени, скорость фиброза

*The rate of progression of fibrosis in different patients varies and depends on many factors, such as race, gender, age of ingress of infection, genotype, presence of concomitant diseases, bad habits, etc. Currently, the most urgent task is the identification of specific genetic factors of progression of fibrosis that will help to determine the prognosis and tactics of management for these patients. The review describes the available literature data on the effect of polymorphisms of thrombophilia and platelet receptors genes on the course and prognosis of chronic liver diseases.*

**Key words:** thrombophilia, gene polymorphism, chronic liver diseases, rate of fibrosis

### Введение

Несмотря на то что известно многообразие причин развития цирроза печени, существует несколько общих механизмов прогрессирования заболевания, приводящих к уменьшению массы функционирующих гепатоцитов, замещению паренхимы печени фиброзной тканью, формированию регенерационных узлов с последующим ухудшением функций органа [1–3]. Фиброз является ключевым процессом развития любой хронической болезни печени [4] и характеризуется пролиферацией фибробластов, увеличением компонентов внеклеточного матрикса. Механизмы фиброгенеза остаются не до конца ясными, но установлено, что ключевую роль в развитии фиброза печени играют звездчатые клетки, которые в ответ на воспаление активизируются и из «спящих» превращаются в пролиферирующие, фиброгенные и сократительные миофибробластоподобные [5, 6], кроме того, их количество значительно увеличивается [7]. К известным митогенам для звездчатых клеток относятся эндотелин, фактор роста фибробластов, инсулин-подобный фактор и тромбин [8].

Скорость прогрессирования фиброза и формирования цирроза печени у разных пациентов варьируется. Только в отношении небольшого числа больных (от 18 до 29%) темпы фиброобразования могут быть объяснены демографическими данными и факторами окружающей среды [9, 10]. Результаты последних исследований позволяют предположить влияние генома человека на течение хронических заболеваний печени [11, 12], а выявление специфических генетических факторов прогрессирования может помочь в определении прогноза и тактики ведения таких пациентов [13]. В этом отношении большой интерес представляет влияние полиморфных маркеров генов свертывания крови на течение различных заболеваний печени, однако в настоящее время, по данным литературы, единого мнения относительно воздействия системы гемостаза на темпы прогрессирования фиброза печени не сформировано.

### Свертывающая система крови

Среди «универсальных» систем, имеющих значение в патогенезе заболеваний, особое место занима-

ет свертывающая система крови. Для стабильного функционирования как отдельных органов, так и организма в целом необходимы условия, поддерживающие адекватную «текучесть» крови, замедление которой при повреждениях сосудистой стенки способствует ограничению поврежденного участка, что достигается посредством обратимого сдвига в протеолитическом каскаде.

Гиперкоагуляционное состояние крови – тромбофилия – опасно как развитием острых периферических и микроциркуляторных тромбозов, так и хроническим нарушением текучести крови, в конечном итоге приводящим к ишемии внутренних органов и прогрессирующему фиброзу. При врожденных тромбофилиях клинические проявления гиперкоагуляционных синдромов могут длительное время оставаться малосимптомными, однако при наличии факторов риска повреждения сосудистой стенки могут развиваться нарушения кровотока на макро- и микроуровнях. К таким факторам также относятся иммуновоспалительные заболевания, при которых повреждение сосудистой стенки связано с активацией локальной или общей

системы комплемента и/или антительным повреждением сосудистой стенки и мембраны эритроцитов (в т.ч. и антителами к кардиолипинам). Это приводит к внутрисосудистому свертыванию, антифосфолипидному синдрому, при крайней выраженности которого («катастрофическом» течении) возникает полиорганная недостаточность с развитием на макроуровне венозных и артериальных тромбозов, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, прогрессирующей ишемии органов. Клинические проявления могут возникать неожиданно, часто вследствие инфекции или травмы тканей (например, в результате операции), при иммунологической активации заболевания. Облитерация больших или мелких сосудов тромбами может стать причиной поражения почек, цереброваскулярного тромбоза, вовлечения желудочно-кишечного тракта или печени, синдрома острой дыхательной недостаточности, тяжелой тромбоцитопении, периферической гангрены и других проявлений данного синдрома.

Генетически детерминированная склонность организма к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания крови (врожденная тромбофилия) связана с наличием полиморфных маркеров (вариабельных участков ДНК) генов белков свертывающей системы крови. Наиболее исследованы мутации в генах факторов свертывания *FII* 20210 G/A, *FV* 1691G/A, *FVII* 10976 G/A, *FXIII* 103 G/T, фибриногена *FGB* -455 G/A, гликопротеинов *ITGA2* 807 C/T, *ITGB3* 1565 T/C, метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* 677 C/T, ингибитора активатора плазминогена I типа *PAI-I* -675 5G/4G.

Врожденные тромбофилии изучались в первую очередь на популяции больных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ревматическими болезнями с признаками васкулитов и васкулопатий, а также у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (раннее и позднее невынашивание беременности, внутриутробная задержка развития плода и др.) [14–16].

При осуществлении проекта «Геном человека» были разработаны методы поиска генетических предикто-

ров (GWAS – genome-wide association study), среди которых был выделен основной диагностический блок, изучающий нарушение взаимоотношений эндотелиальных и плазменных факторов свертывания, тромбоцитарных рецепторов, компонентов системы гемостаза и других белков, играющих ключевую роль в патогенезе повреждения сосудистой стенки при заболеваниях различной природы.

Обычно заболевания печени ассоциируются с гипокоагуляцией. Вместе с тем на стадии цирроза печени описаны и гиперкоагуляционные состояния с развитием тромбозов различной локализации. Тромбозы портальной вены встречаются, по данным разных авторов, в 2,95–13,8% случаев [17].

Благодаря новому взгляду на роль тромбофилий удалось установить роль антифосфолипидного синдрома и/или врожденных тромбофилий в генезе такого «катастрофического» состояния, как синдром Бадда–Киари, который чаще описывают в рамках других заболеваний, особенно миелопролиферативных, пароксизмальной гемоглобинурий, провоцирующих гиперкоагуляцию.

Исследования последних лет продемонстрировали важную роль наследственных тромбофилий в прогрессировании фиброза печени у больных гепатитами С, В, билиарным, алкогольным и кардиальным циррозом печени [12, 18]. Основным патогенетическим звеном при сочетании тромбофилий и гепатитов является образование внутривисцеральных микротромбов с развитием ишемии, что может провоцировать реакцию отторжения трансплантата, развитие инфаркта ткани, утяжеление тромбоцитопении. Реактивное воспаление, развивающееся вследствие ишемии и микроинфарктов, изменяет кровоток в мелких ветвях печеночной и портальной вен, вызывает активацию эндотелиального ростового фактора, индуцирующего неоангиогенез. Совокупность этих факторов приводит к нарушению синусоидального потока, что в свою очередь усугубляет ишемию, ускоряет апоптоз и приводит к коллапсу в зоне между центральной веной и портальным трактом. Активировать данные процессы при наличии тром-

бофилий могут высокая активность вирусной инфекции, иммуновоспалительные заболевания печени, токсемия при печеночной недостаточности (по варианту гемолитико-уремического синдрома). Важную роль могут играть не только структурно измененные белки свертывающей системы, но и факторы, индуцирующие эндотелиальную дисфункцию, такие как факторы окислительных процессов (p22), метилентетрагидрофолатредуктаза, NO-синтаза и др. [19, 20].

При развитии иммуновоспалительных заболеваний происходит локальная активация системы комплемента, приводящая к повреждению гликокаликса и слушиванию эндотелия. Возможно, повреждение стенки сосудов непосредственно антителами и иммунными комплексами и повышенная агрегационная способность тромбоцитов и эритроцитов могут создавать благоприятные условия для обструкции сосудов разного калибра. «Немотивированное» нарушение функции органов при иммуновоспалительных заболеваниях, зачастую не совпадающих с активностью самой болезни, может быть проявлением тромбофилии. Возможно вторичное образование антител к фосфолипидам, развитие вторичного антифосфолипидного синдрома, катастрофическая форма которого приводит к полиорганной недостаточности.

У пациентов с болезнями печени существует сложный баланс между про- и антикоагуляционными факторами [21]. При прогрессировании заболевания происходят изменения в системе гемостаза, включающие снижение уровня факторов свертывания и ингибиторов фибринолитических белков, а также уменьшение числа тромбоцитов и изменение их функций [22]. В то время как клиническая манифестация болезни печени часто связана с кровотечением, гиперкоагуляция в связи с уменьшением уровней протенинов С, S, антитромбина, α<sub>2</sub>-макроглобулина и кофактора II и увеличением уровней факторов VIII и фон Виллебранда играет важную роль в патогенезе острой или хронической болезни печени [23]. Более того, возрастает количество данных,

демонстрирующих нормальную выработку тромбина при продвинутой стадии цирроза, несмотря на изменения более традиционных тестов, таких как протромбиновое время [24].

Большие тромбы, окклюзирующие печеночные вены, служат причиной развития фиброза в печени при синдроме Бадда—Киари [25]. Наличие тромбов микроциркуляторного русла, связанных с фиброзом, изначально было описано у пациентов с циррозом печени *post mortem* [26, 27]. I.R. Wanless и соавт. отметили, что протяженность и распределение микротромбов в ветвях печеночной и портальной вен коррелируют со стадией фиброза у ряда пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), хроническим гепатитом В (ХГВ), первичным билиарным циррозом (ПБЦ), алкогольной болезнью и кардиальным фиброзом печени [26, 27].

Рассмотрим имеющиеся в литературе данные, касающиеся связи полиморфизма генов системы гемостаза и хронических заболеваний печени.

### Система свертывания крови и вирусные заболевания печени

Основные факторы, влияющие на темпы процессов фиброобразования в печени у больных гепатитами С и В, включают мужской пол, длительность инфицирования более 40 лет, конфекцию другим вирусом гепатита или ВИЧ, злоупотребление алкоголем более 50 г этанола в день, наличие метаболических нарушений [10, 28, 29]. Понимание того, что перечисленные факторы могут только частично объяснить различия в течении хронического вирусного гепатита, привело к поиску генетических факторов, влияющих на ход болезни. Впоследствии G.V. Paratheodoridis и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с выраженным фиброзом (стадии 4–6 по Ishak) чаще, чем у больных мягким фиброзом, наблюдалась тромбофилия, связанная с дефицитом протеина С ( $p=0,007$ ), антитромбина III ( $p=0,005$ ) и плазминогена ( $p=0,03$ ) [30].

Чуть позже в исследовании M. Wright и соавт. изучалась связь между темпами прогрессирования фиброза и генотипами определенных генов системы свертывания у 352 европейцев,

инфицированных вирусом гепатита С. Показано, что скорость нарастания фиброза была значительно выше у пациентов с мутацией Лейдена (*FII* 20210 G/A) ( $p=0,004$ ) [31]. При дальнейшем анализе выявлена выраженная корреляция гетерозиготности по гену *FV* 1691G/A и быстрым развитием цирроза печени (в сроки менее 30 лет). Зависимости между скоростью прогрессирования фиброза в печени и генотипами гена *FII* 20210 G/A не установлено. Авторы считают, что при гепатите С происходит активация системы свертывания, которая увеличивается еще больше у пациентов с Лейденской мутацией, т.к. повышается устойчивость фактора V к протеину С. Полиморфизм гена *FII* 20210 G/A встречается еще реже, чем *FV* 1691G/A, в связи с чем авторы не могут судить о достоверности полученных по данному гену результатов. Однако даже в данном случае наблюдалась слабая корреляция между гетерозиготным состоянием гена *FII* 20210 G/A и быстрым темпом развития фиброза в печени у больных гепатитом С.

Похожие данные были получены и на другой выборке пациентов в исследовании A. Poujol-Robert и соавт. [12], в то время как в исследовании C. Goulding и соавт., включившем только женщин, вышесказанное не подтвердилось [32]. Расхождения в результатах могут быть обусловлены ранними стадиями фиброза у женщин, в то время как эффект носительства полиморфизма гена *FV* 1691G/A в предыдущих исследованиях был выражен у мужчин с продвинутой стадией фиброза печени [12, 31].

На мышиной модели фиброза печени было показано, что у линии мышей C57BL/6 с мутацией гена *FV* после хронического воздействия четыреххлористого углерода фиброз печени был более выражен, чем при диком типе [33]. Подобный эффект влияния мутации по гену *FV* также описан на мышиной модели легочного фиброза при ингаляции блеомицина [34], у мутантных мышей процессы фиброобразования были повышены во всех тканях. Быстрое развитие фиброза в печени у таких мышей было выражено преимущественно у самцов.

В продолжение изучения данной проблемы дополнительные доказательства роли свертывания в процессе фиброгенеза получены в исследовании течения ХГС у 185 пациентов с гемофилией и ХГС. У данной когорты больных наблюдалось медленное прогрессирование фиброза в печени [35]. Таким образом, можно предположить, что гиперкоагуляция, протромбогенные состояния способствуют ускорению фиброгенеза, а гипокоагуляция — замедлению.

В работе N. Maharshak и соавт. исследовались полиморфизмы трех генов системы гемостаза — *FII* 20210 G/A, фактора V Лейдена (*FV* 1691G/A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 677 C/T) — у 168 больных ХГС [36]. В дальнейшем проводился статистический анализ влияния мутаций на скорость прогрессирования фиброза с учетом факторов риска развития цирроза и длительности инфицирования. К группам с «быстрым» и «медленным» прогрессированием фиброза были отнесены 52 и 116 пациентов соответственно. В первой группе мутация гена *FII* 20210 G/A встречалась вдвое чаще, чем во второй (13 против 5,5%). Носительство мутаций *MTHFR* 677 C/T и *FV* 1691G/A в данном исследовании не оказывало влияния на скорость процессов фиброобразования в печени.

В исследовании C. Goulding и соавт. проведено генотипирование по генам *FII* 20210 G/A и *FV* 1691G/A у 210 женщин-ирландок, инфицированных 1в генотипом гепатита С [32]. В группу сравнения включили здоровых женщин той же национальности. Гетерозиготность по гену *FV* 1691G/A и протромбину (*FII* 20210 G/A) встречалась в 3,7% в группе с ХГС и в 1,85% в группе сравнения. Исследователями не было обнаружено корреляций между индексом фиброза, скоростью его прогрессирования и изучаемыми полиморфными генетическими маркерами. Однако уровень аланинаминотрансферазы был значительно выше у пациентов с гетерозиготным аллельным вариантом по гену *FV* 1691G/A в группе больных ХГС ( $p=0,032$ ). Недостатком данного исследования служит выбор изучаемых генов, мутации которых в популяции встречаются редко.

В исследовании К. Dik и соавт. изучалась корреляция между полиморфизмами генов свертывания крови и скоростью развития фиброза, рассчитанной как соотношение индекса фиброза (по шкале Ishak) к длительности инфицирования, у 194 больных ХГВ (n=88) и ХГС (n=106) [37]. Авторы показали, что гетерозиготность по генам *FV* 1691G/A, *FII* 20210 G/A, *PAI*-675 5G/4G и *FXIII* 103 G/T среди данной группы пациентов встречалась в 3,1%, 2,1, 49 и 28% соответственно. Мутация по гену *FXIII* 103 G/T увеличивала скорость развития фиброза в печени (отношение шансов [ОШ]=4,7; p=0,01). Кроме того, исследователями было показано, что при сочетании двух мутаций генов *PAI*-675 5G/4G и *FXIII* 103 G/T темп прогрессирования фиброза увеличивался еще больше (ОШ=5,0; p=0,02). Полиморфизм других генов системы свертывания не оказывал статистически значимого влияния на стадию фиброза в печени и скорость его развития.

В других работах у больных ХГС показана связь между выраженностью фиброза с дефицитом протеина С, повышенной экспрессией фактора VIII и гипергомоцистеинемией [12]. Отдельно обсуждается влияние стеатоза печени на скорость прогрессирования фиброза, при этом, как показано ранее, жировая инфильтрация более выражена у больных гепатитом С, чем гепатитом В [38–42]. Так, L.E. Adinolfi и соавт. предполагают, что повышенный уровень гомоцистеина в результате полиморфизма *MTHFR* 677 C/T приводит к HCV-связанному стеатозу [43]. По данным авторов, гипергомоцистеинемия ассоциирована с TT-генотипом *MTHFR* 677 C/T ( $r=0,367$ ; p=0,001). Медиана уровней гомоцистеина для CC-, CT- и TT-генотипов данного гена была 9,3, 12,2, и 18,6 мкмоль/л соответственно (p=0,006). Стеатоз коррелировал с полиморфизмами *MTHFR* 677 C/T, гомоцистеинемией и фиброзом. Относительный риск развития высокого уровня стеатоза в 20 раз больше у больных с TT-генотипом по сравнению с CC по гену *MTHFR* 677 C/T. Согласно многофакторному анализу, стеатоз независимо ассоциирован с гипергомоцистеинемией (ОШ=7,1), фиброзом

в печени (ОШ=4,0) и 3-м генотипом вируса (ОШ=4,6), а фиброз в печени в свою очередь – с возрастом (p=0,03), индексом гистологической активности (p=0,0001) и стеатозом (p=0,007). Таким образом, генетическое влияние на скорость процессов фиброза в печени может быть опосредовано через развитие жировой инфильтрации печени. В другом исследовании не было показано влияния полиморфизма *MTHFR* 677 C/T реципиента на развитие стеатоза в трансплантате печени, но показано влияние данного полиморфизма на скорость фиброза в сочетании с возрастом донора [44].

Воспаление и повреждение тканей приводит к активации системы свертывания и повышенной выработке тромбина. Показано, что подавление рецептора тромбина PAR-1 (protease-activated receptor 1) на животных моделях уменьшает фиброз в печени. А. Martinelli и соавт. изучали влияние нескольких полиморфизмов данного рецептора на скорость фиброобразования в печени у 287 европейцев и 90 бразильцев с ХГС. Авторы обнаружили, что темпы фиброобразования выше у пациентов – носителей генотипа TT полиморфизма гена *PAR-1* 1426C/T (p=0,06). У мужчин скорость фиброобразования значительно выше при генотипе TT по сравнению с CT (p=0,003) и CC (p=0,007) [45].

Влияние полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов (интегринов) при заболеваниях печени изучено недостаточно. Т. Asselah и соавт. при исследовании экспрессии 240 генов в ткани печени больных гепатитом С выявили повышение количества мРНК ITGA2 в биопсийном материале у пациентов с более продвинутыми стадиями фиброза, что свидетельствует об активации системы интегринов (p=0,00024) [46, 47]. Полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов в данной работе не исследован. М. Nejagi и соавт. предполагают, что активация системы интегринов играет более важную, чем воспаление, роль в профибротических процессах [48].

В новой работе D'Amico и соавт. (2015) изучали генетические факторы *PAI*-675 5G/4G, *MTHFR* 677 C/T, *FV* 1691G/A и *FII* 20210 G/A у 865 европейцев с циррозом печени различной этиологии (582 пациента с ХГС, 80 – с ХГВ, 94 –

с поражением печени алкогольного генеза, 191 – с циррозом неуточненной этиологии; у 243 больных был тромбоз портальной вены) [49]. По крайней мере 1 «тромбофилический» генетический фактор был обнаружен у 339 из 865 (39,2%) больных. Наиболее частыми полиморфизмами являлись *PAI* 4G/4G, *MTHFR* 677 TT, статистически значимые в группах с алкогольным и криптогенным циррозами печени, а также у пациентов с тромбозами портальной вены (p<0,05), что показано авторами на модели логистического регресса.

Влияние полиморфизмов генов тромбофилии на развитие гепатоцеллюлярной карциномы также остается неясным. М. D'Amico и соавт. изучали тромбоцитарные генетические факторы, такие как *PAI*-675 5G/4G, *MTHFR* 677 C/T, *FV* 1691G/A и *FII* 20210 G/A (протромбин), у 94 пациентов с ГЦК и 214 с циррозом печени с и без тромбоза портальной вены, контрольную группу составили 94 здоровых человека [17]. Авторы обнаружили, что мутации *MTHFR* 677 TT, *PAI*-I 4G/G, *FII* 20210GA чаще встречаются в группе больных гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) по сравнению с контрольной группой, причем более выражено у пациентов с тромбозом портальной вены. Различий в распределении генетических полиморфизмов *FV* 1691G/A не обнаружено. Исследователи предполагают, что генетический скрининг необходим всем больным хроническими заболеваниями печени для оценки риска развития ГЦК и тромбоза портальной вены.

### Система свертывания крови и невирусные заболевания печени

Влияние полиморфных аллельных вариантов генов свертывания крови на течение генетических, воспалительных, токсических и обменных заболеваний печени еще менее изучено.

Большое разнообразие фенотипических проявлений болезни Вильсона–Коновалова при одних и тех же мутациях гена *ATP7B* медь-транспортирующей АТФазы привело к поиску новых модифицирующих факторов, влияющих на течение заболевания [50]. G. Gromadzka и соавт.

провели исследование двух мутаций гена *MTHFR* 677 С/Т и 1298 А/С у 245 пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова [51]. Было выявлено, что у пациентов с генотипом 1298СС гена *MTHFR* отмечается более ранний дебют заболевания, а у носителей генотипа 677 СС/1298 АА *MTHFR* первые симптомы болезни Вильсона–Коновалова проявляются в более позднем возрасте. Кроме того, у пациентов с гомозиготной мутацией гена *MTHFR* 677 ТТ чаще наблюдается абдоминальная форма заболевания. При этом прямой связи наличия данных мутаций гена *MTHFR* с показателями обмена меди (концентрация церулоплазмينا и меди в крови, а также уровень экскреции меди с мочой) обнаружено не было. Исходя из полученных данных, авторы предположили, что наличие гипергомоцистеинемии не влияет на метаболизм меди, а вероятно, модулирует токсический эффект избытка меди в гепатоцитах, что приводит к более обширному повреждению печени и/или головного мозга и более раннему дебюту заболевания. Кроме того, в связи с отложением меди в печени при болезни Вильсона–Коновалова увеличивается продукция медьсодержащего фермента S-аденозилгомоцистеин гидролазы, участвующего в синтезе гомоцистеина. Таким образом, наличие гипергомоцистеинемии при болезни Вильсона–Коновалова приводит к большему, чем при заболеваниях печени другой этиологии, повреждению гепатоцитов.

М. Schaefer и соавт. провели исследование свертывающей системы крови (определение концентраций факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена, антитромбина III, протеинов С, S в сыворотке крови) у 100 пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова [52]. Было показано, что у пациентов с тяжестью поражения печени >8 по шкале MELD отмечено снижение уровня факторов II, V, VII и X. Авторами были выявлены изменения свертывающей системы крови, связанные с приемом медьэлиминирующих препаратов. Так, при терапии триентином наблюдалось существенное снижение уровня факторов II, VII, антитромбина III и увеличение уровня фактора фон Виллебранда.

При терапии цинком отмечается снижение уровня фактора VIII. Можно предположить, что имеющиеся изменения белков свертывания крови связаны с полиморфностью их генов.

В немногочисленных исследованиях показано наличие гиперкоагуляции у пациентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) [53, 54]. Причины таких гиперкоагуляционных состояний в настоящее время недостаточно изучены. М.Р. Biagini и соавт. исследовали свертывающую систему крови (тромбоэластометрия, анализ уровня гомоцистеина, тканевого фактора, D-димера, тромбомодулина) у 51 пациента с ПБЦ [55]. Данная работа подтвердила наличие гиперкоагуляции у пациентов с ПБЦ по сравнению с контрольной группой. Более того, было показано, что у больных ПБЦ мутация гена *MTHFR* ТТ6 77 встречается достоверно чаще, чем у здоровых людей. Стоит отметить, что повышение уровня гомоцистеина у носителей генотипа *MTHFR* ТТ6 77 не было статистически значимым по сравнению с носителями генотипов СТ и СС.

В исследовании В. Kasapoglu и соавт. изучалась полиморфность гена *MTHFR* у 150 больных неалкогольной жировой болезнью печени и 130 здоровых людей [56]. Выявлено, что мутации данного гена по локусам 677 С/Т и 1298 А/С чаще встречаются среди пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), нежели в контрольной группе. Кроме того, уровень гомоцистеина в плазме крови коррелировал со стадией фиброза печени. Похожие результаты продемонстрированы в работе А. Sazci и соавт., включившей 57 пациентов с НАСГ и 324 человека контрольной группы, где наличие мутации гена *MTHFR* АА1298 было достоверно связано с развитием НАСГ [57].

С другой стороны, в исследовании F.M.J. Brochado и соавт. показано, что полиморфность гена *MTHFR* по локусам С677Т и А1298С не является фактором риска развития неалкогольной болезни печени, а также не выявлено связи между повышением уровня гомоцистеина и стадией фиброза печени [58].

Е. Segin и соавт. изучали связь между полиморфными генетическими марке-

рами *MTHFR* и тяжестью неалкогольной жировой болезни печени. Достоверной разницы между частотой встречаемости аллельных вариантов гена *MTHFR* С677Т среди пациентов с неалкогольным стеатозом и НАСГ не получено, следовательно, генотипы СТ и СС677 не являются факторами риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени [59].

В то же время D. Catalano и соавт. при исследовании полиморфизма гена *MTHFR* у 94 человек с ИМТ  $27 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup> показали, что наличие мутации АС1298 ассоциировано с более тяжелым течением неалкогольной жировой болезни печени, но не является предпосылкой возникновения данного заболевания [60].

### Заключение

Таким образом, в настоящее время не сформировано единого представления о влиянии полиморфности генов гемостаза на хронические заболевания печени. Остаются не до конца понятными патофизиологические и биохимические механизмы воздействия аллельных вариантов генов тромбофилии на прогрессирование и развитие осложнений данной группы болезней, таких как портальная гипертензия, ЦДК, криоглобулинемический васкулит и т.д. При изучении данной проблемы необходимо учитывать наличие других факторов, также влияющих на темпы процессов фиброза в печени (расовая принадлежность, пол, возраст инфицирования, генотип вируса, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек и др.), что требует включения в исследование больших групп пациентов. Особую сложность представляет изучение влияния полиморфизма генов *FII* G20210A и *FV* G1691A, редко встречающихся в популяции.

Понимание роли аллельных вариантов генов свертывания крови во внутри- и внепеченочных процессах позволит определить прогноз течения заболеваний печени и сроки медицинских вмешательств, выработать тактику ведения данных больных.

**Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-50-00029)**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wanless I.R., Nakashima E., Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000;124(11):1599–607.
2. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod. Pathol.* 2000;13(6):679–704.
3. Elsharkawy A.M., Oakley F., Mann D.A. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis.* 2005;10(5):927–39.
4. Asrani S.K., Larson J.J., Yawn B., Therneau T.M., Kim W.R. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2013;145(2):375–82.e1-2.
5. Lee Y., Friedman S.L. Fibrosis in the liver: acute protection and chronic disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2010;97:151–200.
6. Friedman S.L. Hepatic stellate cells. *Prog. Liver Dis.* 1996;14:101–30.
7. Martinelli A.L., Ramalho L.N., Zucoloto S. Hepatic stellate cells in hepatitis C patients: relationship with liver iron deposits and severity of liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;19(1):91–8.
8. Li D., Friedman S.L. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999;14(7):618–33.
9. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–32.
10. Wright M., Goldin R., Fabre A., Lloyd J., Thomas H., Trepo C., Pradat P., Thursz M. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut.* 2003;52(4):574–79.
11. Miyoshi K., Ikebuchi Y., Ishida C., Okamoto K., Murawaki Y. Association between gene polymorphisms of connective tissue growth factor and the progression of chronic liver disease associated with hepatitis C. *Intern. Med.* 2014;53(14):1461–68.
12. Poujol-Robert A., Boelle P.Y., Poupon R., Robert A. Factor V Leiden as a risk factor for cirrhosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39(4):1174–75.
13. Massard J., Ratziu V., Thabut D., et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2006;44(Suppl. 1):19–24.
14. Андреевко Е.Ю., Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Макаревич П.И., Бойцов С.А. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2011;8:32–9.
15. Андреевко Е.Ю. Изучение роли полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза и функцию эндотелия сосудов в раннем развитии ишемической болезни сердца. Дисс. канд. мед. наук. М., 2010.
16. Садекова О.Н. Генетические маркеры привычного невынашивания беременности I триместра. Дисс. канд. мед. наук. М., 2012.
17. D'Amico M., Pasta L., Sammarco P.MTHFRC677TT, PAI1 4G-4G, V Leiden Q506, and prothrombin G20210A in hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009;28(1):70–3.
18. Ramm G.A., Shepherd R.W., Hoskins A.C., Greco S.A., Ney A.D., Pereira T.N., Bridle K.R., Doecke J.D., Meikle P.J., Turlin B., Lewindon P.J. Fibrogenesis in pediatric cholestatic liver disease: role of taurocholate and hepatocyte-derived monocyte chemotaxis protein-1 in hepatic stellate cell recruitment. *Hepatology.* 2009;49(2):533–44.
19. Taratina O.V., Krasnova T.N., Samokhodskaja L.M., Lopatkina T.N., Tkachuk V.A., Mukhina N.A. [Endothelial dysfunction gene polymorphisms and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C]. *Ter Arkh.* 2014;86(4):45–51.
20. Таратина О.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Лопаткина Т.Н., Ткачук В.А., Мухин Н.А. Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. *РЖГГК.* 2014;24(2):69–77.
21. Northup P.G., Sundaram V., Fallon M.B., Reddy K.R., Balogun R.A., Sanyal A.J., Anstee Q.M., Hoffman M.R., Ikura Y., Caldwell S.H. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6(1):2–9.
22. Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A.K., Northup P.G., Senzolo M., Stravitz R.T., Tripodi A., Trotter J.F., Valla D.C., Porte R.J. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J. Hepatol.* 2010;53(2):362–71.
23. Anstee Q.M., Dhar A., Thursz M.R. The role of hypercoagulability in liver fibrogenesis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011;35(8–9):526–33.
24. Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., Clerici M., Cazzaniga M., Primignani M., Mannuccio Mannucci P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology.* 2005;41(3):553–58.
25. Tanaka M., Wanless I.R. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology.* 1998;27(2):488–96.
26. Wanless I.R., Liu J.J., Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology.* 1995;21(5):1232–37.
27. Wanless I.R., Wong F., Blendis L.M., Greig P., Heathcote E.J., Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology.* 1995;21(5):1238–47.
28. Poynard T., Ratziu V., Benmanov Y., Di Martino V., Bedossa P., Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):47–55.
29. Sterling R.K., Sulkowski M.S. Hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. *Semin. Liver. Dis.* 2004;24(Suppl. 2):61–8.
30. Papatheodoridis G.V., Papakonstantinou E., Andrioti E., Cholongitas E., Petraki K., Kontopoulou I., Hadziyannis S.J. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut.* 2003;52(3):404–9.
31. Wright M., Goldin R., Hellier S., Knapp S., Frodsham A., Hennig B., Hill A., Apple R., Cheng S., Thomas H., Thursz M. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut.* 2003;52(8):1206–10.
32. Goulding C., O'Brien C., Egan H., Hegarty J.E., McDonald G., O'Farrelly C., White B., Kelleher D., Norris S. The impact of inherited prothrombotic risk factors on individuals chronically infected with hepatitis C virus from a single source. *J. Viral. Hepat.* 2007;14(4):255–59.
33. Anstee Q.M., Goldin R.D., Wright M., Martinelli A., Cox R., Thursz M.R. Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implications for the development of novel therapies. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6(8):1336–43.
34. Xu Z., Westrick R.J., Shen Y.C., Eitzman D.T. Pulmonary fibrosis is increased in mice carrying the factor V Leiden mutation following bleomycin injury. *Thromb. Haemost.* 2001;85(3):441–44.
35. Yee T.T., Griffioen A., Sabin C.A., Dusheiko G., Lee C.A. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut.* 2000;47(6):845–51.
36. Maharshak N., Halfon P., Deutsch V., Peretz H., Berliner S., Fishman S., Zelber-Sagi S., Rozovski U., Leshno M., Oren R. Increased fibrosis progression

- rates in hepatitis C patients carrying the prothrombin G20210A mutation. *World J. Gastroenterol.* 2011;17(45):5007–13.
37. Dik K., de Bruijne J., Takkenberg R.B., Roelofs J.J., Tempelmans M.J., Dijkgraaf M.G., Gelderblom H.C., Reesink H.W., Meijers J.C., Jansen P.L., Levi M. Factor XIII Val34Leu mutation accelerates the development of fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Hepatol. Res.* 2012;42(7):668–76.
38. Goodman Z.D., Ishak K.G. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin. Liver Dis.* 1995;15(1):70–81.
39. Scheuer P.J., Ashrafzadeh P., Sherlock S., Brown D., Dusheiko G.M. The pathology of hepatitis C. *Hepatology.* 1992;15(4):567–71.
40. Bach N., Thung S.N., Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology.* 1992;15(4):572–77.
41. Lefkowitz J.H., Schiff E.R., Davis G.L., Perrillo R.P., Lindsay K., Bodenheimer H.C. Jr, Balart L.A., Ortego T.J., Payne J., Dienstag J.L., et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology.* 1993; 104(2):595–603.
42. Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A., Tripodi M.F., Utili R., Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology.* 2001;33(6):1358–64.
43. Adinolfi L.E., Ingresso D., Cesaro G., Cimmino A., D'Anto M., Capasso R., Zappia V., Ruggiero G. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2005;41(5):995–1003.
44. Toniutto P., Fabris C., Falletti E., Cussigh A., Fontani E., Bitetto D., Fornasiere E., Minisini R., De Feo T., Marangoni F., Pirisi M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C. *Liver Int.* 2008;28(2):257–63.
45. Martinelli A., Knapp S., Anstee Q., Worku M., Tommasi A., Zucoloto S., Goldin R., Thursz M. Effect of a thrombin receptor (protease-activated receptor 1, PAR-1) gene polymorphism in chronic hepatitis C liver fibrosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(9):1403–9.
46. Asselah T., Bieche I., Laurendeau I., Paradis V., Vidaud D., Degott C., Martinot M., Bedossa P., Valla D., Vidaud M., Marcellin P. Liver gene expression signature of mild fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;129(6):2064–75.
47. Bieche I., Asselah T., Laurendeau I., Vidaud D., Degott C., Paradis V., Bedossa P., Valla D.C., Marcellin P., Vidaud M. Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Virology.* 2005;332(1):130–44.
48. Nejjari M., Couvelard A., Mosnier J.F., Moreau A., Feldmann G., Degott C., Marcellin P., Scoazec J.Y. Integrin up-regulation in chronic liver disease: relationship with inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Pathol.* 2001; 195(4):473–81.
49. D'Amico M., Pasta F., Pasta L. Thrombophilic genetic factors PAI-1 4G-4G and MTHFR 677TT as risk factors of alcohol, cryptogenic liver cirrhosis and portal vein thrombosis, in a Caucasian population. *Gene.* 2015; 568(1):85–8.
50. Vrabelova S., Letocha O., Borsky M., Kozak L. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease. *Mol. Genet. Metab.* 2005;86(1–2):277–85.
51. Gromadzka G., Rudnicka M., Chabik G., Przybykowski A., Czlonkowska A. Genetic variability in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) affects clinical expression of Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2011;55(4):913–19.
52. Schaefer M., Weber L., Gotthardt D., Seessle J., Stremmel W., Pfeiffenberger J., Weiss K.H. Coagulation Parameters in Wilson Disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015;24(2):183–88.
53. Pihusch R., Rank A., Gohring P., Pihusch M., Hiller E., Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J. Hepatol.* 2002;37(5):548–55.
54. Ben-Ari Z., Panagou M., Patch D., Bates S., Osman E., Pasi J., Burroughs A. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J. Hepatol.* 1997;26(3):554–59.
55. Biagini M.R., Tozzi A., Marcucci R., Panizza R., Fedi S., Milani S., Galli A., Ceni E., Capanni M., Manta R., Abbate R., Surrenti C. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulability in primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2006;12(10):1607–12.
56. Kasapoglu B., Turkyay C., Yalcin K.S., Kosar A., Bozkurt A. MTHFR 677C/T and 1298A/C mutations and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Med.* 2015;15(3):248–51.
57. Sazci A., Ergul E., Aygun C., Akpinar G., Senturk O., Hulagu S. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Cell. Biochem. Funct.* 2008;26(3):291–96.
58. Brochado F.M.J., Domenici F.A., Candolo Martinelli Ade L., Zucoloto S., de Carvalho da Cunha S.F., Vannucchi H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and serum homocysteine levels in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Nutr. Metab.* 2013; 63(3):193–99.
59. Serin E., Guclu M., Atac F.B., Verdi H., Kayaselcuk F., Ozer B., Bilezikci B., Yilmaz U. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2007;52(5):1183–86.
60. Catalano D., Trovato G.M., Ragusa A., Martines G.F., Tonzuso A., Pirri C., Buccheri M.A., Trovato F.M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and MTHFR 1298A > C gene polymorphism. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(2):151–59.

Информация об авторах:

- Е.Е. Старостина** – аспирант, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; e-mail: starostinaee@gmail.com
- С.В. Фастовец** – аспирант, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; e-mail: s.v.fastovets@gmail.com.
- Л.М. Самоходская** – к.м.н., доцент, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; e-mail: slm@fbm.msu.ru
- Т.П. Розина** – к.м.н., доцент, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; e-mail: alrozjn@ya.ru
- Т.М. Игнатова** – д.м.н., в.н.с., ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; e-mail: tmignatova@gmail.com
- Т.Н. Краснова** – к.м.н., доцент, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; e-mail: krasnovatmgu@yandex.ru
- Н.А. Мухин** – д.м.н., проф., акад. РАН, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; e-mail: moukhin-nephro@yandex.ru